

**Tratamiento de la parada cardiaca
asfíctica en un modelo animal infantil:
comparación de la adrenalina y la
terlipresina**



TESIS DOCTORAL

Bárbara C. Fernández Barrio

Director: Prof. Dr Jesús López-Herce Cid

Codirector: Dr Santiago Mencía Bartolomé

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Madrid, 2010

Agradecimientos

La realización de esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración de numerosas personas. A todas ellas va dirigido mi agradecimiento.

En primer lugar, al director de esta Tesis, el Dr. Jesús López-Herce, sin el cual nada de esto habría sido posible. Gracias por darme la oportunidad de participar en este proyecto y de trabajar a su lado, introduciéndome en el mundo de la experimentación con animales. Gracias por su implicación, por las incontables horas dedicadas, por su infinita paciencia y sobre todo, por no perder la fe en mí (a pesar de todo). Ha sido un privilegio trabajar a su lado.

Al Dr. Santiago Mencía, que ha ejercido como codirector de este proyecto. Gracias por sus enseñanzas en el Experimental y por tolerar mi torpeza con el material quirúrgico, siempre con una sonrisa en los labios. Gracias por sus ánimos y sus consejos afectuosos, especialmente en los momentos más bajos, por la supervisión del trabajo y por su ayuda con la estadística.

Gracias a todo el equipo del Departamento de Medicina Experimental del Hospital Gregorio Marañón, que durante todo este tiempo trabajaron para que este proyecto viera la luz. Muy en especial a Mercedes Adrados, por su inestimable profesionalidad y por no desesperarse conmigo en el desempeño del Experimental.

A todos los compañeros que participaron en el desarrollo de las experiencias, especialmente a Javier Urbano, por acompañarme en el Experimental y por ayudarme en todas las dudas que me surgieron. Su tenacidad y su capacidad de organización, siempre con un gesto amable, no dejan de sorprenderme.

A José María Bellón, del Departamento de Medicina Preventiva, por el análisis estadístico, siempre preciso y siempre a tiempo.

Al Servicio de Bioquímica de Urgencias del Hospital Gregorio Marañón, que hizo posible las determinaciones analíticas.

A mis “pequeños pacientes” durante este trabajo, los cerditos, y a todos los animales de experimentación, que juegan un papel relevante en el progreso de ésta y muchas otras disciplinas médicas. Para que su sacrificio no sea en vano.

A los compañeros y maestros (ellos saben quiénes son) que me introdujeron en el fascinante mundo de los Intensivos Pediátricos y que tanto echo de menos.

Y por último, y no por ello menos importante, a los pilares de mi vida, que me siguen sosteniendo, ahora y siempre. A mi familia, que es mi orgullo, mi brújula y mi norte. A los que cuidan de mí desde alguna parte, porque siempre les siento cerca. A mis amigos, que son los hermanos que siempre quise tener. A David, por haber asumido el reto de acompañarme en la vida y por haberme ayudado a sobrevivir en los malos tiempos.

A todos mi mayor reconocimiento y gratitud.

A mi madre, por su lucha y su coraje.
A mi padre, desde la nostalgia.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Historia de la reanimación cardiopulmonar	2
2. La parada cardiorrespiratoria en el niño	3
2.1. Definición	3
2.2. Epidemiología y etiología de la parada cardiorrespiratoria en la infancia	4
2.3. Diagnóstico	5
2.4. Pronóstico	6
3. La reanimación cardiopulmonar en el niño	8
3.1. Concepto y tipos de reanimación	8
3.2. Fisiología de la reanimación cardiopulmonar	10
3.2.1. Ventilación	11
3.2.2. Masaje cardiaco	12
3.2.3. Relación masaje-ventilación.....	13
3.2.4. Perfusión tisular durante la reanimación cardiopulmonar	14
4. Tratamiento farmacológico de la PCR	16
4.1. Adrenalina	17
4.2. Alternativas a la adrenalina	22
4.2.1. Noradrenalina	22
4.2.2. Fenilefrina.....	23
4.2.3. Dopamina	24
4.2.4. Vasopresina	26
4.2.5. Terlipresina.....	34
5. Monitorización y valoración de la eficacia de las maniobras de RCP	35
5.1. Valoración clínica.....	35
5.2. Monitorización respiratoria	36
5.3. Monitorización hemodinámica.....	39
5.4. Monitorización de la perfusión sistémica.....	46
5.5. Monitorización de la perfusión regional durante la RCP	48
II. OBJETIVOS	52
III. HIPOTESIS	54

IV. MATERIAL Y MÉTODOS	56
1. Tipo de estudio	57
2. Instalaciones	57
3. Equipo investigador	57
4. Sujetos de estudio	57
5. Material.....	58
6. Métodos	61
6.1. Diseño del estudio	61
6.2. Preparación y monitorización.....	62
6.3. Medición basal.....	64
6.4. Inducción de parada cardiorrespiratoria asfíctica	65
6.5. Reanimación cardiopulmonar.....	65
7. Análisis estadístico de los resultados	67
V. RESULTADOS	69
1. Evolución clínica	71
1.1. Situación basal previa a la inducción de la PCR	71
1.2. Evolución del periodo asfíctico	75
1.2.1. Evolución hemodinámica	77
1.2.2. Evolución de los parámetros gasométricos	80
1.2.3. Parámetros de perfusión tisular	81
1.2.4. Hallazgos analíticos (hemograma y bioquímica).	81
1.3. Parada cardiorrespiratoria.....	82
1.4. Reanimación cardiopulmonar.....	82
1.4.1. Evolución hemodinámica	84
1.4.2. Evolución de los parámetros gasométricos	84
1.4.3. Parámetros de perfusión tisular durante la RCP	85
1.5. Recuperación de circulación espontánea.....	85
1.5.1. Evolución hemodinámica	89
1.5.2. Evolución de los parámetros gasométricos	91
1.5.3. Evolución de los parámetros de perfusión.....	91
1.5.4. Datos analíticos	92
2. Correlación entre parámetros	92

3. Comparación de los 4 grupos de tratamiento	95
3.1. Características basales	95
3.2. Comparación durante el periodo de asfixia entre los 4 grupos terapéuticos.	100
3.3. Comparación durante la PCR entre los 4 grupos terapéuticos	100
3.4. Comparación durante la RCP entre los 4 grupos terapéuticos	101
3.5. Comparación de la RCE entre los 4 grupos de terapéuticos	102
4. Factores relacionados con la RCE	104
VI. DISCUSIÓN.....	108
1. Modelos animales infantiles de parada cardiorrespiratoria	109
2. Evolución	110
2.1. Respuesta a la asfixia.....	110
2.1.1. Respuesta hemodinámica	110
2.1.2. Respuesta gasométrica.....	113
2.1.3. Perfusión tisular.....	114
2.2. Parada cardiorrespiratoria.....	118
2.3. Reanimación cardiopulmonar.....	119
2.3.1. Respuesta hemodinámica	119
2.3.2. Respuesta gasométrica.....	121
2.3.3. Perfusión tisular.....	122
2.4. Recuperación de la circulación espontánea (RCE)	123
2.4.1. Respuesta hemodinámica	123
2.4.2. Respuesta gasométrica.....	126
2.4.3. Perfusión tisular.....	126
3. RCE: comparación entre los grupos terapéuticos.....	128
3.1. Adrenalina a dosis estándar frente a dosis elevadas.....	129
3.2. Adrenalina frente a vasopresina o terlipresina	129
3.3. Adrenalina más terlipresina.....	132
4. Efectos hemodinámicos y sobre la perfusión tisular. comparación entre grupos.....	134
5. Factores pronósticos relacionados con la RCE	136
6. Limitaciones	139
VII. CONCLUSIONES	141
VIII. BIBLIOGRAFÍA	144

GLOSARIO DE TÉRMINOS

AESP: actividad eléctrica sin pulso.

CFI: índice de función cardíaca.

dPmax: índice de contractilidad ventricular.

ECG: electrocardiograma / electrocardiográfico.

ELWI: índice de agua extravascular pulmonar.

EtCO₂: presión parcial de CO₂ en aire espirado.

FC: frecuencia cardíaca.

FSC: flujo sanguíneo cerebral.

GEDVI: índice de volumen intracardiaco telediastólico.

GC: gasto cardíaco.

IC: índice cardíaco.

ITBI: índice de volumen sanguíneo intratorácico.

IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas.

IVS: índice de volumen sistólico.

NIRS: espectroscopia con espectro próximo al infrarrojo.

OXC: oximetría cerebral.

OXR: oximetría renal.

PAP: presión de arteria pulmonar.

PCP: presión capilar pulmonar.

PCR: parada cardiorrespiratoria.

PgCO₂: presión parcial de CO₂ en mucosa gástrica.

pHi: pH intramucoso gástrico.

PPC: presión de perfusión cerebral.

PVC: presión venosa central.

RCE: recuperación de la circulación espontánea.

RCP: reanimación cardiopulmonar.

SvcO₂: saturación venosa central.

SVV: variación de volumen sistólico.

TA: tensión arterial (TAS: sistólica; TAD: diastólica; TAM: media).

TDF: termodilución femoral.

TDP: termodilución pulmonar.

I. INTRODUCCIÓN

La parada cardiorrespiratoria, definida como la interrupción brusca de la respiración y circulación espontáneas, es una de las causas más importantes de morbimortalidad tanto en niños como en adultos.¹⁻³ A pesar de los avances en prevención, formación en reanimación cardiopulmonar y tratamiento precoz, el porcentaje de recuperación de la circulación espontánea y la supervivencia a largo plazo tras una parada cardiorrespiratoria son todavía bajos, tanto en niños como en adultos.⁴⁻⁶ Por esta razón, es necesario evaluar técnicas y fármacos alternativos que puedan mejorar la supervivencia.

HISTORIA DE LA REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR

Las primeras referencias a maniobras de resucitación se remontan al Antiguo Testamento y a lo largo de la historia se citan diversas técnicas para lograr la recuperación de sujetos fallecidos.⁷

En 1956 Zoll y cols lograron la reversión eléctrica de la fibrilación ventricular mediante la aplicación de electrodos externos,⁸ pero no es hasta la década de los sesenta cuando se describe la técnica secuencial de la reanimación cardiopulmonar (RCP) tal y como se concibe en la actualidad. En 1958, Safar y Elam describieron la técnica de ventilación mediante la insuflación de aire boca a boca,⁹ y en 1960 Kouwenhoven describió el masaje cardiaco externo, inaugurando la era moderna de la RCP.¹⁰ La simplicidad de esta técnica ha conducido a su generalización.^{1,11}

En 1966 la Academia Nacional de las Ciencias y el Consejo Nacional de Investigación de Estados Unidos realizó la primera conferencia sobre reanimación

cardiopulmonar, donde se sentaron las bases para la protocolización de la RCP y se estableció la necesidad de generalizar el entrenamiento del personal sanitario en las técnicas de reanimación cardiopulmonar.⁷ Posteriormente la Academia Americana de Cardiología (AHA) ha actualizado periódicamente las recomendaciones de RCP.¹² En 1989 se creó el Consejo Europeo de Resucitación (ERC), en el que participan expertos del Comité Español de RCP, y en 1992 se publicaron las Normas Europeas de Soporte Vital para Adultos.¹³

El primer grupo de RCP pediátrica se creó en Estados Unidos en 1978, con participación de miembros de la AHA (American Heart Association) y de la Academia Americana de Pediatría. Su primera conferencia tuvo lugar en 1983, coincidiendo con la publicación de sus recomendaciones, junto a las del adulto.¹² En Europa las primeras normas del grupo pediátrico del ERC fueron publicadas en 1994.¹⁴ El Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal se creó en 1992 y ha publicado periódicamente sus recomendaciones.^{2, 3, 15}

LA PARADA CARDIORRESPIRATORIA EN EL NIÑO

Definición

La parada cardiorrespiratoria (PCR) se define como la interrupción brusca, inesperada y potencialmente reversible de la actividad mecánica del corazón y de la respiración espontánea, que se traduce clínicamente en pérdida de conciencia, apnea o respiración en boqueadas (*gaspings*) y ausencia de pulso arterial central.¹⁶ Como consecuencia se produce una brusca disminución del transporte de oxígeno a la periferia

y órganos vitales, conduciendo, si esta situación no revierte, a la anoxia tisular y muerte biológica. Dado que toda parada cardiaca se acompaña siempre de parada respiratoria, ambos términos, parada cardiaca y parada cardiorrespiratoria, se consideran equivalentes.^{1,2}

El concepto de PCR no se aplica a las situaciones terminales que son consecuencia de la evolución final de una enfermedad o del envejecimiento biológico.³

Epidemiología y etiología de la parada cardiorrespiratoria en la infancia

La epidemiología de la PCR en el niño no sólo difiere de la de los adultos, sino que varía en las diversas edades (recién nacido, lactante, preescolar, niño mayor y adolescente),^{6, 16} siendo más prevalente en lactantes respecto a niños mayores y adolescentes y ligeramente superior en niños que en niñas.^{6, 17}

La incidencia de la PCR extrahospitalaria en niños oscila entre 1 y 20 por 100.000, cifras que varían según se incluya la parada cardiorrespiratoria de origen traumático o no.^{6, 16} La incidencia de PCR intrahospitalaria varía entre 1,5 a 5/1.000 ingresos y se estima que supone aproximadamente un 5% de los ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos.^{17, 18}

A diferencia del adulto, donde un porcentaje importante de casos de parada cardiorrespiratoria se produce de manera súbita debido a trastornos cardiacos primarios, la PCR en la infancia en muchas ocasiones no suele producirse de manera súbita, sino que representa el estadio final de diferentes procesos que cursan con acidosis e hipoxemia.³

Las causas de PCR en la infancia pueden clasificarse en dos categorías:

- La PCR en niños sanos, cuyas causas más frecuentes son: ³
 - El síndrome de muerte súbita en menores de 1 año.
 - Los accidentes en mayores de 1 año.
- La PCR que ocurre en niños previamente enfermos, cuyas causas más frecuentes son:
 - Enfermedades respiratorias: las más importantes son la obstrucción de la vía aérea (anatómica, inflamatoria o infecciosa) y los accidentes (politraumatismo, ahogamiento, inhalación de gas).³
 - Alteraciones circulatorias: shock, séptico, anafiláctico o hipovolémico.¹⁹
 - Enfermedades cardíacas: ocurren fundamentalmente en niños afectados de cardiopatía congénita, sobre todo durante el postoperatorio de cirugía cardíaca. También ocurre, aunque con menos frecuencia, en niños que presentan trastornos del ritmo cardíaco.²⁰
 - Alteraciones neurológicas (traumatismo craneoencefálico, convulsiones, tumores) y politraumatismos (que representan aproximadamente el 30% de las PCR en niños).⁶

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la PCR se sustenta en una triada sintomática: pérdida brusca de conciencia, apnea, bradipnea o respiración agónica, y ausencia de pulsos arteriales centrales o signos vitales. Dependiendo de la precocidad del diagnóstico también pueden aparecer otros signos, como cianosis o midriasis.^{1,3}

En el ECG pueden aparecer diversos ritmos cardiacos que no producen un gasto cardiaco suficiente para mantener la perfusión de los órganos vitales. Las alteraciones electrocardiográficas observadas en la PCR infantil, por orden de frecuencia, son: ^{1, 6, 16}

- Asistolia.
- Bradicardia grave (sinusal, nodal o ventricular).
- Actividad eléctrica sin pulso.
- Fibrilación ventricular.
- Taquicardia ventricular sin pulso.
- Bloqueo aurículo-ventricular completo.

Durante la PCR la tensión arterial, la saturación transcutánea de oxígeno y la capnografía son indetectables.¹⁹

Pronóstico

El pronóstico de la PCR pediátrica es malo, con tasas de supervivencia que oscilan entre el 3,4 y el 22%, algo superiores a las encontradas en adultos.^{6, 17, 19} Incluso las paradas intrahospitalarias, a priori con mejor pronóstico debido al entorno, técnica y logísticamente más favorable, presentan una tasa de supervivencia que oscila entre el 14 y el 36%;^{17, 18} e incluso en algunas series esta tasa es inferior a la encontrada en adultos.^{4, 5}

A pesar de los esfuerzos para prevenir la PCR y mejorar los cuidados antes, durante y después de la misma, la supervivencia se ha modificado poco en las últimas décadas.^{6, 21} La supervivencia es mayor en preescolares, escolares y adolescentes que en lactantes y adultos.^{6, 16} Asimismo, los pacientes con un ritmo ECG inicial de fibrilación

ventricular o taquicardia ventricular presentan mayores tasas de supervivencia que aquellos con asistolia o actividad eléctrica sin pulso.^{5, 16, 20}

Los factores más importantes que determinan la supervivencia y la presencia de secuelas tras una PCR son:

- La causa y el mecanismo desencadenante de la PCR. Las causas de PCR con peor pronóstico son la muerte súbita del lactante y la PCR de origen traumático.^{17, 20}
- El tipo de parada, respiratoria o cardiaca; siendo mejor el pronóstico de las paradas respiratorias.^{16, 20}
- El lugar donde se produjo la PCR; teniendo mejor pronóstico la PCR intrahospitalaria.^{16, 17}
- El estado clínico previo del paciente; los pacientes con patología grave previa tienen peor pronóstico.^{3, 20}
- El tiempo transcurrido entre la PCR y el inicio de la RCP. Este es un factor fundamental, existiendo una relación inversa entre el tiempo transcurrido hasta el inicio de la reanimación cardiopulmonar y la supervivencia.^{18, 22}
- El tiempo en recuperar la circulación espontánea.²²
- El número de dosis de adrenalina administradas: la necesidad de más de 2 dosis se relaciona con un peor pronóstico.^{19, 23}
- La calidad de la RCP, siendo mucho mejor el pronóstico cuando la reanimación es llevada a cabo por un equipo entrenado en RCP.¹⁸
- El intervalo de tiempo entre la parada y la llegada al hospital.²²
- La presencia de pulso palpable al ingreso hospitalario.^{5, 6}
- La temperatura corporal; mejor pronóstico en pacientes ahogados en agua helada.¹⁹
- Los cuidados postreanimación.^{24, 25}

Aunque la mortalidad de la PCR en la infancia es muy elevada, la gran mayoría de los pacientes que se recuperan presentan una supervivencia prolongada y un porcentaje elevado de supervivientes logra una buena recuperación neurológica y funcional.^{6, 19}

LA REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR EN EL NIÑO

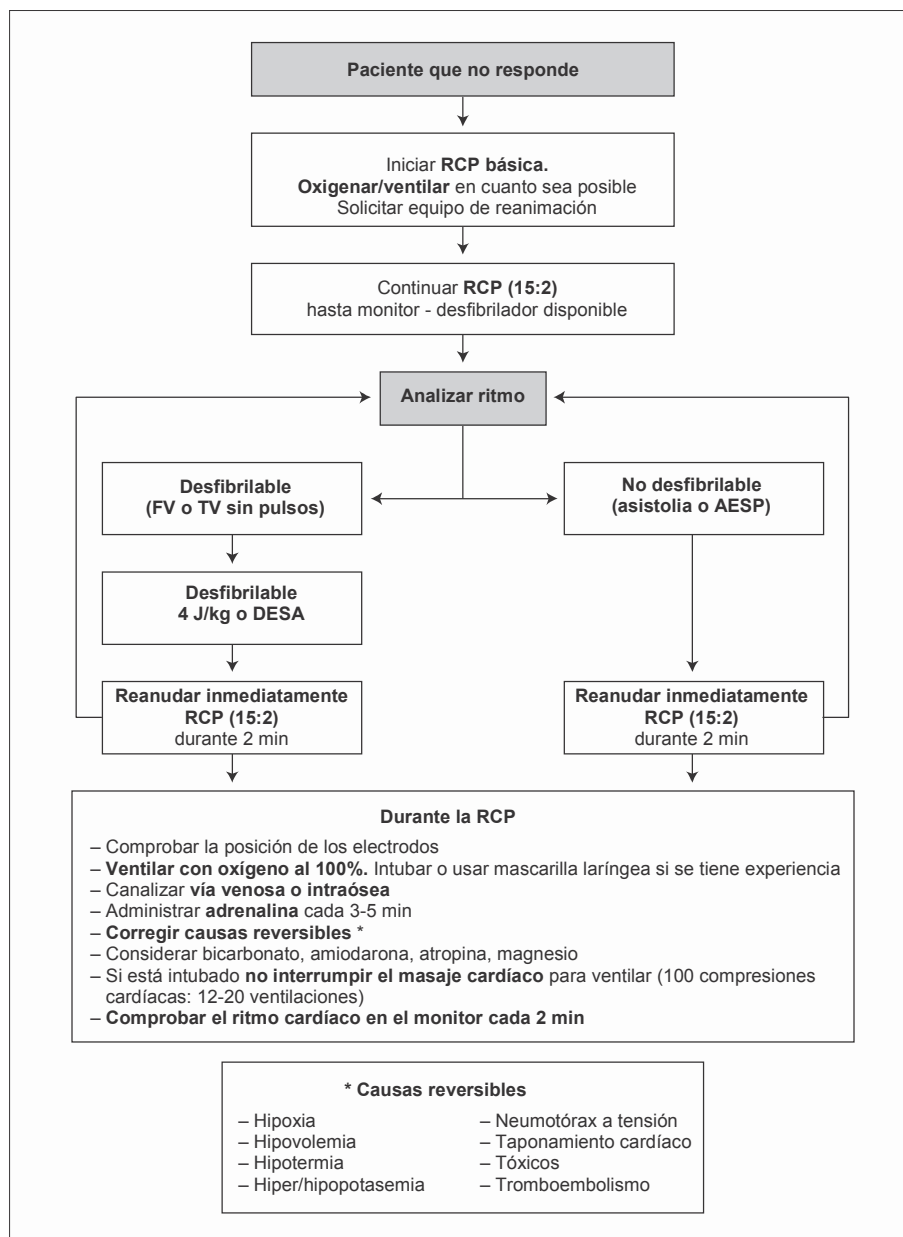
La PCR en la infancia presenta características diferentes a las del adulto. No sólo la causa de la parada es diferente (mayor frecuencia de causas respiratorias en el niño y de cardíacas en el adulto),³ sino que además el ritmo electrocardiográfico más frecuente en el momento de la PCR también difiere, siendo la asistolia el ritmo predominante en la PCR infantil, mientras que en el adulto la fibrilación ventricular es el ritmo más frecuente.^{5, 6, 16}

Estas características hacen que algunos aspectos esenciales de la reanimación cardiopulmonar y la respuesta al tratamiento en niños y adultos sean diferentes. Así, en el niño son esenciales la ventilación y oxigenación precoces, y tras ellos la administración de fármacos, mientras que en el adulto es muy importante valorar la existencia de fibrilación ventricular, en cuyo caso se administraría tratamiento eléctrico precoz.^{1, 2}

Concepto y tipos de reanimación

- *Resucitación*: conjunto de maniobras utilizadas para lograr la recuperación de la circulación espontánea después de la muerte clínica.³

- *Reanimación*: medidas aplicadas para conseguir la recuperación de todos los órganos afectados por la PCR.³
- *Reanimación cardiopulmonar (RCP)*: conjunto de maniobras encaminadas a revertir el estado de PCR, sustituyendo primero, para intentar restaurar después, la respiración y circulación espontáneas. Una vez logrado este objetivo, se debe continuar hasta la recuperación del resto de funciones orgánicas.¹
- *Reanimación cardiopulmonar básica (RCPB)*: conjunto de conocimientos y habilidades que permiten identificar a las víctimas de una PCR, alertar a los sistemas de emergencias médicas y realizar una sustitución inicial de las funciones respiratoria y circulatoria hasta que la víctima pueda recibir un tratamiento más cualificado. No precisa ningún tipo de material específico.¹
- *Reanimación cardiopulmonar avanzada (RCPA)*: conjunto de técnicas y maniobras dirigidas a proporcionar el tratamiento definitivo de la PCR, optimizando la sustitución de las funciones respiratoria y circulatoria. Ello incluye el manejo de la vía aérea, la ventilación con oxígeno, la consecución de un acceso vascular, la administración de fármacos, el diagnóstico y tratamiento de las arritmias, y por último, la estabilización, el transporte y la recuperación de las lesiones secundarias a la hipoxia/isquemia. El algoritmo de RCP avanzada en el niño está recogido en la figura 1.^{1,2}
- *Reanimación cardiocerebral*: concepto ampliado de RCP que incluye medidas para mejorar el pronóstico vital a medio y largo plazo en los pacientes con PCR (optimización de maniobras de RCP y de cuidados postresucitación).^{25,26}

Figura 1. Algoritmo de RCP avanzada en niños¹⁵

Fisiología de la reanimación cardiopulmonar

Los objetivos de la RCP son preservar la viabilidad de los órganos durante la parada cardíaca y tratar de restablecer precozmente la circulación espontánea.¹ Para ello es preciso lograr que la presión de perfusión tisular sea adecuada, sobre todo en aquellos

órganos que desempeñan funciones vitales como el corazón, el cerebro y los pulmones.²⁷

Ventilación

Las peculiaridades de la PCR en los niños hacen que la ventilación tenga una importancia especial. Su elevada actividad metabólica hace que las demandas de oxígeno sean mayores que en el adulto, y por ello, una ventilación alveolar inadecuada conduce rápidamente a la hipoxemia. Otros factores, como la gran elasticidad de la caja torácica y la distensibilidad pulmonar reducida, condicionan un mayor consumo de oxígeno y la aparición de cortocircuitos intrapulmonares.^{16, 28}

Se recomienda que el volumen insuflado durante la RCP sea el suficiente para lograr una expansión torácica similar a la que se obtendría en ventilación espontánea.^{16,}

29

A pesar de que durante la RCP el gasto cardíaco no suele superar el 10-25% del valor normal¹⁶ y que, por tanto, el flujo pulmonar es muy bajo, algunos estudios encuentran que la ventilación aumenta la PaO₂ y el pH arterial, disminuye la pCO₂, arterial, venosa y tisular, sobre todo la miocárdica, favoreciendo la recuperación de la circulación espontánea.^{30, 31}

Sin embargo, otros estudios han encontrado valores adecuados de gases sanguíneos arteriales durante la RCP inicial llevada a cabo sólo con masaje cardíaco continuo, sin ventilación, debido en parte al mínimo consumo de oxígeno en ausencia de flujo sanguíneo.^{32, 33} Todo ello, junto al efecto hemodinámico negativo que ejerce la sobreventilación durante la RCP (disminución del retorno venoso y del gasto cardíaco) y el efecto deletéreo que supone la interrupción del masaje cardíaco para insuflar aire en la ventilación,^{34, 35} han conducido a algunos autores a plantear la RCP sólo con

compresiones torácicas y sin ventilación,^{21, 32, 36} especialmente en pacientes con fibrilación ventricular primaria y vías respiratorias abiertas.³⁷

Por el momento, parece prudente realizar ventilación en todos los niños con PCR, en particular en la PCR de origen asfíctico, dado que los pulmones están desprovistos de oxígeno, lo que lleva a una rápida hipoxemia arterial y a acidosis.^{30, 38}

Masaje cardiaco

Existen dos teorías que explicarían los mecanismos por los cuales la reanimación cardiopulmonar (RCP) consigue generar flujo sanguíneo: la teoría de la bomba cardiaca y la teoría de la bomba torácica.

a) Teoría de la bomba cardiaca.

Durante el masaje cardiaco la sangre es eyectada del corazón mediante la compresión cardiaca entre el esternón y la columna vertebral. De acuerdo con esta teoría, la compresión esternal elevaría las presiones intraventriculares por encima de la presión intratorácica. La compresión del corazón provocaría el cierre de las válvulas aurículo-ventriculares y la eyección de la sangre almacenada en su interior. El gradiente de presión arteriovenoso generado sería el responsable de la mejoría de la perfusión tisular. Durante la fase de relajación, las presiones ventriculares se harían inferiores a las presiones auriculares, permitiendo la apertura de las válvulas aurículo-ventriculares y el llenado ventricular.³⁹ Algunos estudios ecocardiográficos apoyan esta teoría.⁴⁰ En cambio, otros estudios han encontrado que el masaje cardiaco externo provoca aumentos similares en el lecho arterial y venoso y que la sincronización de ventilación y masaje cardiaco consigue presiones arteriales superiores a las observadas con ventilación y compresiones alternas.³⁹

b) Teoría de la bomba torácica.

La propulsión de sangre durante la compresión esternal se debe al aumento de presión intratorácica, más que al efecto puramente mecánico de la compresión cardiaca externa. La compresión del tórax durante la RCP genera presiones similares en ventrículo izquierdo, aorta, aurícula derecha y arteria pulmonar. Las presiones intratorácicas tienen que ser superiores a las extratorácicas para generar un flujo sanguíneo anterógrado.³⁹ El flujo arterial se vería favorecido, en parte, por la existencia de válvulas funcionales en las venas yugulares y subclavias que evitan la transmisión de las presiones positivas intratorácicas a la circulación cerebral, manteniendo un gradiente de presión arteriovenoso que facilitaría el flujo cerebral anterógrado; también la compresibilidad de las grandes venas en comparación con las arterias, en sus puntos de salida del tórax, favorecerían dicho flujo arterial.⁴¹

La teoría de la bomba torácica implica que el corazón durante la RCP es meramente un conducto, rellenándose pasivamente en la fase de relajación durante los intervalos que separan cada compresión. Durante las compresiones torácicas las válvulas aurículo-ventriculares permanecen abiertas durante la fase de eyección, a diferencia de lo que sucede en el ciclo cardiaco normal. Durante la fase de relajación tiene lugar la perfusión sanguínea del miocardio.^{16, 27} Diversos estudios basados en medidas de presión angiográficos y ecocardiográficos apoyan esta teoría.^{39, 40}

Relación masaje-ventilación

Se desconoce la relación adecuada entre compresión torácica y ventilación en el paciente pediátrico.^{29, 42} Estimaciones fisiológicas sugieren que la ventilación necesaria

durante la RCP es mucho menor que la necesaria en condiciones normales, ya que el gasto cardíaco es significativamente inferior al que tiene lugar en ritmo sinusal.^{33, 43}

La relación masaje-ventilación óptima depende de muchos factores, incluyendo la frecuencia de masaje, el volumen corriente inspirado, el flujo sanguíneo generado por las compresiones torácicas, y el tiempo en que las compresiones se ven interrumpidas para proporcionar ventilación.^{28, 42} Teniendo en cuenta la teoría de la bomba torácica, una relación masaje-ventilación 15:2, aún logrando un volumen minuto similar a una relación 5:1, proporcionaría casi un 48% más de compresiones torácicas, manteniendo una presión aórtica y coronaria superiores.^{34, 44} Es por ello que en la actualidad se recomienda esta relación en la RCP pediátrica.^{1, 2}

Perfusión tisular durante la reanimación cardiopulmonar

Las maniobras de RCP buscan preservar la viabilidad de los órganos durante la parada cardíaca garantizando una perfusión tisular suficiente.⁴² La presión negativa intratorácica generada en la fase de relajación del masaje cardíaco permite el retorno venoso, y es uno de los factores principales para la consecución de una presión de perfusión coronaria y un flujo miocárdico durante la RCP^{27, 45} (figura 2). Modelos matemáticos y estudios en animales y en humanos estiman que el gasto cardíaco conseguido durante la RCP es aproximadamente un tercio de los valores normales.^{27, 46, 47}

Durante la RCP el masaje cardíaco externo, realizado en las mejores condiciones, genera entre un 10 y un 25% del flujo miocárdico basal^{27, 48} y un flujo sanguíneo cerebral que no supera el 50% del normal.⁴⁹ Las cifras se aproximan a los valores normales cuando se realiza masaje cardíaco abierto.¹⁶

a) Flujo sanguíneo miocárdico.

El tejido miocárdico requiere un flujo sanguíneo mínimo de 18 ml/min/100 g de tejido para cubrir sus requerimientos metabólicos imprescindibles.²⁷

Durante la RCP el factor fundamental para lograr el restablecimiento de la circulación espontánea consiste en alcanzar una presión de perfusión miocárdica suficiente durante la fase de descompresión torácica. En esa fase de descompresión las presiones intersticiales miocárdicas y la presión venosa son menores, los capilares están abiertos y la sangre puede pasar desde la aorta a las arterias coronarias.²⁷ Se considera que el flujo sanguíneo miocárdico es el factor predictor hemodinámico más fiable en la RCP, y que es necesaria una presión de perfusión coronaria de 15-20 mmHg y un flujo miocárdico de 20-25 ml/min/100 g de tejido para conseguir la recuperación de la circulación espontánea. Estos requerimientos aumentan en situaciones de RCP prolongada.²⁷

b) Flujo sanguíneo y perfusión cerebral.

El cerebro humano, a pesar de representar tan sólo el 2% del peso corporal, recibe el 15% del gasto cardíaco y consume el 20% del oxígeno total. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal es de unos 55 ml/min/100 g de tejido cerebral y tiene la característica de ser autorregulado, siendo capaz de mantenerse constante ante variaciones muy amplias de la presión arterial media (50-150 mmHg). Cuando el FSC desciende por debajo de 20 ml/min/100 g desaparece la función cortical, y si desciende por debajo de 10 ml/min/100 g de forma prolongada se producen lesiones neuronales irreversibles.^{50, 51}

Durante la RCP el flujo cerebral depende de las fluctuaciones en la presión intratorácica. La presión de perfusión cerebral, resultante de la diferencia entre la

presión arterial sistólica y la presión intracraneal, es mayor durante la fase de compresión torácica al originarse un gradiente de presión arteriovenoso entre la carótida y la yugular, favorecido por las válvulas venosas que minimizan la transmisión de la presión venosa central a las venas yugulares. Pese al funcionamiento de dichas válvulas, la presión de la vena yugular interna aumenta a más del doble durante la compresión torácica, limitando el gradiente arteriovenoso obtenido. Además, durante la fase de compresión torácica la presión intratorácica se transmite parcialmente al cerebro a través del espacio subaracnoideo espinal y de los plexos paravertebrales, produciendo un aumento de la presión intracraneal que supera la presión en la vena yugular.⁴¹

El potencial máximo de diferencia de presión arteriovenosa cerebral (presión de perfusión cerebral) obtenido durante la RCP no supera los 15-20 mmHg, siendo muy inferior al obtenido con el latido cardiaco espontáneo, y desaparece durante la fase de descompresión.²⁶

La duración de la RCP es determinante del estado neurológico en los supervivientes, lo que sugiere que la isquemia cerebral continúa durante las maniobras de RCP.^{25, 26}

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA PCR

La importancia de la perfusión de los órganos vitales hace que el tono vasomotor y la presión de perfusión resultante sean factores fundamentales durante la RCP.⁴² Por ello el tratamiento farmacológico se ha centrado en medicamentos que aumenten la perfusión miocárdica.^{1, 52}

La adrenalina ha sido el fármaco fundamental para el tratamiento de la PCR durante más de medio siglo y sigue siendo el tratamiento farmacológico recomendado por las normas internacionales para la RCP en niños y adultos.¹ Sin embargo, a lo largo de la última década, se han buscado fármacos alternativos en un intento de mejorar el pronóstico de la PCR.^{53, 54}

Adrenalina

En la actualidad la adrenalina sigue siendo el vasopresor de elección en la PCR con cualquier tipo de ritmo electrocardiográfico.^{1, 2, 16}

- Mecanismo de acción: la adrenalina es una catecolamina endógena, sintetizada, almacenada y liberada en las células cromafines de la médula adrenal, que actúa como una hormona circulante. Posee actividad alfa y beta adrenérgica, estimulando receptores α_1 , β_1 y β_2 , combinando efectos inotrópico y vasopresor o vasodilatador. Su efecto es dosis dependiente: a dosis bajas predomina el estímulo β_1 y β_2 , mientras que dosis mayores (0,15-0,3 mg) estimulan los receptores α_2 , produciendo vasoconstricción.^{52, 55}
- Dosis bajas de adrenalina aumentan el gasto cardiaco a través de sus efectos inotrópicos y cronotrópicos por estimulación β_1 , mientras que la vasoconstricción inducida por estimulación de los receptores alfa adrenérgicos se ve parcialmente compensada por la vasodilatación en vasos periféricos por efecto β_2 . Esto conduce a un aumento del gasto cardiaco, con resistencias vasculares sistémicas disminuidas y con un efecto variable sobre la presión arterial media.⁵⁶
- A dosis elevadas predomina el efecto alfa adrenérgico, y por ello, además de mantener el efecto inotrópico, la adrenalina aumenta las resistencias vasculares

sistémicas mediante estimulación α_1 y eleva la presión diastólica aórtica, con el consiguiente incremento del flujo sanguíneo coronario al miocardio, lo cual favorece la contractilidad.^{52, 55}

- Farmacología de la adrenalina durante la RCP: el efecto beneficioso de la adrenalina durante la RCP se debe a la vasoconstricción mediada por estímulo α_2 adrenérgico, que aumenta la perfusión miocárdica. A su vez aumenta la amplitud y la frecuencia de la fibrilación ventricular, incrementando las probabilidades de éxito de la desfibrilación. Sin embargo, los efectos inotrópico y cronotrópico mediados por receptores β_1 y α_1 conducen a un aumento del consumo de oxígeno miocárdico.^{55, 56}
- Dosis y vía de administración de la adrenalina durante la RCP pediátrica: durante la RCP la adrenalina puede administrarse por vía endovenosa (preferiblemente), intraósea, endotraqueal o intracardiaca. La dosis estándar de adrenalina por vía endovenosa o intraósea es de 0,01 mg/kg, recomendándose una dosis 10 veces superior si se administra por vía endotraqueal salvo en la reanimación neonatal.^{1, 16}

En un intento de mejorar los efectos beneficiosos de la adrenalina en la RCP se llevaron a cabo distintos estudios experimentales con dosis elevadas del fármaco. En 1985, Ralston y cols refirieron que dosis mayores de adrenalina, entre 0,01 y 0,1 mg/kg, mejoraban la tasa de RCE del 40 al 90%.⁵⁷ Años más tarde, Goetting y cols también encontraron mayor tasa de RCE en niños con PCR intrahospitalaria que recibieron dosis elevadas de adrenalina.^{58, 59}

Sin embargo, varios ensayos clínicos aleatorizados realizados posteriormente en adultos no sólo no encontraron diferencias de supervivencia entre la dosis estándar y las dosis altas de adrenalina⁶⁰⁻⁶³ sino que mostraron resultados desfavorables tras la

administración de megadosis de adrenalina durante la RCP, empeorando el pronóstico neurológico.^{61, 64, 65} Ello podría deberse, en parte, a que las megadosis de adrenalina favorecen la lesión isquémica tisular postreanimación (miocárdica y cerebral) por un excesivo aumento local del consumo de oxígeno y a un descenso en el gasto cardiaco.^{66, 67}

En niños los estudios tampoco han demostrado diferencias en la RCE ni en la supervivencia que justifiquen la administración de dosis elevadas de adrenalina.^{66, 68} Más aún, los estudios llevados a cabo muestran una cierta tendencia a mejores tasas de recuperación y de supervivencia en pacientes tratados con dosis estándar de adrenalina,^{61, 66, 69} con mayor tasa de mortalidad en los grupos que reciben dosis elevadas.^{61, 66}

Perondi y cols, en un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego llevado a cabo en 68 niños con PCR intrahospitalaria,⁶⁶ y Carpenter y cols⁶¹ encontraron que los pacientes tratados con dosis elevadas de adrenalina no conseguían una mayor recuperación de la circulación espontánea y que la supervivencia a las 24 horas era menor, especialmente en aquellos con PCR de origen asfíctico.

En el estudio multicéntrico español tampoco se encontraron diferencias significativas en la RCE y la supervivencia entre los pacientes que recibieron adrenalina a dosis normales y altas.⁷⁰

La tabla 1 resume los estudios (clínicos y experimentales) que han comparado distintas dosis de adrenalina en la RCP.

- Efectos secundarios: el efecto inotrópico y cronotrópico mediado por receptores beta adrenérgicos aumenta las ya de por sí elevadas necesidades de oxígeno del miocardio durante la RCP, agravando la lesión isquémica miocárdica y aumentando el riesgo de arritmias ventriculares.⁵⁶ También el efecto α_1 adrenérgico puede

producir una mayor lesión isquémica miocárdica por aumento del consumo de oxígeno local y/o por vasoconstricción coronaria.^{56, 66} Por otra parte, la vasoconstricción producida por las dosis altas de adrenalina puede aumentar la isquemia en otros órganos.⁵⁶

Tabla 1. Adrenalina en RCP: comparación de dosis estándar (Ade) y dosis elevadas (ADa)

Referencia Año	Tipo estudio	Muestra (n°) Modelo	Tratamiento Dosis	Resultados Benef/Adv
Ralston ⁵⁷ 1985	EXP	Perros DEM	Ade-ADa 0,01-0,1 mg/kg	RCE ADa> Ade*
Brown ⁷¹ 1986	EXP	Cerdos FV	Ade-ADa 0,02-0,2-2 mg/kg	Ada > flujo miocárdico y cerebral (no compara RCE)
Goetting ⁵⁸ 1989	Prospectivo Consecutivo	Niños (27) PIH refract	Ade-ADa 0,01-0,2 mg/kg	RCE ADa (86%) > Ade (0%)*
Goetting ⁵⁹ 1991	Prospectivo Consecutivo	Niños (40) PIH refract	Ade-ADa 0,01-0,2 mg/kg	RCE ADa (70%) > Ade (0%)* ADa: supervivencia al alta 40% (62% SN)
Brown ⁶⁰ 1992	ECA_DC_MC	Adultos (1280) PEH	Ade-ADa 0,02-0,2 mg/kg	ADa RCE 33%; svIngr 22%; svA 5%. Coma 6% Ade RCE 30%; svIngr 22%;svA 4%. Coma 8%
Callahan ⁷² 1992	ECA_DC_MC	Adultos (816) PEH	Ade-ADa-NAD 1-15-11 mg	ADa RCE 13%*; svIngr18%; svA 2%. * Ade RCE 8%; svIngr10%; svA 1%. NAD: svA 2,6%. SN: NAD>ADa>Ade
Stiell ⁷³ 1992	ECA_DC_MC	Adultos (650) PCR	Ade vs ADa 1 mg-7 mg	ADa sv1h 18%; svA 3%. SN 10% Ade sv1h 23%; svA 5%. SN 6%
Choux ⁷⁴ 1995	ECA_DC	Adultos (536) PEH	Ade -ADa 1 mg-5 mg	ADa RCE 35,5%; svIngr 24%;sv6m5,5%. Ade RCE 32%; svIngr 20,4%;sv6m 9,2%. ADa, Ade: no efectos adversos (neuro/cardio)
Dieckmann ⁶⁹ 1995	Retrospectivo	Niños (65) PEH	Ade-ADa <0,1 - >0,1 mg/kg	ADa RCE 12,5%; svA 2,5%. SN 100%. Ade RCE 23%; svA 8%. SN 0%.
Carpenter ⁶¹ 1997	Retrospectivo	Niños (51) PIH	Ade-ADa 0,01-0,12 mg/kg	ADa RCE 58%; sv24h 29%; svA 26%. SN 100% Ade RCE 71%; sv24h 50%; svA 23%. SN 57%
Sherman ⁶³ 1997	ECA_DC_MC	Adultos (140) PIH: Asist/FV	Ade-ADa 0,01-0,2 mg/kg	ADa RCE 19% (Asist=4xFV); svA 0% Ade RCE 11% (Asist=2xFV); svA 0%
Gueugniaud ⁶² 1998	ECA_DC_MC	Adultos (3327) PEH	Ade-ADa 1 mg-5 mg	ADa RCE 40%; svIngr 26%;svA 2%. SN 31% Ade RCE 36%; svIngr 23%; svA 3%. SN 43% RCE Asist: ADa>Ade (p=0,01)
Vandycke ⁶⁵ 2000	Metaanálisis		ADa vs Ade	No diferencias supervivencia al alta. Tendencia a favor de Ade.
Perondi ⁶⁶ 2004	ECA_DC	Niños (68) PIH	Ade-ADa 0,01-0,1 mg/kg	ADa RCE 44%; sv24h 3%; svA 0%. Ade RCE 47%; sv24h 20%; svA 12%. SN 50%.
Patterson ⁶⁴ 2005	ECA_DC_MC	Niños (230) PEH	Ade-ADa 0,01-0,1/0,2 mg/kg	ADa RCE 25%; sv24h 17%; svA 56%;SN67% Ade RCE 15%; sv24h 8%;svA 40%; SN100%
Rodríguez- Núñez ⁷⁰ 2005	Prosp multic	Niños (283) PCR	Ade-ADa 0,01-0,01/0,1 mg/kg	ADa RCE 61%; sv24h 46%; svA14%; sv1a14%. Ade RCE 75%; sv24h 67%; svA 0%.
Sharman ⁶⁸ 2005	Revisión	Niños PIH		RCE ADa=Ade Supervivencia ADa <Ade

ADa: adrenalina dosis altas; Ade: adrenalina dosis estándar; Asist: asistolia; DC: doble ciego; ECA: ensayo clínico aleatorio; FV: fibrilación ventricular; MC: multicéntrico; NAD: nordadrenalina; PCR: PCR intra u extrahospitalaria; PEH: parada extrahospitalaria; PIH: parada intrahospitalaria; RCE: recuperación de circulación espontánea; SN: secuelas neurológicas; svA: supervivencia al alta; svIngr: supervivencia al ingreso; Sv1h: supervivencia a 1 hora; sv24h: supervivencia a 24 horas; sv6m: supervivencia a los 6 meses; sv1a: supervivencia a 1 año; *: significación estadística (p<0,05).

Alternativas a la adrenalina en el tratamiento farmacológico de la PCR en niños

Los resultados desalentadores de la RCP, unido a los efectos adversos de la adrenalina, han motivado que se investiguen agentes alternativos que mantengan el tono vascular y el flujo durante la PCR. Sin embargo, ninguno ha demostrado mejores resultados que la adrenalina.^{1, 52}

En la tabla 2 se resumen los estudios más relevantes (clínicos y experimentales) que comparan la adrenalina con otros fármacos en la RCP.

Noradrenalina

- Mecanismo de acción: es una catecolamina endógena, que se produce y actúa cerca de las terminaciones nerviosas presinápticas; sólo pequeñas cantidades son liberadas por la médula adrenal en respuesta al estrés.⁵⁵

La noradrenalina es un potente agonista adrenérgico que estimula los receptores α_1 , con leve efecto β_1 y sin actividad β_2 . El efecto es dosis dependiente, pero a cualquier dosis predomina el efecto α_1 sobre el β_1 . A dosis bajas presenta cierto efecto β_1 , incrementando la contractilidad miocárdica. Al aumentar la dosis se incrementa el efecto α_1 y, aunque también se estimulan receptores β_1 , no se observa un aumento del inotropismo ni del cronotropismo. En comparación con la adrenalina, la noradrenalina produce una mayor vasoconstricción arterial.⁵⁵ El aumento de flujo sanguíneo miocárdico y cerebral es comparable al obtenido con la adrenalina. La noradrenalina también aumenta el consumo de oxígeno miocárdico y el riesgo de lesión isquémica, aunque en menor grado que la adrenalina.⁷⁵

- Noradrenalina en la RCP: algunos estudios en animales encontraron mayor supervivencia en los animales tratados con noradrenalina respecto a la adrenalina.⁷⁶
⁷⁷ Otros, además, encontraron que la noradrenalina añadida a la vasopresina conseguía mayor tasa de recuperación de la circulación espontánea que la adrenalina a dosis altas ⁷⁸ (tabla 2). Varios estudios clínicos han comparado adrenalina y noradrenalina en la RCP en adultos. Callahan y cols, en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, compararon los resultados en 3 grupos de pacientes en PCR extrahospitalaria (adrenalina a dosis elevadas, adrenalina a dosis estándar y noradrenalina), sin encontrar diferencias significativas en la supervivencia, aunque los pacientes tratados con noradrenalina tuvieron peor evolución neurológica. (tabla 2).⁷²
- Efectos secundarios: la noradrenalina puede disminuir el flujo renal y esplácnico y provocar isquemia tisular secundaria debido a la intensa vasoconstricción. Además aumenta el consumo de oxígeno miocárdico, aunque en menor medida que la adrenalina, y puede inducir arritmias.⁵⁵

Fenilefrina

- Mecanismo de acción: es un agente vasopresor sintético no catecolaminérgico, alfa agonista puro que produce un estímulo directo en los receptores α_1 , sin efecto β y con mínimo efecto α_2 . Una pequeña parte del efecto ejercido se debe a que estimula la liberación de noradrenalina endógena. Produce una intensa vasoconstricción con mínimo efecto inotrópico y cronotrópico, aumentando las resistencias vasculares sistémicas y la presión arterial media.⁵⁵

- Fenilefrina en la RCP: en estudios experimentales los animales tratados con fenilefrina tuvieron menor flujo sanguíneo y menor consumo de oxígeno miocárdico respecto a los tratados con adrenalina⁷⁹⁻⁸¹ (tabla 2).
- Efectos secundarios: la fenilefrina puede producir isquemia periférica y disminución del flujo renal y esplácnico secundario a la vasoconstricción.⁵⁵

Dopamina

- Mecanismo de acción: es una catecolamina endógena con capacidad para estimular los receptores adrenérgicos α_1 , β_1 , β_2 y dopaminérgicos, con distinta afinidad por cada uno de ellos en función de la dosis administrada. Además, induce liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas presinápticas simpáticas en el miocardio, actuando así por un doble mecanismo.⁵⁵

Su efecto es dosis dependiente:

- A dosis bajas (1-3 mcg/kg/min) produce vasodilatación del lecho esplácnico y renal por estímulo de los receptores D_1 situados en el lecho vascular renal, mesentérico, cerebral y coronario (efecto dopaminérgico).⁵⁵
- A dosis entre 2 y 5 mcg/kg/min el efecto varía según la situación hemodinámica de los pacientes. La vasodilatación suele compensarse mediante un aumento del volumen sistólico, produciendo un escaso efecto neto sobre la presión arterial sistémica. La activación leve de los receptores alfa adrenérgicos incrementa las resistencias vasculares sistémicas, y la suma de estos efectos conduce a un aumento de la presión arterial media.⁵⁵

- A dosis medias (5-10 mcg/kg/min), la dopamina también estimula los receptores β_1 , produciendo un incremento del gasto cardiaco por aumento del inotropismo y cronotropismo.⁵⁵
 - A dosis elevadas (>10 mcg/kg/min) predomina el estímulo de los receptores alfa con vasoconstricción periférica y aumento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares.⁵⁵
- Dopamina en la RCP: hay pocos estudios que hayan analizado el efecto de la dopamina en la RCP. Lindner y cols encontraron que la adrenalina era superior a la dopamina en la recuperación de la circulación espontánea en la PCR asfíctica en cerdos, mientras que la dopamina obtenía mejores resultados en animales con fibrilación ventricular.⁸² Un estudio clínico prospectivo en PCR extrahospitalaria (fibrilación ventricular) encontró efectos vasopresores superiores en los pacientes que recibían adrenalina y dopamina respecto a los que recibían únicamente adrenalina (tabla 2).⁸³
- Efectos secundarios: aparecen cuando se emplea a dosis elevadas: taquiarritmias (por estímulo β_1 adrenérgico), aumento del consumo de oxígeno miocárdico y necrosis tisular por vasoconstricción periférica.⁵⁵

Tabla 2. Comparación de adrenalina con otros inotrópicos en RCP

Referencia Año	Estudio	Muestra- Modelo	Tratamiento	Resultados Benef/Adv
Brown ^{79, 80} 1986 1988	EXP	Cerdos (20/15) FV	FENe-FENa-AD 0,1-/-0,2 mg/kg 0,1-1-0,2 mg/kg	Flujo cerebral: AD>FENe Flujo miocárdico: AD>FENa>FENe
González- Ornato ⁸³ 1988	Prospectivo	Adultos (9) PEH (FV)	DOP-AD-DOP+AD	Efectos vasopresores DOP+AD >AD
Lindner ⁸² 1989	EXP	Cerdos (21) PCR	DOP-ADe	PCR Asfixia: RCE ADe (100%)>DOP (43%) PCR FV: RCE DOP (100%)> ADe (86%)
Lindner ⁷⁶ 1989	EXP	Cerdos (21) PCR (FV)	AD-NAD 45-45 mcg/kg	AD RCE 86%. NAD RCE 100%
Callaham ⁷² 1992	ECA_DC	Adultos (816) PEH	ADe-ADa-NAD 1-15-11 mg	ADa RCE 13%*; svIngr 18%; svA 2%*. ADe RCE 8%; svIngr 10%; svA 1%. NAD: svA 2,6%. SN: NAD>ADa>ADe
Ditchey ⁸¹ 1994	EXP	Perros (24) PCR	FEN-ADa-FEN+Prop	FEN+Prop: >ATP y <lactato miocárdico FEN/ADa: <ATP y >lactato miocárdico
Klouche ⁷⁷ 2003	EXP	Ratas (20) FV	α mNAD-ADH-ADe 0,1 mg-0,4 UI-0,03 mg/kg	Supervivencia α mNAD >ADH>ADe
Prengel ⁷⁸ 2005	EXP	Cerdos (21) FV	ADa (0,2 mg/kg) vs ADH (0,4 UI/kg) vs NAD+ADe+ADH (45 mcg+45 mcg+0,4 UI/kg)	RCE ADH (100%)> NAD+ADe+ADH (57%) >ADa (28%)

AD: adrenalina; ADa: adrenalina dosis altas; ADe: adrenalina dosis estándar; ADH: vasopresina; DC: doble ciego; DOP: dopamina; ECA: ensayo clínico aleatorio; FENa: fenilefrina dosis altas; FENe: fenilefrina dosis estándar; FV: fibrilación ventricular; NAD: noradrenalina; α mNAD: alfa-metil norepinefrina; PCR: parada cardiorrespiratoria; PEH: parada extrahospitalaria; Prop: propranolol; RCE: recuperación de circulación espontánea; SN: secuelas neurológicas graves; svA: supervivencia al alta; svIngr: supervivencia al ingreso; *: significación estadística (p<0,05).

Vasopresina

- **Fisiología:** la vasopresina es un polipéptido endógeno liberado por la neurohipófisis en respuesta a un descenso del volumen plasmático o a un aumento de la osmolaridad sérica. La hipotensión arterial es el principal estímulo secretor de vasopresina, a través de barorreceptores arteriales del arco aórtico y seno carotídeo. La secreción de vasopresina se inhibe a través de receptores de volumen a nivel de

las cavidades cardíacas. En situación fisiológica normal existe una inhibición prácticamente constante debido al estímulo continuo de estos receptores.⁸⁴

- Mecanismo de acción: la acción de la vasopresina está mediada por la activación de receptores de oxitocina y de varios receptores acoplados a proteínas G, clasificados en función de su localización y rutas de transmisión intracelular en receptores V₁, V₂ y V₃.⁸⁴

La vasopresina es metabolizada rápidamente por las aminopeptidasas presentes en la mayor parte de los tejidos. Su vida media oscila entre los 10 y los 35 minutos. Su aclaramiento metabólico depende sobre todo del flujo hepático y renal.⁵⁵

Los principales efectos de la vasopresina son la vasoconstricción, la reabsorción renal de agua libre, la liberación de ACTH y la actividad procoagulante y proagregante plaquetaria.⁸⁴

- Efecto vasoconstrictor: la actividad vasoconstrictora de la vasopresina está mediada por los receptores V₁. Existe además una probable acción indirecta en el músculo liso vascular a través de la inhibición local de óxido nítrico. En condiciones fisiológicas la vasopresina ejerce un efecto leve sobre la presión arterial. Sin embargo, la concentración de vasopresina aumenta durante la fase inicial del shock, provocando vasoconstricción predominantemente en los vasos de la piel, músculo esquelético e intestino y preservando el flujo sanguíneo coronario, cerebral, pulmonar y renal, con aumento de la tensión arterial y disminución del gasto cardíaco.⁸⁴ Además, la vasopresina potencia el efecto contráctil de otros vasopresores.⁸⁵
- Efecto vasodilatador: a dosis muy bajas la vasopresina podría producir vasodilatación mediada en parte por liberación de óxido nítrico. Por otra parte,

la vasopresina provoca vasodilatación de la arteria pulmonar tanto en condiciones fisiológicas como en hipoxia.⁸⁴

- Efecto renal: en respuesta a la hiperosmolaridad plasmática la vasopresina reduce la producción urinaria a través de receptores V₂, induciendo la reabsorción de agua. Sin embargo, en el shock séptico y en la insuficiencia cardiaca congestiva la vasopresina puede aumentar la diuresis por mecanismos no bien conocidos (aumento de la presión arterial media, estimulación de los receptores V₂, vasodilatación selectiva de la arteriola aferente por acción del óxido nítrico con vasoconstricción de la eferente).⁸⁴
- Vasopresina en el shock: la vasopresina ha demostrado su utilidad en el shock séptico y cardiogénico refractario a catecolaminas tanto en adultos como en niños, produciendo un aumento de la presión arterial media y reduciendo la necesidad de catecolaminas, sin cambios significativos en el gasto cardiaco.^{86, 87} También se ha planteado su utilización en el shock hemorrágico.⁸⁸
- Vasopresina en la RCP: Lindner y cols comunicaron por primera vez el empleo de vasopresina en la RCP en seres humanos en 1995, tras el conocimiento de sus cualidades vasoconstrictoras y tras la evidencia de que los niveles de vasopresina en plasma eran mayores en pacientes que sobrevivían a una PCR que en aquellos que no se recuperaban.⁸⁹

Los beneficios potenciales de la vasopresina en la RCP radican en su capacidad para producir vasoconstricción periférica con un aumento de la presión arterial y del flujo sanguíneo cerebral y miocárdico.^{49, 85, 90}

Estos hallazgos condujeron al desarrollo de diversos estudios, experimentales y clínicos, para investigar la eficacia de la vasopresina en la RCP (tablas 3 y 4).

- Estudios experimentales (tabla 3):

En modelos de cerdos adultos con fibrilación ventricular o disociación electromecánica post-desfibrilación la vasopresina consiguió mejor flujo en los órganos vitales,⁹¹⁻⁹³ mayor aporte de oxígeno cerebral,^{50, 94} mayor recuperación de la circulación espontánea y mejor pronóstico neurológico que la adrenalina.^{90, 95, 96} Sin embargo, no se ha podido demostrar una superioridad de la vasopresina frente a la adrenalina en modelos animales de PCR asfíctica,⁸⁵ ni tampoco en modelos infantiles.⁹⁷

En algunos modelos de cerdos adultos con PCR secundaria a asfixia^{98, 99} y en modelos pediátricos con fibrilación ventricular,^{100, 101} la administración conjunta de adrenalina y vasopresina consiguió una mayor perfusión coronaria, mayor recuperación de la circulación espontánea y mayor supervivencia que la de los dos fármacos por separado.

Tabla 3. Estudios experimentales: adrenalina y vasopresina en RCP.

Referencia Año	Estudio	Muestra (n°) Modelo	Tratamiento	Resultados. Beneficios y efectos adversos.
Lindner ⁹³ 1995	EXP	Cerdos (28) FV	AD (0,2 mg/kg) vs ADHe (0,2)-ADHm (0,4) -ADHa (0,8) UI/kg	PPC y flujo miocárdico: ADHa>ADHm.>ADHe>AD RCE: ADHm(100%)>ADHa (86%) >ADHe=AD (71%)
Prengel ⁵⁰ 1996	EXP	Cerdos (14) FV	AD-ADH 0,2 mg/kg-0,4 UI/kg	TAM ADH>AD PC y flujo cerebral ADH>AD (no compara RCE)
Voelckel ⁹⁷ 2000	Prospectivo aleatorizado	Lechones (18) PCR –asfixia-	AD-ADH-AD+ADH 200 mcg/kg- 0,8 UI/kg- 45 mcg/kg+0,8 UI/kg	PPC: AD+ADH>AD>ADH Flujo miocárdico: AD>AD+ADH>ADH Flujo cerebral:AD+ADH>ADH>AD RCE: AD (100%)>AD+ADH (37%)ADH (17%)
Mayr ⁹⁸ 2001	EXP	Cerdos (24) PCR –asfixia-	AD-ADH-AD+ADH ADH: 0,4-0,8 UI/kg AD: 45-200 mcg/kg	RCE ADH+AD 100% (dosis altas/estándar) RCE ADH 0% RCE AD 17%
Nozari ⁹⁴ 2001	EXP	Lechones (22) FV	AD-ADH 45 mcg/kg-0,4 UI/kg	RCE: ADH (82%)>AD (64%) TAM, PPC y PC: no diferencias
Stiell ¹⁰² 2001	ECA_TC	Adultos (200) PIH	ADH-AD 40 UI-1 mg	ADH RCE 60%; sv24h 26%; svA 12%; SN 83%. ADe RCE 59%; sv24h 24%; svA 14%; SN 85%.
Voelckel ¹⁰⁰ 2002	EXP	Lechones (18) PCR -FV-	AD-ADH- AD+ADH 45/200 mcg/kg- 0,4/0,8 UI/kg- 45/200 mcg/kg + 0,8 UI/kg	RCE: AD+ADH(100%)> ADH(83%)> AD(33%) Flujo miocárdico*: AD+ADH>AD>ADH Flujo cerebral*:ADH>AD+ADH>AD
Wenzel ¹⁰³ 2002	Revisión		ADH vs AD	Cerdos FV: ADH>AD (flujo, RCE, pronóstico N) Lechones PCR asfixia: AD>ADH Lechones FV y cerdos asfixia: ADH+AD>AD
Ristagno ⁴⁹ 2007	EXP	Cerdos (10) PCR –FV-	AD vs ADH 30 mcg/kg-0,4 UI/kg	AD reduce flujo cerebral (no compara RCE)
Stroumpoulis ¹⁰¹ 2008	EXP	Lechones (22) PCR-FV	AD vs AD+ADH AD: 20 mcg/kg ADH: 0,4 UI/kg	RCE: AD+ADH: 91% vs AD: 36%* (p=0,02) TAD y PP coronaria: AD+ADH>AD* (p<0,05)

AD: adrenalina; ADa: adrenalina dosis altas; ADe: adrenalina dosis estándar; ADH: vasopresina; ADHa: vasopresina dosis altas; ADHe: vasopresina dosis estándar; ADHm.: vasopresina dosis medias; Asist: asistolia; ECA: ensayo clínico aleatorio; EXP: estudio experimental; FV: fibrilación ventricular; MC: multicéntrico; PCR: PCR intra u extrahospitalaria; PEH: parada extrahospitalaria; PIH: parada intrahospitalaria; PC: perfusión cerebral; PPC: presión de perfusión coronaria; RCE: recuperación de circulación espontánea; SN: secuelas neurológicas graves; svA: supervivencia al alta; sv24h: supervivencia a 24 horas; TAM: presión arterial media; TC: triple ciego; *: significación estadística (p<0,05).

- Estudios clínicos (tabla 4):

Varios estudios clínicos prospectivos aleatorizados han estudiado la eficacia de la vasopresina en la PCR en humanos.

Lindner y cols encontraron una mayor supervivencia a las 24 horas en los pacientes tratados con vasopresina en comparación con los que recibieron adrenalina.¹⁰⁴ Por el contrario, Wenzel y cols sólo encontraron mayor supervivencia con la vasopresina en los pacientes con ritmo ECG de asistolia.¹⁰⁵

En pacientes con PCR intrahospitalaria, Stiell y cols no encontraron diferencias significativas en la supervivencia en la primera hora, ni al alta hospitalaria ni en la función neurológica, entre los pacientes tratados con vasopresina o adrenalina.¹⁰²

Aung y cols, en una revisión sistemática, no encontraron diferencias entre vasopresina y adrenalina respecto a la recuperación de la circulación espontánea, la supervivencia ni la afectación neurológica en los supervivientes. Tampoco se encontraron diferencias estadísticas significativas entre vasopresina y adrenalina al analizar los pacientes según el ritmo cardíaco inicial: asistolia, disociación electromecánica o fibrilación ventricular.¹⁰⁶

Gueugniaud y cols, en un estudio reciente en 2.894 adultos con PCR extrahospitalaria, no encontraron diferencias en la RCE, en la supervivencia ni en el pronóstico neurológico de los pacientes tratados con adrenalina con respecto a los que recibieron adrenalina más vasopresina.¹⁰⁷

Respecto a la utilización de vasopresina en la RCP pediátrica, los únicos datos disponibles se limitan a una serie de 4 pacientes con PCR refractaria a adrenalina en los que la vasopresina a dosis de 0,8 U/kg consiguió la RCE.¹⁰⁸

No existen estudios experimentales que hayan comprobado la eficacia de la combinación de adrenalina más vasopresina en modelos animales infantiles de PCR asfíctica, ni tampoco existe ninguna experiencia clínica en niños.

En las recomendaciones internacionales de 2005 la vasopresina se acepta como una alternativa a la adrenalina en adultos con PCR secundaria a fibrilación ventricular y en casos de PCR refractaria.^{1, 106}

- Efectos secundarios: la vasopresina puede producir hipoperfusión gastrointestinal y lesiones isquémicas cutáneas. A altas dosis puede provocar hipertensión, bradicardia e infarto de miocardio, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular previa.^{55, 87}

Tabla 4. Estudios clínicos: adrenalina, vasopresina y terlipresina en RCP

Referencia Año	Tipo estudio	Muestra (n°) Modelo	Tratamiento	Resultados Benef/Adv
Lindner ¹⁰⁴ 1997	Consecutivo Aleatorizado	Adultos (40) PEH (FV)	AD-ADH 1 mg-40 UI	AD: RCE 55%; svIngr 35%; sv24h 20%; svA 15%. ADH: RCE 80%; svIngr 70%; sv24h* 60%; svA 40%. No diferencias en pronóstico neurológico.
Stiell ¹⁰² 2001	ECA_TC_MC	Adultos (200) PIH	AD-ADH 1 mg-40 UI	AD: RCE 59%; sv1h 35%; sv24h 24%; svA 14%; SN 100% ADH: RCE 60%; sv1h 39%; sv24h 26%; svA 12%; SN 83% Efectos adversos: taquiarritmias AD 8%; ADH 10%.
Mann ¹⁰⁸ 2002	Retrospectivo	Niños (4) PIH refractaria	ADH 0,4 UI/kg	RCE 75%; sv24h 50%; svA 25%; SN 0%.
Guyette ¹⁰⁹ 2004	Retrospectivo	Adultos (298) PEH	AD vs AD+ADH 1 mg-40 UI	AD: RCE 25% ; svIngr 18%. AD+ADH: RCE 43%*; svIngr 41%*. -Asistolia: -AD: RCE 13%; svIngr 9%. -AD+ADH: RCE 40%*; svIngr 33%*. -FV/TV: -AD: RCE 43%; svIngr 29%. -AD+ADH: RCE 33%; svIngr 50%. -AESP: -AD: RCE 32%; svIngr 26%. -AD+ADH: RCE 60%; svIngr 40%.
Wenzel ¹⁰⁵ 2004		Adultos (1186) PEH	AD-ADH 1 mg-40 UI	AD: RCE 28%; sv1h 31%; svA 10%; SN 65%. ADH: RCE 25%; sv1h 36%; svA 10%; SN 67%. -Asistolia: -AD: RCE 16,5%; svIngr 20%; svA 1,5% -ADH: RCE 16%; svIngr 29%*; svA 4,7%* -FV: -AD: RCE 43%; svIngr 43%; svA 1,5% -ADH: RCE 37%; svIngr 46%; svA 4,7% -AESP: -AD: RCE 21%; svIngr 30%; svA 1,5% -ADH: RCE 20%; svIngr 34%*; svA 4,7%*
Aung ¹⁰⁶ 2005	Revisión Metaanálisis			No diferencias ADR-ADH
Callaway ¹¹⁰ 2006	ECA_TC	Adultos (325) PEH refractaria	AD vs AD+ADH 1 mg-40 UI	AD: RCE 30%; svIngr 23%. AD+ADH: RCE 31%; svIngr 19%. Análisis subgrupos (asistolia, FV, AESP): no diferencias.
Matok ¹¹¹ 2007	Retrospectivo Series clínicas	Niños (7) PIH refractaria (asistolia)	Terlipresina 15-20 mcg/kg	RCE 75%; svA57%; SN 0%.
Gueugniaud ¹⁰⁷ 2008	ECA_DC_MC	Adultos (2.894) PEH	AD vs AD+ADH 1 mg-40 UI	AD: RCE 29,5%; svIngr 21,3%; svA 2,3%; sv1año 2,1%; SN 48,5%. AD+ADH: RCE 28,6%; svIngr 20,7%; svA 1,7%; sv1año 1,3%; SN 62,5%.
Gil-Antón ⁵⁴ 2009	Registro prospectivo MC	Niños (5) PIH refractaria	Terlipresina 10-20 mcg/kg	RCE 80%; sv1h 80%; sv24h 40%; SN 0%.
Mentzelopoulos ¹¹² 2009	ECA_DC	Adultos (100) PIH	AD - AD+ADH+MP 1 mg- 20 UI- 40 mg	RCE: AD+ADH+MP: 81% vs AD 52% (p=0,003)* TAS, TAM durante RCP: AD+ADH+MP>AD* TAS, TAD, TAM tras RCE: AD+ADH+MP>AD *

AD: adrenalina; ADH: vasopresina; AESP: actividad eléctrica sin pulso; DC: doble ciego; ECA: ensayo clínico aleatorio; FV: fibrilación ventricular; MC: multicéntrico; MP: metilprednisolona; PCR: PCR intra u extrahospitalaria; PEH: parada extrahospitalaria; PIH: parada intrahospitalaria; RCE: recuperación de circulación espontánea; svA: supervivencia al alta; svIngr: supervivencia al ingreso; sv24h: supervivencia a 24 horas; sv1año: supervivencia al año; SN: secuelas neurológicas graves; TC: triple ciego; TV: taquicardia ventricular; *: significación estadística (p<0,05).

Terlipresina

La vasopresina no se halla disponible en algunos países, entre ellos España, y en su lugar se dispone de su derivado triglicil-lisina vasopresina o terlipresina, que es la forma de vasopresina presente en el cerdo. Las indicaciones clínicas de la terlipresina son el tratamiento de la hemorragia digestiva refractaria y el síndrome hepatorenal.¹¹³

- Mecanismo de acción: la terlipresina es un análogo sintético de la vasopresina, que se metaboliza rápidamente por endopeptidasas a un compuesto vasoactivo, la lisina-vasopresina. La terlipresina presenta una mayor afinidad por los receptores vasculares que la vasopresina (V_1), y una vida media de 6 horas (frente a los 6 minutos de la vasopresina) con una duración de acción de 2 a 10 horas, comparada a los 30 a 60 minutos de la vasopresina. Presenta a su vez un rápido inicio de acción (requiere tan sólo 10-20 minutos para alcanzar su máximo efecto de incremento de la presión arterial) y menos efectos secundarios.¹¹³⁻¹¹⁵
- Terlipresina en el shock: varios estudios han demostrado la utilidad de la terlipresina en dosis intermitentes y en perfusión continua en niños y adultos con shock refractario a catecolaminas, produciendo un aumento de la tensión arterial y permitiendo reducir la dosis de catecolaminas vasopresoras.^{115, 116} Sin embargo, no existen ensayos clínicos randomizados que evalúen la seguridad, eficacia y dosificación de la terlipresina en el tratamiento del shock.
- Terlipresina en la RCP: la terlipresina posee unos efectos beneficiosos similares a la vasopresina en el tratamiento de la PCR, y, teóricamente, puede tener algunas ventajas respecto a la vasopresina, dado su efecto vasopresor más selectivo y su mayor duración de acción.^{111, 113} Sin embargo, en el momento actual no existe

suficiente experiencia experimental ni clínica con terlipresina en el tratamiento de la PCR para justificar su recomendación. Sólo existen dos pequeñas series clínicas^{54, 111} que han encontrado que la terlipresina a dosis de 20 mcg/kg puede lograr la RCE en algunos niños con PCR refractaria a varias dosis de adrenalina (tabla 4).

- Efectos secundarios: la administración de terlipresina en bolo puede reducir el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno a los tejidos en pacientes con shock séptico refractario. Por otra parte, puede provocar hipotensión paradójica, aunque en menor proporción que la vasopresina, isquemia coronaria y sistémica, hiponatremia, vasoconstricción pulmonar y necrosis cutánea.¹¹³

MONITORIZACIÓN Y VALORACIÓN DE LA EFICACIA DE LAS MANIOBRAS DE RCP

El conocimiento de la situación hemodinámica del paciente durante la RCP puede permitir estimar la eficacia de las maniobras de RCP y de los fármacos administrados.¹¹⁷

Valoración clínica

La valoración clínica constituye el elemento básico clave para el control de la eficacia de la RCP, sobre todo en la reanimación cardiopulmonar básica.¹ La reaparición de pulso arterial central y/o otros signos vitales refleja la recuperación de una actividad miocárdica efectiva. La recuperación de la respiración y de la conciencia refleja que la RCP ha sido efectiva y que se han recuperado las funciones vitales esenciales.¹¹⁷

Sin embargo, los datos clínicos no son suficientes para poder valorar adecuadamente la eficacia de la RCP avanzada. Por ello es necesario realizar una monitorización más completa que permita evaluar durante la RCP el estado hemodinámico, respiratorio, neurológico, y si es posible de otros órganos.¹¹⁷

Monitorización respiratoria

A nivel respiratorio durante la RCP es necesario valorar la permeabilidad de la vía aérea, la oxigenación y la ventilación.

- Vía aérea: durante la RCP hay que asegurar una adecuada apertura y permeabilidad de la vía aérea y, en el caso de que el paciente esté intubado, la correcta colocación del tubo endotraqueal.¹¹⁸
- Métodos de valoración de la oxigenación y ventilación:
 - Oximetría de pulso:
 - Ventajas: permite analizar de forma continua la eficacia de las maniobras durante la RCP y la recuperación de la circulación espontánea.¹¹⁷
 - Limitaciones: la situación hemodinámica de los pacientes sometidos a RCP conlleva una pérdida en la precisión de los registros obtenidos por el pulsioxímetro.^{117, 119} La precisión de la pulsioximetría disminuye cuando existe bajo flujo arterial, mala perfusión periférica, hipotensión y vasoconstricción, uso de vasopresores e hipoxia severa, situación habitual durante la RCP y tras la RCE.^{118, 120} Registros inferiores al 70% no reflejan de manera precisa la saturación arterial de oxígeno.¹¹⁹

- Gasometría arterial: la obtención seriada de gasometrías arteriales permite conocer el estado de oxigenación y ventilación y controlar la eficacia de las maniobras de RCP.²⁹
 - Ventajas: permite evaluar la repercusión de la PCR y la eficacia de las maniobras de reanimación cardiopulmonar.²⁹
 - Limitaciones: la canalización arterial en los pacientes en PCR es técnicamente compleja debido a la ausencia de pulsos palpables que guíen el procedimiento.

- Gasometría venosa: los valores de pCO₂ venosa presentan una buena correlación con los arteriales, permitiendo una aproximación a la ventilación del paciente. Sin embargo, los valores de pO₂ en sangre venosa son muy inferiores a los arteriales y en estados de hipoperfusión y bajo gasto cardiaco se ven más afectados que los valores arteriales.¹²¹

- Monitorización de los volúmenes y presiones: el control de la ventilación durante la RCP puede contribuir a mejorar la hemodinámica, disminuyendo los efectos nocivos de la hiperventilación (aumento de la presión intratorácica, reducción del retorno venoso) o la hipoventilación (hipoxia, hipercapnia, acidosis).¹²²

- Capnografía: proporciona una información continua, semicuantitativa y no invasiva acerca de la ventilación del paciente, permitiendo detectar la

extubación accidental.¹¹⁸ Es además un signo indirecto de perfusión pulmonar.^{122, 123}

- Ventajas: permite una medición no invasiva del estado ventilatorio del paciente, a la vez que estima de manera indirecta la perfusión pulmonar generada durante el masaje cardiaco.^{117, 123} Permite además confirmar la situación del tubo endotraqueal tras la intubación.¹¹⁷
- Limitaciones: durante la PCR no existe transporte de CO₂ a los pulmones, de modo que hasta en un 25% de los casos no se detectará CO₂ en aire espirado a pesar de un correcto emplazamiento del tubo endotraqueal.¹¹⁸ Por este motivo, la extubación accidental es difícil de detectar.
- CO₂ transcutánea: existen dispositivos que permiten la monitorización continua de la CO₂ mediante sensores transcutáneos o conjuntivales. Sin embargo, en situaciones de hipotensión arterial la correlación de los registros obtenidos con los valores sanguíneos de CO₂ es muy pobre,¹²⁴ por lo que su papel en la RCP es muy limitado. Por otra parte, las maniobras de RCP dificultan la colocación y mantenimiento de los sensores.

Monitorización hemodinámica

Existen diversos métodos para monitorizar la hemodinámica durante la RCP:

- Registro electrocardiográfico continuo: valora la actividad eléctrica del corazón, informando de la frecuencia cardíaca y del ritmo electrocardiográfico. Puede obtenerse inicialmente a través de las palas del desfibrilador aplicadas sobre la pared torácica, o bien mediante electrodos adhesivos.¹¹⁸
 - Registro mediante palas durante la RCP:
 - Ventajas: permite una rápida monitorización sobre el terreno, permite identificar y tratar con el mismo dispositivo los ritmos desfibrilables.¹¹⁸
 - Limitaciones: la monitorización se interrumpe durante el masaje cardíaco.
 - Registro mediante electrodos durante la RCP:
 - Permiten la monitorización continua durante la RCP.
 - Deben colocarse de manera que no interfieran con las maniobras de RCP.
 - Es necesario comprobar periódicamente su colocación para evitar que la presencia de artefactos conduzcan a errores de interpretación.¹¹⁸
- Presión arterial: refleja la eficacia de las compresiones cardíacas y detecta la recuperación de la circulación espontánea.

- Métodos de medición no invasiva de presión arterial:
 - Valoración clínica: la palpación de pulsos centrales, en caso de estar presentes, permite una estimación aproximada de la presión arterial media.¹¹⁸
 - La medición de la presión arterial de forma no invasiva mediante oscilometría, flujo-pletismografía, tonometría o doppler es poco eficaz durante la PCR.¹²⁵

- Métodos de medición invasiva de presión arterial: la inserción de un catéter arterial (periférico o central) permite la medición continua de la presión arterial. Las arterias que mejor reproducen la presión aórtica son la femoral y la axilar.¹¹⁸
 - Ventajas: monitorización continua y precisa de presión arterial; permite evaluar la calidad de las maniobras de RCP (masaje cardiaco, efecto de fármacos vasopresores) así como detectar la recuperación de la circulación espontánea.¹¹⁸
 - Limitaciones: complicaciones técnicas y limitaciones en la canalización en situación de PCR.

- Presión venosa: la presión venosa central (PVC) relaciona el volumen de sangre ingresado al corazón con la efectividad con la que éste lo eyecta, y en mediciones seriadas puede ofrecer una aproximación del volumen intravascular.¹¹⁸

- Ventajas durante la RCP: la monitorización de la PVC es una guía útil para la reposición de líquidos durante la RCP. El uso del catéter permite la infusión de fármacos y líquidos.
 - Limitaciones: la presión venosa central depende no sólo del tono intravascular, sino también de otros factores como la posición del paciente, el tono venoso, la presión intratorácica. Las maniobras de RCP pueden artefactar el registro de valores de PVC.
- Presión de arteria pulmonar y catéter de Swan-Ganz: la presión en la arteria pulmonar puede medirse a través del catéter de Swan-Ganz; la presión sistólica en la arteria pulmonar refleja la presión generada por el ventrículo derecho durante la sístole, y la presión diastólica refleja la presión diastólica más alta existente en el árbol vascular pulmonar. Al enclavar el catéter con el inflado del balón se mide la presión capilar pulmonar (PCP), que es un reflejo de la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo, y puede considerarse un parámetro de precarga.¹²⁶ Además, el catéter de Swan-Ganz proporciona datos de la funcionalidad cardíaca (gasto cardíaco, precarga, postcarga) y de resistencias vasculares (sistémicas y pulmonares).¹²⁷
- Ventajas durante la RCP: aporta datos de función cardíaca, resistencias vasculares pulmonares y sistémicas.
 - Limitaciones: no es posible realizar su medición continua durante la RCP.

- Capnografía (CO₂ espirada): la producción de CO₂ es un reflejo de la efectividad de la perfusión pulmonar.¹¹⁸ Durante la parada cardiaca, los valores de CO₂ espirada caen bruscamente, elevándose de manera discreta cuando las maniobras de RCP son efectivas y retornando a valores normales una vez se consigue la RCE.¹²² Durante las maniobras de RCP, si éstas son eficaces, se ha observado una correlación entre los valores de CO₂ espirada con el gasto cardiaco, la presión de perfusión coronaria, la eficacia de las compresiones torácicas, la recuperación de la circulación espontánea e incluso la supervivencia.^{117, 123} Valores de CO₂ espirada por debajo de 10 mmHg son indicadores de mal pronóstico durante la RCP en adultos.¹²³
 - Ventajas: durante la RCP permite estimar de manera indirecta el gasto cardiaco generado con el masaje torácico, evaluar las maniobras de RCP y detectar la recuperación de la circulación espontánea.¹¹⁷
 - Limitaciones: existen falsos positivos tras ventilación boca a boca o una ventilación ineficaz con bolsa y mascarilla, detectando CO₂ residual en el aire espirado, que pueden conducir a interpretaciones erróneas.¹¹⁸

- Ecocardiografía transtorácica o transesofágica: informa sobre la contractilidad miocárdica, la función sistólica y diastólica, el estado de la volemia y la evaluación de la respuesta miocárdica a fármacos inotrópicos. La estrecha relación anatómica que existe entre el esófago y las cavidades cardiacas permite realizar una exploración visual y funcional de las mismas, evaluando la contractilidad cardiaca, y calcular el gasto cardiaco.^{117, 128}

- Ventajas durante la RCP: ofrece imágenes directas de las cavidades cardiacas y permite valorar la función sistólica y diastólica.¹¹⁷
 - Limitaciones: no es un método continuo (la sonda no puede permanecer en contacto continuo con el paciente por las propias maniobras de RCP) y requiere personal cualificado y entrenado.¹²⁸
- Medición del gasto cardiaco: aunque el método de Fick es el patrón de referencia para medir el gasto cardiaco no se puede aplicar en pacientes clínicamente inestables.^{129, 130} Los métodos más utilizados en la clínica son:
- Termodilución arterial pulmonar mediante catéter de Swan-Ganz: es la técnica más empleada en pacientes adultos. A través del catéter se inyecta una cantidad conocida de solución más fría que la sangre que se mezcla con ésta y la enfría; el cambio de temperatura se mide a nivel de la arteria pulmonar por medio de un sensor de temperatura.¹³¹
 - Ventajas: permite medir no sólo el gasto cardiaco sino también otros parámetros hemodinámicos como la contractilidad cardiaca y las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, así como la medición de la presión venosa central, la presión en la arteria pulmonar y la presión de enclavamiento o presión capilar pulmonar. Además, el catéter de Swan-Ganz permite extracciones de sangre venosa mixta.¹²⁶
 - Limitaciones en la PCR: el catéter de Swan-Ganz se utiliza muy poco en niños debido a la dificultad de inserción y al riesgo de complicaciones.¹²⁹ Además, los artefactos durante las maniobras de RCP impiden su calibración.¹²⁶

- Termodilución arterial femoral (sistema PiCCO[®]): es un método de monitorización del gasto cardiaco menos invasivo que la termodilución pulmonar, ya que no requiere la colocación de un catéter en la arteria pulmonar sino sólo un catéter venoso central y una arteria. Se calibra por termodilución transpulmonar y realiza medición continua del gasto cardiaco mediante análisis del área bajo la curva de la porción sistólica de la curva de presión del pulso.
 - Ventajas: la termodilución arterial femoral, además de medir parámetros hemodinámicos, precarga y contractilidad, permite la estimación de parámetros de volemia intracardiacos e intratorácicos y del agua pulmonar extravascular, que valora el edema pulmonar alveolar e intersticial.¹³²

Estudios experimentales ¹²⁹ y clínicos ¹³² han encontrado una buena correlación entre los valores de gasto cardiaco medidos por termodilución arterial femoral y por termodilución pulmonar. Además, la estimación del volumen intracardiaco mediante termodilución arterial femoral es más fiable que la presión venosa central y muestra una mejor correlación con la valoración de volemia estimada por ecografía transesofágica.^{133, 134}
 - Limitaciones en la PCR: durante la RCP es complicada la canalización arterial y se producen artefactos que interfieren la medida. Por otra parte, un gasto cardiaco muy bajo o inexistente imposibilita la calibración del sistema.¹²⁶ No existe experiencia publicada de su uso durante la RCP.

- Método LiDCO®: esta técnica permite la medición del gasto cardiaco de forma continua y poco invasiva utilizando el método de dilución con cloruro de litio.
 - Ventajas: algunos estudios clínicos en adultos han encontrado que la precisión en la medición es similar a la termodilución transpulmonar.¹³⁵
 - Limitaciones: requiere un acceso venoso y arterial y precisa calibraciones periódicas. Precisa cloruro de litio como marcador. La inestabilidad hemodinámica impide la calibración durante la PCR.¹³⁵ No existe experiencia en RCP ni en pacientes pediátricos.

- Sistema FloTrac/Vigileo®: estima el gasto cardiaco a partir de la curva arterial intrarterial.
 - Ventajas: Es un método sencillo que sólo precisa la canalización de una arteria y no necesita calibración. Tiene una buena correlación con la termodilución transpulmonar en pacientes adultos estables hemodinámicamente.¹³⁶
 - Inconvenientes: su precisión disminuye en situaciones de inestabilidad hemodinámica.¹³⁶ No hay experiencia de uso en la PCR y no se emplea en niños.

- Métodos no invasivos de medición de gasto cardiaco: existen diversos:¹³⁷
 - Bioimpedancia eléctrica transtorácica: se basa en los cambios en la conductividad eléctrica en respuesta a los cambios periódicos de flujo sanguíneo aórtico.¹¹⁷ Su gran ventaja es que es un método muy sencillo y no invasivo. Sin embargo, los estudios clínicos han encontrado resultados

discordantes en cuanto a su correlación con la termodilución transpulmonar.^{138, 129} Los movimientos, las arritmias y los complejos ECG muy distorsionados alteran las mediciones del gasto cardiaco.¹³⁸ No existe experiencia publicada de su uso durante la PCR.

- Doppler transtraqueal y transesofágico: estima el gasto cardiaco mediante la medición de la velocidad de flujo en la aorta descendente.¹³⁹ Existe una buena correlación entre el flujo sanguíneo aórtico obtenido mediante Doppler y el flujo aórtico real,¹²⁹ aunque en algunos estudios esta técnica infraestima el gasto cardiaco.¹²⁸ Las maniobras de RCP, debido al movimiento, y la variabilidad interobservador, constituyen la principal limitación de esta técnica en PCR.¹²⁸

Monitorización de la perfusión sistémica

Existen diversos métodos que permiten analizar indirectamente la perfusión sistémica y la disponibilidad tisular de oxígeno.

- Saturación venosa mixta y saturación venosa central (SvcO₂): representa la cantidad de oxígeno que llega al corazón tras la extracción tisular. Refleja precoz e indirectamente el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno a nivel tisular. La saturación venosa central se suele medir en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha,¹⁴⁰ existiendo catéteres de fibra óptica que permiten una medición continua.¹²⁶ Una disminución de la SvcO₂ por debajo de 70% o una diferencia con la saturación arterial de oxígeno (SatO₂-SvcO₂) mayor de 30% sugiere un bajo gasto

cardiaco con deterioro del suministro de oxígeno a nivel tisular.¹⁴⁰ La disminución de la $SvcO_2$ es un marcador de mal pronóstico en pacientes críticos.¹²⁶

- Ventajas durante la RCP: permite evaluar el balance de oxígeno obtenido con las maniobras de RCP, y su tendencia.¹²⁶
 - Limitaciones: requiere un catéter venoso central o en la arteria pulmonar.
- Presión de perfusión tisular: es la diferencia entre la presión arterial media (TAM) y la presión venosa central (PVC). Se recomienda mantener por encima de 60-65 mmHg.¹¹⁸
- Ventajas durante la RCP: permite monitorizar la eficacia de las maniobras de RCP.
 - Limitaciones: requiere una medición invasiva de presión arterial y un catéter venoso central. No existen estudios que hayan validado su capacidad pronóstica.
- Lactato sérico: es un indicador de deficiente perfusión y de glicolisis anaerobia. Valores superiores a 4 mmol/l son indicadores de hipoxia tisular.¹⁴¹ La concentración de lactato es un buen indicador pronóstico y predictor de eventos adversos en el paciente crítico, asociándose la normalización en sus niveles con la mejoría hemodinámica.^{142, 143} Sin embargo, no es un indicador precoz de la alteración de la perfusión tisular, pues el incremento de sus valores en estados de bajo gasto cardíaco tiene lugar cuando se alcanza el umbral anaerobio.^{141, 143}

- Ventajas durante la RCP: permite monitorizar la eficacia de las maniobras de RCP, valorando su capacidad para reperfundir los tejidos y la evolución hemodinámica posterior.
- Limitaciones: aisladamente ofrece escaso valor. Es un marcador tardío.

Monitorización de la perfusión regional durante la RCP

- Tonometría gástrica: en condiciones de hipoperfusión, debido a la redistribución del flujo sanguíneo, el tracto gastrointestinal es el primer área en desarrollar isquemia y el último en recuperarse de la misma. La isquemia conlleva una falta de oxígeno, metabolismo anaerobio y acidosis tisular.¹⁴⁴ Estas alteraciones provocan un aumento de la concentración de hidrogeniones y de CO₂ en la mucosa gastrointestinal; este último difunde libremente a través de la pared gástrica gracias a un gradiente de concentración y puede ser medido por medio de un catéter con una bolsa de silicona colocado en el estómago. A partir de la pCO₂ gástrica y del pH arterial se puede deducir el pH intramucoso gástrico (pHi).¹⁴⁵

Estudios experimentales han demostrado que la pCO₂ gástrica y el pHi son buenos estimadores de la perfusión tisular y que el aumento de la pCO₂ gástrica y la disminución del pHi se correlacionan directamente con el grado de isquemia mucosa.^{146, 147} El descenso del pHi es un marcador precoz de shock antes incluso de que se manifiesten cambios en la perfusión periférica, en los gases arteriales, en la presión arterial sistémica o en la frecuencia cardíaca.¹⁴⁴ En pacientes críticos, adultos y niños, se ha demostrado además que su descenso se asocia con un aumento en la morbimortalidad.^{148, 149}

- Ventajas durante la RCP: es una técnica sencilla y de fácil inserción.¹⁴⁵
Dado que la parada cardiorrespiratoria disminuye la perfusión esplácnica, la medición del pHi podría ser una herramienta útil para la detección de isquemia intestinal tras la recuperación de la circulación espontánea.
 - Limitaciones: requiere una sonda especial y canalización arterial, ya que se precisan datos gasométricos arteriales para calcular el pHi. Además precisa un mínimo de 30 minutos para realizar cada medición y se ve artefactada por la administración de bicarbonato endovenoso.¹⁴⁴ No hay ningún trabajo que haya evaluado la utilidad durante la PCR y la RCP.
- Capnometría sublingual: la medición de la pCO₂ en la mucosa sublingual presenta una buena correlación con los valores obtenidos mediante tonometría gástrica, siendo una alternativa a esta última en pacientes críticos. En algunos estudios en pacientes críticos la pCO₂ sublingual mostró mayor capacidad pronóstica que el lactato o la saturación venosa mixta¹⁴⁴
- Ventajas durante la RCP: es una técnica sencilla y de fácil acceso. Podría ser de utilidad en la evaluación de la eficacia de las maniobras de resucitación y la detección de la recuperación de la circulación espontánea.
 - Limitaciones: en caso de intubación orotraqueal, el dispositivo podría verse interferido por el tubo endotraqueal. No hay estudios clínicos que analicen su precisión en la PCR. Al igual que la tonometría gástrica, la

medición de la pCO₂ mucosa se ve artefactada por la administración de bicarbonato endovenoso durante la RCP.

- Oximetría cerebral: la perfusión cerebral es un elemento crítico en la RCP.²⁶ La monitorización de la oxigenación cerebral se puede obtener mediante la medición directa de la presión tisular de oxígeno o de la saturación venosa del bulbo yugular.¹⁵⁰ Estas técnicas invasivas son complicadas y no son aplicables en pacientes durante la PCR, lo que ha potenciado el desarrollo de técnicas no invasivas.
 - Saturación cerebral: la oximetría cerebral no invasiva mide la saturación de oxígeno media en el tejido cerebral mediante una técnica espectroscópica similar a la de la pulsioximetría, basada en la absorción del espectro cercano al infrarrojo (700-900 nm) de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada. A diferencia de la pulsioximetría, que analiza una señal pulsátil, reflejo de la circulación arterial, la oximetría cerebral monitoriza el componente no pulsátil, reflejo de la circulación tisular cerebral (vénulas –70-80% de la señal–, arteriolas –20-25%– y capilares –5%–).¹⁵¹

Los sensores se sitúan sobre el cráneo a nivel frontotemporal. Una disminución de los valores basales superior al 15-20% se considera un dato de desbalance de oxígeno cerebral.^{150, 151}

 - Ventajas durante la RCP: permite evaluar la efectividad de las maniobras de RCP, valorando indirectamente la perfusión cerebral. Algunos autores han encontrado una buena correlación entre los valores de oximetría cerebral no invasiva y la saturación venosa mixta.¹⁵²

- Limitaciones: para obtener una buena señal se precisa un contacto óptimo del sensor con la piel, y la técnica es altamente sensible a los artefactos de movimiento. Esto dificulta su empleo durante las maniobras de RCP. Además, la lectura puede verse afectada por la posición de los sensores y por alteraciones colorimétricas (hemoglobinopatías, hiperbilirrubinemia), estasis venoso o defectos craneales. Por otra parte, la oximetría cerebral examina un área cerebral muy superficial, sin evaluar áreas más profundas susceptibles de lesión.^{151, 153} Existe una experiencia clínica muy limitada en pacientes en situación de PCR.

- pO_2 tisular: este dispositivo mide a través de un electrodo en contacto con la piel el débito de oxígeno transcutáneo, expresado en mmHg. Precisa calentamiento del electrodo hasta 44°C para mejorar la difusión transcutánea. Los valores normales, que oscilan entre 70 y 80 mmHg, varían según la zona donde se realiza la medición, normalmente en tórax o abdomen.¹⁵⁴
 - Ventajas durante la RCP: evaluación indirecta de la perfusión periférica durante las maniobras de RCP con un dispositivo sencillo y de alta reproducibilidad.
 - Limitaciones: precisa un periodo mínimo de 15 minutos para alcanzar un equilibrio en la medición y se producen artefactos por movimientos durante las maniobras de RCP. Presenta una gran dependencia de la situación hemodinámica, y en situaciones de shock o hipotensión severa los valores obtenidos se alejan de la PaO_2 ; en estas circunstancias pasa de ser un parámetro de oxigenación a reflejar la perfusión periférica.¹⁵⁴

II. OBJETIVOS

1. Comparar la eficacia de la adrenalina, la terlipresina y la combinación de ambos fármacos en el tratamiento de la parada cardíaca asfíctica en un modelo animal infantil.
2. Identificar los factores clínicos, de monitorización y gasométricos que puedan predecir la recuperación de la circulación espontánea durante el periodo de asfixia, la parada cardiorrespiratoria y la reanimación cardiopulmonar.
3. Estudiar la evolución de los parámetros hemodinámicos, la perfusión cerebral, intestinal y sistémica, durante la parada cardiorrespiratoria, la reanimación cardiopulmonar y en el periodo postresucitación.
4. Comparar los efectos de la adrenalina y la terlipresina sobre la hemodinámica y la perfusión sistémica, cerebral e intestinal durante la reanimación cardiopulmonar y en el periodo postresucitación inmediato.

III. HIPÓTESIS

1. La asociación de adrenalina y terlipresina consigue un mayor porcentaje de recuperación de la circulación espontánea que la adrenalina o la terlipresina aisladas sin aumentar los efectos secundarios.
2. Existen algunos marcadores durante el periodo de asfixia, durante la parada cardiorrespiratoria y/o durante la reanimación cardiopulmonar que pueden ayudar a predecir la recuperación de la circulación espontánea.
3. La adrenalina y la terlipresina pueden tener distintos efectos sobre los parámetros hemodinámicos y de perfusión tisular y este hecho puede explicar la respuesta a la reanimación cardiopulmonar

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio experimental prospectivo aleatorizado en un modelo animal infantil desde Enero de 2005 hasta Septiembre de 2008. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación animal del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias Proyecto FIS 00/0013-06.

INSTALACIONES

Las experiencias se llevaron a cabo en el Departamento de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

EQUIPO INVESTIGADOR

Participaron siete médicos del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos y una enfermera y una auxiliar de enfermería del Departamento de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

SUJETOS DE ESTUDIO

Como animales de experimentación se emplearon 71 lechones de cerdos enanos de estirpe Maryland isogénicos para 3 loci del complejo mayor de histocompatibilidad, con pesos comprendidos entre 5 y 13 kg. Todos los procedimientos se realizaron de

acuerdo a los protocolos previamente establecidos por el Comité de Ética en Experimentación Animal del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, siguiendo las recomendaciones internacionales para el cuidado de los animales durante la investigación y la normativa legal del Real Decreto 1201/2005.

MATERIAL

Para el estudio se utilizó el siguiente material (figura 2):

- Respirador: los animales se mantuvieron ventilados con el respirador Dräger Babylog N[®], con módulo anestésico Dräger SA2 (Dräger, Lübeck, Alemania).
- Monitor Visconnet[®] (Vision Medical Devices, RGB Madrid, España), para monitorización de ECG, presión arterial, presión venosa central, presión arterial pulmonar y pulsioximetría.
- Monitor Vigilance[®] (Edwards Lifesciences, Irvine, California, EEUU) para medición del gasto cardíaco por termodilución pulmonar.
- Monitor PiCCO[®] (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania) para medición del gasto cardíaco por termodilución femoral arterial.
- Monitor Datex-Ohmeda S5[®], (Datex-Ohmeda Inc, Madison, USA) con módulos de función respiratoria, capnografía, calorimetría indirecta y tonometría gástrica.
- Monitor INVOS[®] Cerebral Oximeter (Somanetics, Troy, Michigan, EEUU) para determinación de oximetría cerebral y renal.
- Monitor Vigileo[®] (Edwards Lifesciences, Irvine, California, EEUU) para registro de saturación venosa central.

- Autoanalizador de gases, electrolitos y lactato GEM[®] Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, Lexington, EEUU).



Figura 2. Monitorización de los animales. De izquierda a derecha: monitorización respiratoria, capnografía, calorimetría indirecta y tonometría gástrica; oximetría cerebral y renal; saturación venosa central; gasto cardiaco por termodilucional femoral arterial y termodilución pulmonar.

- Material complementario:
 - Material de intubación: laringoscopio, fiador y tubos endotraqueales (calibres 4 y 4,5 mm).
 - Material de canalización vascular: angiocatéteres de calibre 18 y 20 Gauges para canalización de acceso vascular venoso y arterial respectivamente.
 - Catéter de Swan-Ganz 5,5 French (Baxter[®], HealthCare Corporation, Edwards Lifesciences, Irvine, California, EEUU).

- Catéteres de termodilución femoral arterial Termodilution Pulsio cath (PiCCO[®]) n° 4 y 5 French (Pulsion Medical System, Munich, Alemania): consta de un sensor de temperatura y de presión al que se adapta un catéter venoso central. Permite la medición del gasto cardiaco por termodilución arterial femoral y por análisis del área bajo la curva de la porción sistólica de la curva de presión del pulso.
- Sensores de oximetría transcutánea.
- Sonda de tonometría gástrica (TRIP[®], Tonometrics Division, Instrumentarium Corp, Helsinki, Finland), equipada con un sensor de CO₂ en su extremo distal que permite la medición automática cada 10 minutos de la CO₂ gástrica (PgCO₂) y la determinación del pH intramural gástrico (pHi) a partir de la anterior (figura 3).

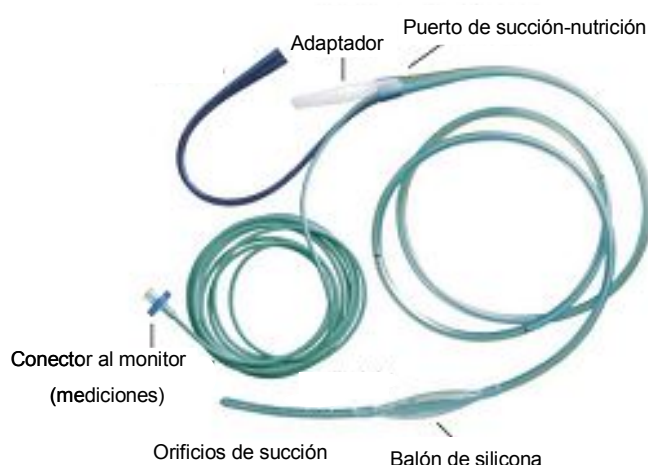


Figura 3. Sonda de tonometría gástrica.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Los animales se aleatorizaron en 4 grupos, incluyendo 15 animales en cada grupo. Se repitieron las experiencias en caso de fallecimiento del animal durante la preparación o en caso de recuperaron de la circulación espontánea sin requerir medicación.. Los cuatro grupos terapéuticos fueron:

- A1: adrenalina a dosis estándar (0,01 mg/kg) administrada cada 3 minutos.
- A2: adrenalina a dosis altas (primera dosis 0,01 mg/kg, siguientes 0,1 mg/kg), administrada cada 3 minutos.
- T: terlipresina (20 mcg/kg), administrada cada 6 minutos.
- A+T: adrenalina (0,01 mg/kg) administrada cada 3 minutos más terlipresina (20 mcg/kg) administrada cada 6 minutos.

El protocolo general del estudio viene recogido en la figura 4.

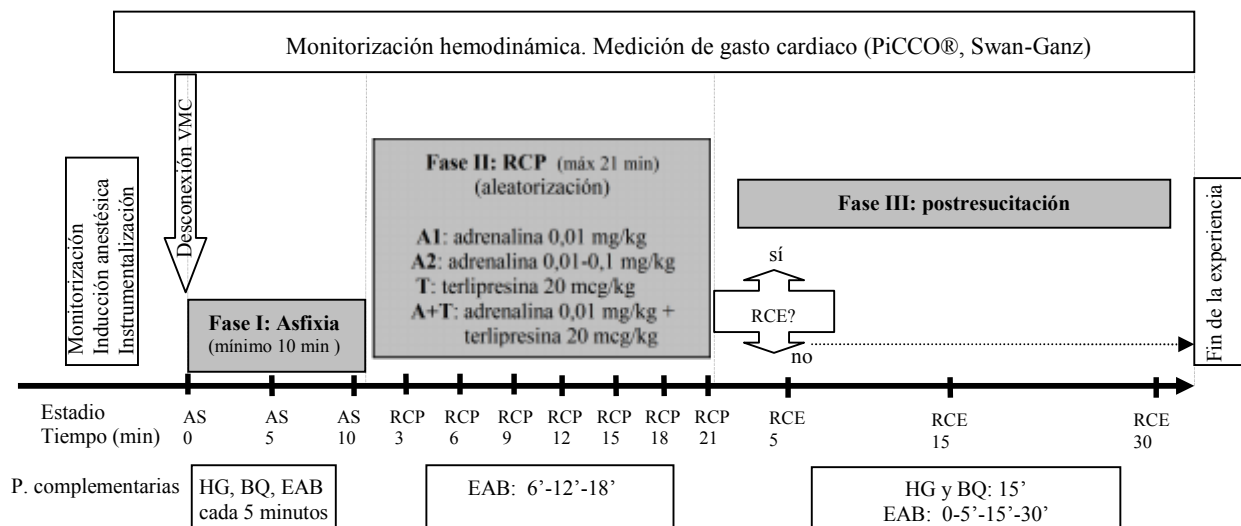


Figura 4. Protocolo del estudio.

AS: asfisia; RCP: reanimación cardiopulmonar; RCE: recuperación de la circulación espontánea; HG: hemograma; BQ: bioquímica; EAB: gasometría y equilibrio ácido-base.

La figura 5 muestra el escenario de trabajo durante la realización de las experiencias.



Figura 5. Escenario de trabajo.

En cada experiencia se llevaron a cabo las siguientes etapas:

1. PREPARACIÓN Y MONITORIZACIÓN

1°. Los animales fueron pesados y tallados para realizar el cálculo de la superficie corporal, y premedicados con ketamina intramuscular a 15 mg/kg.

2°. Colocación del animal en decúbito supino, con sujeción de las extremidades para evitar desplazamientos del tórax durante los procedimientos y la RCP. Monitorización electrocardiográfica y de la saturación transcutánea de oxígeno. Canalización de una vía venosa periférica. Mantenimiento de vía venosa con suero glucosado 5% para compensar la pérdida de fluidos durante la instrumentación.

3°. Anestesia con propofol 10 mg/kg y atracurio 1 mg/kg, intubación endotraqueal, conexión a ventilación mecánica y monitorización de la función respiratoria, calorimetría indirecta y capnografía.

- El mantenimiento posterior de la anestesia se realizó con propofol 6-8 mg/kg/h, fentanilo 10 mcg/kg/h y atracurio 2-3 mg/kg/h en perfusión continua.
- Los parámetros iniciales de ventilación fueron FiO_2 50%, volumen corriente 10 ml/kg y frecuencia respiratoria 20 rpm, que se modificaron según la capnografía y gasometría para mantener una $PaCO_2$ entre 35 y 45 mmHg.

4°. Colocación de la sonda de tonometría gástrica y monitorización de la $PgCO_2$. La comprobación de la posición de la sonda se realizó mediante auscultación y aspiración del contenido gástrico, siendo fijada posteriormente.

5°. Colocación de los sensores de oximetría cerebral (en la zona medial del cráneo) y tisular (en el dorso del animal, a nivel de la fosa renal) y conexión con el monitor.

6°. Canalización de accesos venosos y arteriales por disección quirúrgica.

- Canalización de la arteria femoral con el catéter PiCCO[®] de 4 o 5 Fr para medición de presión arterial invasiva y gasto cardiaco por termodilución arterial femoral.
- Canalización de la vena femoral interna con introductor de 6 Fr.
- Canalización de la vena yugular interna hacia el bulbo de la yugular con catéter de 22 G o 4 Fr para monitorización de saturación del bulbo de la yugular.
- Canalización de la vena yugular externa con catéter de 7 Fr de 3 luces para realización de extracciones venosas, infusión de la sedoanalgesia y administración de fármacos vasoactivos.

7°. Introducción del catéter de Swan-Ganz a través del introductor de la vena femoral para medición de PVC, PAP, PCP y gasto cardiaco por termodilución pulmonar. Se comprobó la correcta colocación de la punta del catéter en la arteria pulmonar mediante control de las curvas de presión y enclavamiento mediante inflado del balón.

8°. Calibración del monitor de presiones, catéter de Swan-Ganz y catéter PiCCO[®].

9°. Preparación de la medicación de reanimación: adrenalina, terlipresina y bicarbonato.

2. MEDICIÓN BASAL

Se realizó una medición de parámetros y determinaciones analíticas basales:

1. Frecuencia cardiaca, TA, PVC, PAP, PCP.
2. Medición del gasto cardiaco por termodilución arterial pulmonar y femoral. Para la medición simultánea del gasto cardiaco a través del catéter Swan-Ganz y del catéter PiCCO[®] se inyectaron 5 ml de suero salino fisiológico frío ($T^a < 8^{\circ}\text{C}$) rápidamente a través de la línea venosa central del catéter de Swan-Ganz. La medición se realizó dos veces y se registró el valor medio. Se registró el índice cardiaco (gasto cardiaco/superficie corporal) y los parámetros derivados (índice de resistencias vasculares sistémicas, contractilidad (Dp/dt_{max}), índice de volumen sistólico (IVS), porcentaje de variación del volumen sistólico (SVV) e índice de función cardiaca (CFI). También se midieron con el monitor PiCCO[®] los volúmenes intratorácicos y pulmonares; volumen global diastólico final (GEVD), índice de volumen sanguíneo intratorácico (ITBI) e índice de agua extrapulmonar (ELWI).
3. Tonometría gástrica con medición del pH intramural a partir de la $p\text{CO}_2$ gástrica y la gasometría arterial.

4. Parámetros respiratorios: SatO₂, pCO₂ espirada, volumen corriente, pico de presión, frecuencia respiratoria, FiO₂.
5. Oximetría cerebral y renal.
6. Gasometría arterial, venosa y del bulbo de la yugular.
7. Analítica inicial: hemograma y bioquímica sanguínea (glucosa, sodio, potasio, creatinina, lactato, troponina, AST y ALT).

3. INDUCCIÓN DE PARADA CARDIORRESPIRATORIA ASFÍCTICA

1°. Tras la medición basal se procedió a la desconexión del respirador, manteniendo colocado el tubo endotraqueal.

2°. Medición cada 5 minutos de los mismos parámetros y determinaciones analíticas que en la medición basal hasta llegar a la PCR (definida como cualquier ritmo electrocardiográfico sin existencia de pulso arterial central valorado por la medición de la presión arterial invasiva).

La desconexión del respirador se mantuvo un tiempo mínimo de 10 minutos.

- Si la PCR tenía lugar antes de los 10 minutos, se esperaba ese tiempo antes de iniciar la reanimación cardiopulmonar.
- Si a los 10 minutos el animal no estaba en PCR, se prolongaba el tiempo hasta que ésta se produjera.

4. REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR

1°. Se inició la reanimación cardiopulmonar con masaje y ventilación durante 3 minutos siguiendo las recomendaciones internacionales de RCP.

- El masaje cardiaco se realizó a una frecuencia de 100 compresiones por minuto, controlando la misma por la onda de pulso arterial, con una duración similar en las fases de compresión y descompresión.
- La ventilación se realizó mediante conexión a la ventilación mecánica con los parámetros previos, a 20 rpm y FiO₂ al 100 %. No se realizó coordinación entre la ventilación y el masaje cardiaco.

2º. A los 3 minutos:

- Se evaluó la recuperación de la circulación espontánea (RCE) mediante análisis del ECG y la TA. Se consideró RCE cuando el animal recuperaba el pulso arterial, con una actividad eléctrica organizada y una frecuencia cardiaca superior a 60 lpm.
- Se midieron los siguientes parámetros: frecuencia cardiaca, presiones, gasto cardiaco, tonometría gástrica, oximetría cerebral y tisular.
 - a. Si el animal había recuperado la circulación espontánea no se reiniciaba la RCP y se realizaban nuevas mediciones a los 5, 15 y 30 minutos (frecuencia cardiaca, presiones, gasto cardiaco por termodilución arterial pulmonar y femoral, tonometría gástrica, oximetría cerebral y tisular, gasometría arterial y venosa). A los 15 minutos de la recuperación se realizaba también extracción sanguínea para analítica.
 - b. Si el animal no presentaba RCE se realizaba aleatorización a uno de los grupos de tratamiento, se administraba la medicación correspondiente y se continuaba con el masaje y la ventilación.

3º. Cada 3 minutos se comprobó la presencia de RCE y se midieron parámetros:

- a. Si existía RCE se realizaban nuevas mediciones a los 5, 15 y 30 minutos y determinaciones analíticas a los 15 minutos.

- b. Si persistía la PCR se continuaba la RCP y se administraba la medicación correspondiente a cada grupo terapéutico. Extracción de gasometría y equilibrio ácido-base a los 6, 12 y 18 minutos.
- c. Si persistía la PCR se administraba bicarbonato 1 M (1 mEq/kg) cada 9 minutos (a los 9 y 18 minutos de RCP). Máximo 2 dosis.

4º Fin del experimento:

- a. Si el animal no recuperaba la circulación espontánea transcurridos 21 minutos de RCP y habiéndose administrado todas las dosis de fármacos correspondientes al grupo terapéutico.
- b. Si el animal recuperaba la circulación espontánea, a los 30 minutos de ocurrir ésta. El animal se sacrificaba mediante administración de dosis supraanestésicas de fentanilo y propofol, seguidas de cloruro potásico intravenoso.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

El estudio estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS, versión 16.0, con la ayuda de la Unidad de Estadística y Epidemiología del Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Las variables cuantitativas estudiadas se expresaron en forma de media, desviación estándar y/o mediana y rango intercuartil. Para comprobar si las variables seguían una distribución normal se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado de Pearson, y el test exacto de Fisher si la muestra era inferior a 20 o si algún valor era inferior a 5. Se

empleó la T de Student para la comparación de dos variables cuantitativas entre grupos independientes y entre grupos dependientes si las variables tenían distribución normal. Cuando las variables no seguían una distribución normal o bien el tamaño muestral era pequeño, se utilizaron las pruebas no paramétricas de Wilcoxon y la U de Mann-Whitney. Se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas para estudiar la evolución de cada parámetro a lo largo del tiempo. Para analizar la correlación entre los parámetros hemodinámicos y las distintas técnicas de medición del gasto cardiaco se utilizaron la prueba paramétrica de Pearson y la no paramétrica de Spearman. Para determinar la influencia de distintos parámetros sobre la recuperación de los animales se empleó la regresión logística. Se consideró significación estadística cuando la “p” fue menor de 0,05.

V. RESULTADOS

De los 78 animales incluidos inicialmente en el estudio 7 fallecieron por complicaciones técnicas durante la fase de instrumentación. Los 71 animales restantes, con un peso medio de $9,1 \pm 2,2$ kg y una talla de $68 \pm 0,8$ cm, completaron el estudio. La figura 6 resume el desarrollo del estudio.

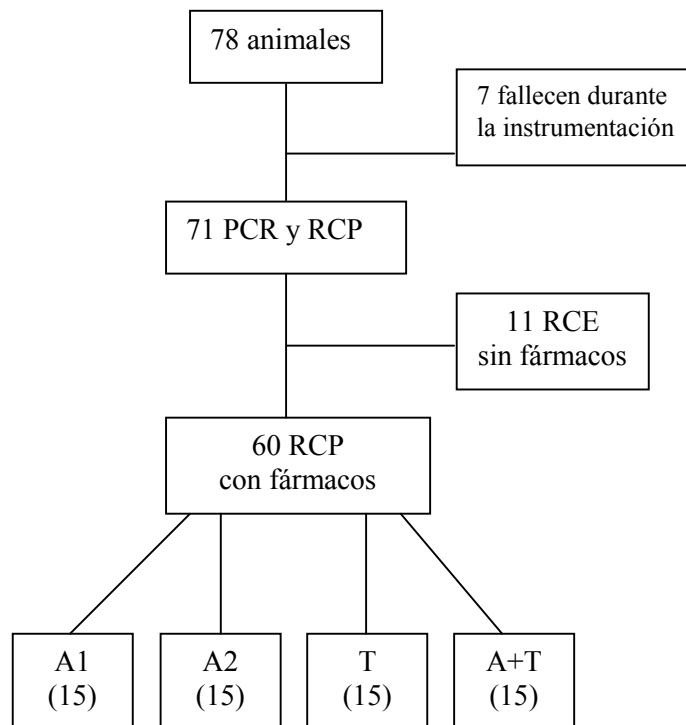


Figura 6. Desarrollo del protocolo del estudio

A1: adrenalina dosis estándar; A2: adrenalina dosis elevadas; T: terlipresina; A+T: adrenalina más terlipresina. PCR: parada cardiorrespiratoria; RCP: reanimación cradiopulmonar; RCE: recuperación de la circulación espontánea

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El análisis de la evolución clínica se dividió en 5 fases:

1. Situación basal previa a la inducción de la PCR.
2. Periodo de asfixia hasta la PCR.
3. Parada cardiorrespiratoria.
4. Reanimación cardiopulmonar.
5. Recuperación de la circulación espontánea.

1. SITUACIÓN BASAL PREVIA A LA INDUCCIÓN DE LA PCR

Las tablas 5 a 7 resumen las variables de los 71 animales al inicio del estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos terapéuticos.

Tabla 5. Parámetros hemodinámicos basales en los 71 animales.

	Mediana	Rango intercuartil
FC	116	101,5-135,5
TAS	112	104,5-135
TAD	70	57,5-81
TAM	90	76,5-101,5
PVC	8	6-10
PAPm	18	11,5-23
PCP	10	7-13
T^a	35,1	33,7-36,7
GC Swan	2,1	1,7-2,7
GC PiCCO	1,9	1,5-2,3
IC Swan	5,4	4,5-6,4
IC PiCCO	4,8	4,0-5,7
IRVS Swan	1241	1011,5-1549,5
IRVS PiCCO	1425	1105-1740
CFI	9,6	7,6-11,4
ITBI	618	479-762
GEDVI	462,9	361,2-606,7
ELWI	16,5	13-25
IVS	40,3	34-46
VVS	12,9	9,8-17,3
dPmax	910	710-1295

FC: frecuencia cardiaca (latidos/minuto), TAS: tensión arterial sistólica (mmHg); TAD: tensión arterial diastólica (mmHg); TAM: tensión arterial media (mmHg); PVC: presión venosa central (mmHg); PAPm: presión arteria pulmonar media (mmHg); PCP: presión de enclavamiento pulmonar (mmHg); T^a: temperatura (°C); GC: gasto cardiaco (litros/min); IC: índice cardiaco (litros/min/m²); IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas (dyn*seg*cm⁻⁵*m2); CFI: índice de función cardiaca (1/min); ITBI: índice de sangre intratorácica (ml/m²); GEDVI: índice de volumen global telediastólico (ml/m²); ELWI: índice de agua pulmonar extravascular (ml/kg); IVS: índice de volumen sistólico (ml/m²); VVS: variación del volumen sistólico (%); dPmax: velocidad de aumento de presión (mmHg/seg).

Tabla 6. Parámetros basales de oxigenación, perfusión tisular y bioquímicos.

	Mediana	Rango intercuartil
SatcO₂	99	99-100
EtCO₂	35,5	31,7-40
pgCO₂	9,3	6,5-10,8
pHi	7,2	7,1-7,3
VO₂/kg	5,5	4,3-7,2
VCO₂/kg	2,8	2,0-3,9
RQ	0,7	0,6-0,7
EE	276,5	210,2-372,5
OXC	58,5	51,2-65,7
OXR	61	57-63
Hemoglobina	6,1	4,9-7,6
Troponina	0,01	0,01-0,04
Lactato	0,8	0,5-1,1
AST	25	20-35,5
ALT	25	18,7-29,2
Creatinina	0,5	0,4-0,6
Potasio	3,8	3,3-4,2

SatcO₂: saturación transcutánea de oxígeno (%); EtCO₂: CO₂ espirado (mmHg); pgCO₂: presión gástrica de CO₂ (kPa); pHi: pH intramural gástrico; VO₂: consumo de oxígeno (l/min); VCO₂: producción de CO₂ (l/min); RQ: cociente respiratorio; EE: consumo calórico (kcal/kg/día); OXC: oximetría cerebral transcutánea (%); OXR: oximetría renal transcutánea (%); Hemoglobina (g/dl); Troponina (ng/ml); Lactato (mmol/l); AST (UI/L); ALT (UI/L); Creatinina (mg/dl); Potasio (mmol/L).

Tabla 7. Valores basales de la gasometría arterial, venosa y de bulbo venoso yugular.

	Mediana	Rango intercuartil
pHven	7,35	7,29-7,39
pO₂ven	43,5	34,2-54
SatO₂ven	81	68-89,3
pCO₂ven	45	39,2-49,9
HCO₃ven	26,5	22,1-29,7
EBven	1,2	(-4,2) - (-4,3)
pHart	7,40	7,34-7,45
pO₂art	180	120-211,5
SatO₂art	100	99-100
pCO₂art	40	34,3-45
HCO₃art	25,7	21,4-28,6
EBart	1,1	(-3,7) - (-4,5)
pHy	7,34	7,32-7,41
pO₂y	39	30-47
SatO₂y	73	57-82
pCO₂y	50	47-59
HCO₃y	30,1	27,6-31,7
EBy	4,3	2-6

pHven: pH venoso; pO₂ven: presión parcial de oxígeno venosa (mmHg); SatO₂ven: saturación venosa de hemoglobina (%); pCO₂ven: presión parcial de CO₂ venosa (mmHg); HCO₃ven: bicarbonato venoso (mmol/L); EBven: exceso de bases venoso (mmol/L); pHart: pH arterial; pO₂art: presión parcial de oxígeno arterial (mmHg); SatO₂art: saturación arterial de hemoglobina (%); pCO₂art: presión parcial de CO₂ arterial (mmHg); HCO₃art: bicarbonato arterial (mmol/L); EBart: exceso de bases arterial (mmol/L); pHy: pH bulbo yugular; pO₂y: presión parcial de oxígeno en bulbo yugular (mmHg); SatO₂y: saturación de hemoglobina en bulbo yugular (%); pCO₂y: presión parcial de CO₂ en bulbo yugular (mmHg); HCO₃y: bicarbonato en bulbo yugular (mmol/L); EBy: exceso de bases en bulbo yugular (mmol/L).

2. EVOLUCIÓN DEL PERIODO ASFÍCTICO (DESDE LA DESCONEXIÓN DEL RESPIRADOR HASTA LA PCR)

La tabla 8 muestra la evolución de los parámetros durante la asfixia, a los 5 y 10 minutos de la desconexión del respirador.

Tabla 8. Evolución durante la asfixia (mediana y rango intercuartil).

Parámetro	Basal	5 min	10 min	p
FC	118 (102-137)	80 (65,5-111)	50 (0-68,5)	0,0001
TAM	89 (76-100)	40 (30-55)	0 (0-14)	0,0001
PVC	8 (6-8)	14 (8-16,7)	12,5 (7-16,2)	0,0001
PCP	10 (7-13)	15 (8,5-22,5)	NM	0,111
PAPm	19 (11-24)	31 (17-37,5)	NM	0,05
IC	4,8 (4 -5,7)	3,5 (2,3 -5,1)	NM	0,001
IRVS	1423 (1057-1647)	755 (478,5-998,5)	NM	0,009
IVS	40 (34,5 -45,4)	40,7 (14-57)	NM	0,840
dPmax	970 (735-1370)	1450 (650-1775)	720 (410-1360)	0,012
ITBI	608 (477-760)	453 (354-675)	NM	0,166
GEDVI	452 (357-605)	322 (273-533)	NM	0,143
ELWI	17 (13-24)	18,5 (15-29)	NM	0,012
VVS	13,4 (9,8-18)	13,3 (6,5-16,6)	NM	0,873
pO₂art	180 (121-214)	10 (6-16,5)	12 (10-24,5)	0,0001
SatcO₂	99 (99-100)	46,5 (15,7-63,5)	NM	0,001
OXC	58 (50,5-68,5)	31 (23,5-42)	25 (20-33)	0,0001

OXR	61 (57,5-63)	44 (37-48)	38 (31-44)	0,0001
SatO2art	100 (99-100)	6 (3,4-15)	8 (5-19)	0,0001
SatO2ven	79,2 (66,5-85,7)	8 (4-18)	14 (7-20)	0,0001
SatO2y	73 (57-82)	11 (5-19)	16,5 (7,25-23,5)	0,0001
pHart	7,40 (7,34-7,45)	7,16 (7,08-7,24)	7,09 (7,05-7,14)	0,0001
pHven	7,35 (7,29-7,39)	7,17 (7,08-7,24)	7,07 (7,06-7,19)	0,0001
pHi	7,21 (7,14-7,27)	7,19 (7,02-7,22)	7,0 (6,86-7,11)	0,018
pCO2art	40 (34,5-45)	67 (59-83)	81 (70-94)	0,0001
EtCO2	36 (31,7-40)	0	0	0,0001
pgCO2	9,8 (6,9-10,9)	10,4 (8,9-12,1)	14,9 (10,1-19)	0,003
HCO3art	26,3 (21,7-28,9)	26,2 (22,7-27,9)	24,9 (22,6 –25,7)	0,0001
EBart	2,2 ((-3,6) - (4,6))	-3 ((-6,3) - (-1,1))	-5,1 ((-9,2) – (-3,6))	0,0001
Lactato	0,8 (0,5-1,1)	4,3 (2 – 5,8)	5,7 (3,3 – 6,8)	0,0001
K+	3,8 (3,4-4,2)	5,8 (4,4 –7)	5,8 (5 –7,4)	0,0001
Creatinina	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,5)	0,895
Troponina	0,01 (0,01-0,04)	0,07 (0,02-0,10)	0,07 (0,03-0,16)	0,122
AST	25 (20-35,5)	26 (21-34)	27 (21,5-34)	0,786
ALT	25 (18,7-29,2)	24 (18,7-28,5)	23,5 (19,7-28)	0,921
T^a	35,1 (33,7-36,7)	34,8 (33,5-36,5)	34,8 (33,4-36,7)	0,932

FC: frecuencia cardiaca (latidos/minuto); TAM: tensión arterial media (mmHg); PVC: presión venosa central (mmHg); PCP: presión de enclavamiento pulmonar (mmHg); PAPm: presión arteria pulmonar media (mmHg); IC: índice cardiaco (litros/min/m²); IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas (dyn*seg*cm⁻⁵*m²); IVS: índice de volumen sistólico (ml/m²); dPmax: velocidad de aumento de presión (mmHg/seg); ITBI: índice de sangre intratorácica (ml/m²); GEDVI: índice de volumen global telediastólico (ml/m²); ELWI: índice de agua pulmonar extravascular (ml/kg); VVS: variación del volumen sistólico (%); pO₂art: presión parcial de oxígeno arterial (mmHg); SatcO₂: saturación transcutánea de oxígeno (%); OXC: saturación cerebral (%); OXR: saturación renal (%); SatO₂art: saturación arterial de hemoglobina (%); SatO₂ven: saturación venosa de hemoglobina (%); SatO₂y:

saturación de hemoglobina en bulbo yugular (%); pH_{art}: pH arterial; pH_{ven}: pH venoso; pH_i: pH intramural gástrico; pCO_{2art}: presión parcial de CO₂ arterial (mmHg); EtCO₂: CO₂ espirado (mmHg); pgCO₂: presión gástrica de CO₂ (kPa); HCO_{3art}: bicarbonato arterial (mmol/L); EB_{art}: exceso de bases arterial (mmol/L); Lactato (mmol/L); K⁺: potasio (mmol/l); Creatinina (mg/dl); Troponina (ng/ml); AST (UI/L); ALT (UI/L); T^a: temperatura (°C); NM: no medición (indetectable).

2.a. Evolución hemodinámica

• ECG, frecuencia cardiaca y tensión arterial.

Inmediatamente tras la desconexión del respirador tuvo lugar una taquicardia e hipertensión arterial transitorias, con un importante descenso progresivo posterior de ambos parámetros (tabla 8). Sólo 15 animales (18,3%) tenían una TAM > 40 mmHg a los 5 minutos de la desconexión del respirador y sólo uno (1,4 %) a los 10 minutos.

En el estado basal el 100% de los animales presentaba un ritmo sinusal. A los 5 minutos de asfixia sólo un 5 % de los animales estaba en PCR. A los 10 minutos el 75% de los animales estaban en PCR, siendo el ritmo predominante la bradicardia severa, seguida de la asistolia. Las figuras 7 y 8 muestran la distribución de los ritmos ECG a los 5 y 10 minutos de desconexión.

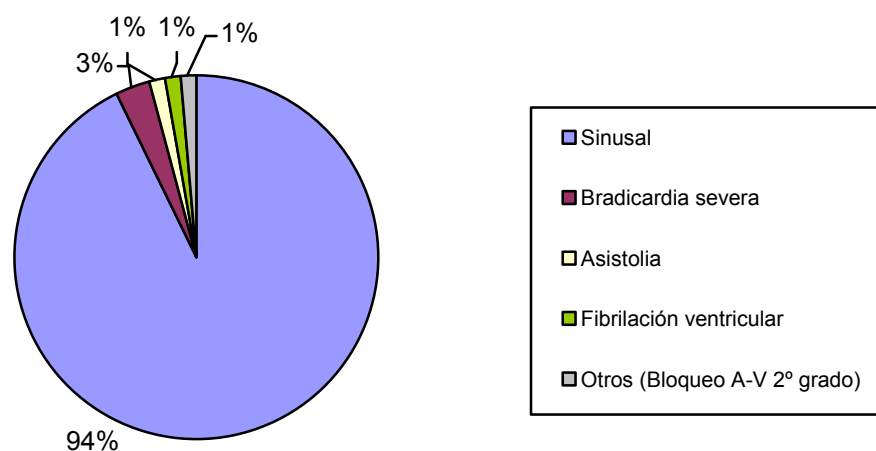


Figura 7. Ritmos ECG a los 5 minutos de la desconexión del respirador

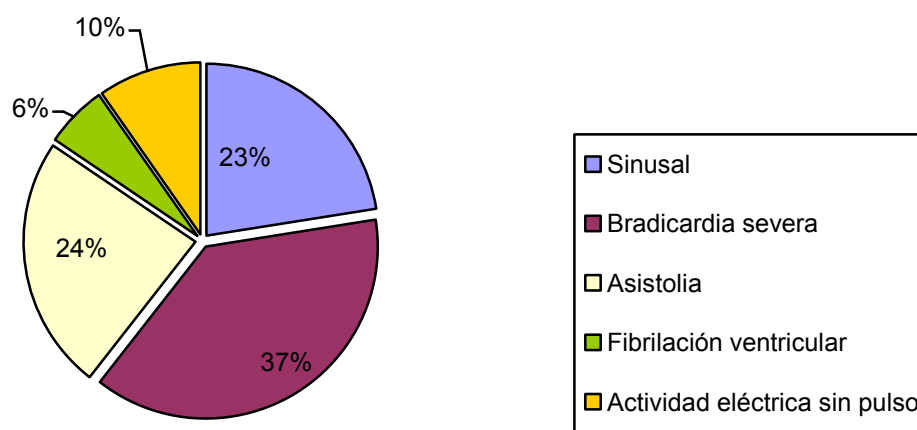


Figura 8. Ritmos ECG a los 10 minutos de la desconexión del respirador

- **Presión venosa central, presión arterial pulmonar y presión capilar pulmonar.**

En los primeros 5 minutos de desconexión tuvo lugar un aumento de la presión venosa central, de la presión media en la arteria pulmonar y de la presión de enclavamiento. No hubo cambios significativos de la PVC entre los 5 y 10 minutos.

- **Mediciones de función cardiaca: índice cardiaco e índice de función cardiaca.**

El índice cardiaco, medido por termodilución transpulmonar (Swan-Ganz) y termodilución arterial femoral (PiCCO), y el índice de función cardiaca (CFI), disminuyeron a los 5 minutos de asfixia (figura 9). En la mayoría de los animales no se pudo medir el índice cardiaco (IC) por termodilución a los 10 minutos por encontrarse en parada cardiorrespiratoria.

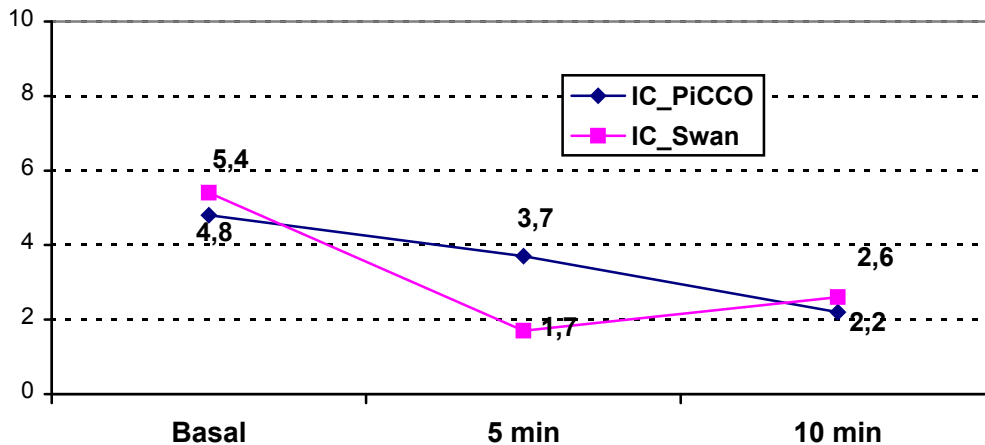


Figura 9. Evolución del índice cardiaco (litros/min/m²) medido por Swan-Ganz y PiCCO durante el periodo asfíctico (valores expresados en mediana).

- **Volemia (GEDVI, ITBI, VVS) y agua extravascular (ELWI).**

Durante el periodo asfíctico tuvo lugar una disminución no significativa de los parámetros de volemia, el índice de volumen global telediastólico (GEDVI) y el índice de sangre intratorácica (ITBI). No existieron modificaciones significativas en el agua extravascular pulmonar (ELWI) ni en la variación del volumen sistólico (VVS).

- **Parámetros relacionados con contractilidad (dPmax, IVS).**

La velocidad de aumento de presión (dPmax) aumentó significativamente a los 5 minutos de desconexión y disminuyó posteriormente, mientras que el índice de volumen sistólico (IVS) no presentó modificaciones significativas.

- **Resistencias vasculares sistémicas (IRVS)**

En los primeros 5 minutos de desconexión, las resistencias vasculares sistémicas medidas por termodilución transpulmonar (Swan-Ganz) y por termodilución femoral (PiCCO) disminuyeron (figura 10).

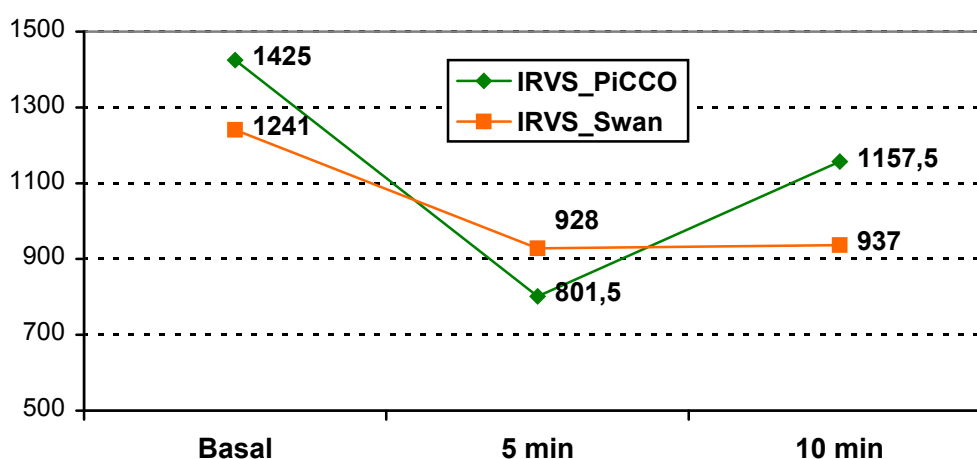


Figura 10. Evolución de IRVS ($\text{dyn}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$) durante el periodo asfíctico (valores expresados en mediana).

2.b. Evolución de los parámetros gasométricos

La gasometría arterial y venosa demostró una hipoxemia rápidamente progresiva, con un brusco descenso de la PaO_2 y la saturación de la hemoglobina ($\text{SatO}_{2\text{art}}$) en los primeros 5 minutos. También se puso de manifiesto una acidosis mixta, observándose una disminución del pH arterial y venoso, especialmente pronunciado en los primeros 5 minutos de asfixia. Esta acidosis fue secundaria a un marcado aumento de la pCO_2 (especialmente en los primeros 5 minutos de

desconexión), y a una ligera disminución del HCO_3 con disminución del exceso de bases y aumento del ácido láctico (tabla 8).

Los datos de la gasometría del bulbo yugular reflejaron un comportamiento similar a los obtenidos en las muestras arterial y venosa durante la asfixia, existiendo una disminución de la pO_2 y la saturación (tabla 8) aunque la escasez de muestras no permitió realizar comparaciones estadísticas.

2.c. Parámetros de perfusión tisular

Tras la desconexión, la oxigenación renal y cerebral disminuyeron de forma significativa. En la tonometría gástrica se observó un aumento progresivo de la PgCO_2 gástrica y un descenso significativo del pH intramural. Los valores de lactato sérico aumentaron significativamente. Los valores de CO_2 espirado fueron indetectables desde el momento de la desconexión. La temperatura central apenas se modificó.

2.d. Hallazgos analíticos (hemograma y bioquímica)

No existieron modificaciones significativas en las cifras de creatinina, troponina ni transaminasas (tabla 8).

3. PARADA CARDIORRESPIRATORIA

La parada cardiorrespiratoria tuvo lugar a los $10,0 \pm 3,3$ minutos de la desconexión del respirador (rango 4-21 minutos).

Los ritmos electrocardiográficos en el momento del diagnóstico de la PCR fueron bradicardia severa 62 %, asistolia 32 %, actividad eléctrica sin pulso (AESP) 9% y fibrilación ventricular 6%.

4. REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR

La RCP se inició a los $11,1 \pm 2,5$ minutos (rango 10-21 minutos), con un tiempo de latencia medio entre la entrada en PCR y el inicio de RCP de $1,1 \pm 1,6$ minutos. La duración media de las maniobras de RCP fue $14,5 \pm 7,7$ minutos (rango 1-21 minutos). Se administraron $2,7 \pm 2,6$ dosis de adrenalina, $1,3 \pm 1,7$ dosis de terlipresina y $1,2 \pm 0,9$ dosis de bicarbonato sódico.

La tabla 9 refleja la evolución de los parámetros durante la RCP.

Tabla 9. Evolución de parámetros durante la RCP (mediana y rango intercuartil).

	3 min	6 min	12 min	18 min	p
FCesp	0 (0- 0)	0 (0- 0)	0 (0- 0)	0 (0- 0)	0,172
TAM	23,5 (17,8- 30,3)	27 (20- 34)	22 (17- 26,5)	25,5 (17,3- 29)	0,521
PVC	12 (10,5- 17,5)	11 (8,8- 16,5)	14 (9- 17)	12,5 (10,3- 18,5)	0,322
IC PiCCO	4,7 (2,4- 7,5)	3,4 (2,2- 10)	2 (1,5- 3,7)	2,9 (2,2- 5,3)	0,753
IRVS PiCCO	399 (236- 636)	645 (307- 865)	611 (281- 899)	444 (195- 946)	0,615
IVS PiCCO	34,9 (11,1- 58,8)	31,7 (18- 91)	16,9 (11,9- 38,2)	30,1 (20,6- 57,1)	0,753
dPmax	840 (575- 1465)	920 (690- 1445)	880 (450- 1440)	1060 (570- 1580)	0,852
OXC	29 (20- 37)	35 (23,5- 40,5)	29,5 (22,3- 54)	37 (22,5- 44,5)	0,307
OXR	38 (30,8- 44,5)	41 (33- 45)	41 (38,8- 43,8)	41 (37,5- 48)	0,431
pHart	7,26 (7,13- 7,34)	7,13 (7,05- 7,2)	7,22 (7,1- 7,31)	7,24 (7,08- 7,42)	0,032
pHven	7,12 (7,02- 7,14)	7,05 (6,98- 7,1)	7,08 (7,03- 7,15)	7,11 (7,01- 7,21)	<0,001
pHi	7,11 (6,87- 7,24)	6,9 (6,69- 7,06)	6,79 (6,73- 7,14)	6,67 (6,58- 6,89)	0,072
pO₂art	34 (24,8- 70,3)	42 (34- 53,3)	44 (31,8- 55,3)	36 (29- 54,5)	0,034
SatO₂art	69,6 (43,5- 93,1)	60 (50,3- 80,5)	62,2 (45,5- 88,5)	60 (36- 90)	0,247
SatO₂ven	36,6 (10,7-60,5)	9,5 (7-27,25)	20,5 (9,9-40)	16 (8,75-26,75)	<0,001
SatO₂y	-	15 (9-26)	14 (8-21)	11 (5-23)	0,247
pCO₂art	31,8 (20,3- 56,3)	55,7 (43,3- 70,3)	67,5 (44- 82,3)	79,5 (55,5- 91,3)	0,032
EtCO₂	12,5 (9-1,5)	10 (8-13,5)	8 (6-12)	7 (6-12)	0,003
HCO₃art	16,7 (10,7- 19,7)	19,1 (16,8- 20,7)	26,2 (17,3- 34,1)	24,6 (19- 38,6)	0,001
EBart	-9,6 ((-13,5) - (-7,8))	-9,7 ((-12,1) - (-8,4))	-0,3 ((-10,5) - (6,8))	-2,4 ((-9,5)- (10,4))	0,003
Lactato	NM	6,3 (4,78- 8,4)	8,5 (6,3- 10,3)	9 (7,05- 11,1)	<0,001
K⁺	6,9 (6,63- 9,65)	7,75 (6,13- 9,1)	8 (6- 10,03)	8,3 (6,3- 9,6)	0,595
T^a	35,1 (33,8- 36,8)	35,7 (33,7- 36,82)	35,6 (33,7- 36,7)	36,0 (36- 36,6)	0,323

FCesp: frecuencia cardiaca espontánea (latidos/minuto); TAM: tensión arterial media (mmHg); PVC: presión venosa central (mmHg); IC: índice cardiaco (litros/min/m²); IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas (dyn*seg*cm⁻⁵*m²); IVS: índice de volumen sistólico (ml/m²); dPmax: velocidad de aumento de presión (mmHg/seg); OXC: saturación cerebral (%); OXR: saturación renal (%); pHart: pH arterial; pHven: pH venoso; pHi: pH intramural gástrico; pO₂art: presión parcial de oxígeno arterial (mmHg); SatO₂art: saturación arterial de hemoglobina (%); SatO₂ven: saturación venosa de hemoglobina (%); SatO₂y: saturación venosa (bulbo de yugular) de hemoglobina (%); pCO₂art: presión parcial de CO₂ arterial (mmHg); EtCO₂: CO₂ espirado (mmHg); HCO₃art: bicarbonato arterial (mmol/L); EBart: exceso de bases arterial (mmol/L); Lactato (mmol/L); K⁺: potasio (mmol/L); T^a: temperatura (°C); NM: no medición (indetectable).

4.a. Evolución hemodinámica

Durante la reanimación cardiopulmonar la frecuencia del masaje cardiaco se mantuvo estable. La TAM alcanzada con las maniobras de RCP se mantuvo en todo momento en cifras superiores a los 20 mmHg, aunque se observó un descenso progresivo, no significativo. La PVC se mantuvo estable, con valores similares a los alcanzados en el periodo asfíctico.

Durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar no es posible realizar mediciones del gasto cardiaco mediante termodilución, y los valores se obtuvieron mediante el análisis de la curva arterial. El índice cardiaco disminuyó, aunque sin alcanzar significación estadística (tabla 9). Tampoco se observaron modificaciones significativas en el IRVS, IVS y dPmax.

4.b. Evolución de los parámetros gasométricos

A pesar de que el masaje y la ventilación con oxígeno al 100 % lograron mejorar los valores de PaO₂ y saturación arteriales obtenidos durante la asfixia, éstos se mantuvieron en cifras bajas, observándose un aumento progresivo de la PaCO₂. El HCO₃ aumentó, fundamentalmente tras la administración de bicarbonato a los 9 minutos de RCP.

La evolución de parámetros de oxigenación en sangre venosa fue similar a la observada en la gasometría arterial.

A pesar de que las maniobras de RCP mejoraron parcialmente la oxigenación tras el periodo asfíctico, tanto la pO₂ como la saturación de oxígeno del bulbo de la yugular descendieron a lo largo de la RCP, registrándose al final de este periodo valores similares a los obtenidos al final del periodo asfíctico.

4.c. Parámetros de perfusión tisular durante la RCP

Durante la RCP todos los parámetros de perfusión tisular permanecieron en niveles bajos. La saturación cerebral y renal aumentaron de forma no significativa mientras que el pHi disminuyó y el lactato y el potasio aumentaron (tabla 9).

Las cifras de CO₂ espirado, que aumentaron al iniciar las maniobras de reanimación, sufrieron posteriormente un descenso progresivo.

5. RECUPERACIÓN DE CIRCULACIÓN ESPONTÁNEA

De los 71 animales estudiados, en 26 (36,6%) se logró la recuperación de la circulación espontánea, con un tiempo medio desde el inicio de las maniobras de RCP de $4,9 \pm 2,8$ minutos (rango 1-12 minutos).

El ritmo electrocardiográfico más frecuente al recuperar la circulación espontánea fue la taquicardia sinusal (figura 11).

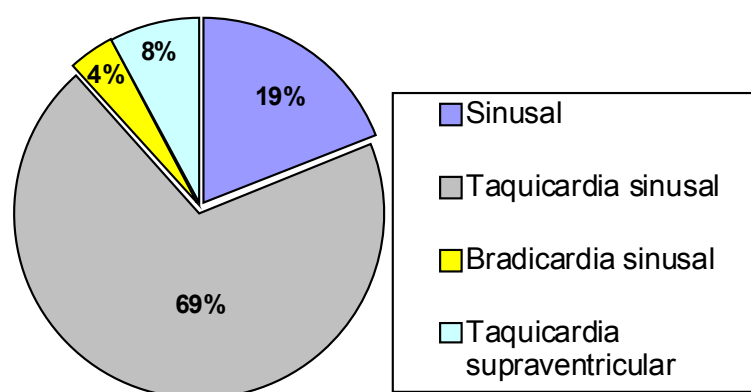


Figura 11. Ritmos en el ECG al alcanzar la recuperación de la circulación espontánea.

Las tablas 10 y 11 resumen la evolución de los parámetros tras la recuperación de la circulación espontánea (tabla 10) y la comparación entre el estado basal y los 30 minutos tras la RCE (tabla 11).

Tabla 10. Evolución de los parámetros tras la RCE (mediana y rango intercuartil)

	RCE	5 min	15 min	30 min	p
FC	152 (137,5-172,5)	144 (133- 175,5)	130,5 (115,3-148,8)	123,5 (110,3-140,5)	<0,001
TAM	93 (75,5- 113)	105 (96- 128)	88 (73- 107,8)	87 (60- 101,3)	0,001
PVC	10 (6- 12)	8 (5,7- 12,2)	7 (5- 10)	6,5 (5,2- 8)	<0,001
PAPm	-	15 (13-38)	14 (13-32)	17 (14-20)	0,247
PCP	8 (5,5-15)	11 (7,2-13,5)	7 (7-10)	9,5 (7,7-11,7)	0,448
IC PiCCO	5,08 (3- 7,3)	4,78 (3,4- 6,1)	4,3 (3,5- 5,2)	4 (2,8- 4,8)	0,021
IRVS PiCCO	1407 (882- 2100)	1923 (1277- 2390)	1511 (1295- 1889)	1592 (1068- 1980)	0,954
IVS PiCCO	32,5 (15,5- 48,6)	27,7 (21,1- 37,6)	30 (21,7- 40,6)	32,4 (22,5- 41,2)	0,019
dPmax	1370 (835- 1765)	1240 (990- 1555)	780 (615- 1155)	690 (490- 880)	<0,001
ITBI	445 (402- 621)	553 (416- 682)	533 (439- 723)	521 (400- 668)	0,050
GEDVI	351 (313- 500)	430 (313- 546)	425 (343- 576)	395 (305- 526)	0,050
ELWI	32,5 (15,8- 37,8)	25 (17,8- 30,3)	18 (15- 26)	16 (13- 23)	0,448
VVS	13,7 (7,1- 18)	8,6 (6,1- 11,1)	11,2 (5,7- 18)	12,5 (7,1- 16,2)	0,522
OXC	48 (35- 68)	59,5 (39,8- 79,8)	55 (39- 75)	53 (40,5- 71,5)	0,065
OXR	49 (44- 52)	54,5 (49- 60,5)	55 (51,3- 58,8)	55 (52- 61)	0,009
SatO2art	93 (82,5- 99,7)	100 (86,8- 100)	99,9 (98- 100)	99,9 (98,1- 100)	0,022
SatO2ven	75,4 (52,3- 91,2)	89,4 (59,7- 93)	83,5 (76,3- 93,7)	73 (60- 87,8)	0,029
pHart	7,19 (7,11- 7,27)	7,15 (7,06- 7,24)	7,22 (7,11- 7,29)	7,26 (7,13- 7,33)	0,173
pHven	7,15 (7,06- 7,22)	7,14 (7- 7,24)	7,18 (7,1- 7,24)	7,21 (7,03- 7,24)	0,572
pHi	6,93 (6,75- 7,2)	6,96 (6,74- 7,16)	6,96 (6,72- 7,1)	6,96 (6,74- 7,14)	0,954
pO2art	75,5 (54,8- 218)	238 (63,5- 284)	207 (119,5- 325,5)	197 (147-337)	0,023

EAO	35,4 (30,3-73,6)	72,3 (50,8-77,9)	69,73 (57,8-77,8)	78,37 (66,6-85,4)	<0,001
pCO₂art	48,8 (31,1- 59,8)	47 (39,3- 56)	43 (38- 51,5)	42 (38- 52)	0,619
EtCO₂	43 (34,3- 49)	40 (29- 46,5)	33 (27- 44,5)	27 (24,5- 38,5)	0,014
pgCO₂	9,9 (7,3- 16,5)	9,3 (7,7- 17,5)	10,5 (7,5- 18,1)	9,9 (7,1- 16,7)	0,550
HCO₃art	19,3 (13,1- 20,8)	17,8 (14,9- 19,4)	18,3 (15,9- 19,8)	19,4 (17,4- 21,6)	0,624
EBart	-9,3 ((-14,1) - (-7,6))	-11,4 ((-15,9) - (-9,1))	-9,3 ((-13,5) - (-7,5))	-7,7 ((-11,7) - (-5,3))	0,035
Lactato	6,1 (2,7- 10,4)	6,2 (2,6- 8,9)	5,1 (2,4- 7,9)	3,8 (1,6- 6,8)	0,001
K⁺	4,6 (3,7- 5,6)	3,7 (3,2- 4,3)	3,4 (3,1- 3,8)	3,2 (2,8- 3,6)	0,122
T^a	33,8 (32,7- 34,3)	33,7 (32,8- 34,8)	33,6 (33,0- 35,0)	33,6 (33,0- 35,0)	0,910

FC: frecuencia cardiaca (latidos/minuto); TAM: tensión arterial media (mmHg); PVC: presión venosa central (mmHg); PAPm: presión arteria pulmonar media (mmHg); PCP: presión de enclavamiento pulmonar (mmHg); IC: índice cardiaco (litros/min/m²); IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas (dyn*seg*cm⁻⁵*m²); IVS: índice de volumen sistólico (ml/m²); dPmax: velocidad de aumento de presión (mmHg/seg); ITBI: índice de sangre intratorácica (ml/m²); GEDVI: índice de volumen global telediastólico (ml/m²); ELWI: índice de agua pulmonar extravascular (ml/kg); VVS: variación del volumen sistólico; OXC: saturación cerebral (%); OXR: saturación renal (%); SatO₂art: saturación arterial de hemoglobina (%); SatO₂ven: saturación venosa de hemoglobina (%); pHart: pH arterial; pHven: pH venoso; pH_i: pH intramural gástrico; pO₂art: presión parcial de oxígeno arterial (mmHg); EAO: extracción arterial de oxígeno; pCO₂art: presión parcial de CO₂ arterial (mmHg); EtCO₂: CO₂ espirado (mmHg); pgCO₂: presión gástrica de CO₂ (kPa); HCO₃art: bicarbonato arterial (mmol/L); EBart: exceso de bases arterial (mmol/L); Lactato (mmol/L); K⁺: potasio (mmol/L); T^a: temperatura (°C).

Tabla 11. Comparación de parámetros basales y tras RCE (mediana y rango intercuartil).

Parámetro	Basal	30 min tras RCE	p
FC	116 (101,5- 135,5)	123,5 (110,3- 140,5)	0,044
TAM	90 (76,5- 101,5)	87 (60- 101,3)	0,251
PVC	8 (6- 10)	6,5 (5,25- 8)	0,417
PAPm	18 (11,5-23)	17 (14-20)	0,948
PCP	10 (7-13)	9,5 (7,75-11,75)	0,921
IC PiCCO	4,8 (4,0- 5,7)	4 (2,8- 4,8)	0,007
IRVS Picco	1425 (1105- 1740)	1592 (1068- 1980)	0,845

IVS PiCCO	40,4 (34- 46)	32,4 (22,5- 41,2)	0,011
dPmax	910 (710- 1295)	690 (490- 880)	0,948
ITBI	618 (479- 762)	521 (400- 668)	0,009
GEDVI	463 (361- 607)	395 (305- 526)	0,009
ELWI	16,5 (13- 25)	16 (13- 23)	0,938
VVS	12,9 (9,8- 17,3)	12,5 (7,1- 16,2)	0,233
OXC	58,5 (51,3- 65,8)	53 (40,5- 71,5)	0,858
OXR	61 (57- 63)	55 (52- 61)	0,232
SatO₂art	100 (99- 100)	99,9 (98,1- 100)	0,060
SatO₂ven	81 (68- 89,3)	73 (60- 87,8)	0,191
pHart	7,4 (7,34- 7,46)	7,26 (7,13- 7,33)	<0,001
pHven	7,35 (7,29- 7,4)	7,21 (7,03- 7,24)	<0,001
pHi	7,21 (7,15- 7,3)	6,96 (6,74- 7,14)	0,004
pO₂art	180 (120- 211,5)	197 (147- 337)	0,231
EAO	74,2 (55,4-84,0)	78,4 (66,6-85,4)	0,125
pCO₂art	40 (34,4- 45)	42 (38- 52)	0,133
EtCO₂	35,5 (31,8- 40)	27 (24,5- 38,5)	0,271
pgCO₂	9,3 (6,5- 10,8)	9,9 (7,1- 16,7)	0,062
HCO₃art	26,5 (22,1- 29,7)	20,2 (17,6- 22,4)	<0,001
EBart	1,1 ((-3,7) – (4,6))	-7,7 ((-11,7) - (-5,3))	<0,001
Lactato	0,8 (0,5- 1,1)	3,8 (1,63- 6,78)	0,002
K+	3,8 (3,3-4,1)	3,2 (2,8-3,6)	<0,001
T^a	35,1 (33,6-36,7)	33,6 (33,0-35,0)	0,141

FC: frecuencia cardiaca (latidos/minuto); TAM: tensión arterial media (mmHg); PVC: presión venosa central (mmHg); PAPm: presión arteria pulmonar media (mmHg); PCP: presión de enclavamiento pulmonar (mmHg); IC: índice cardiaco (litros/min/m²); IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas (dyn*seg*cm⁻⁵*m²); IVS: índice de volumen sistólico (ml/m²); dPmax: velocidad de aumento de presión (mmHg/seg); ITBI: índice de sangre intratorácica (ml/m²); GEDVI: índice de volumen global telediastólico (ml/m²); ELWI: índice de agua pulmonar extravascular (ml/kg); VVS: variación del volumen sistólico (%); OXC: saturación cerebral (%); OXR: saturación renal (%); SatO₂art: saturación arterial de hemoglobina (%); SatO₂ven: saturación venosa de hemoglobina (%); pHart: pH arterial; pHven: pH venoso; pHi: pH intramural gástrico; pO₂art: presión parcial de oxígeno arterial (mmHg); EAO: extracción arterial de oxígeno; pCO₂art: presión parcial de CO₂ arterial (mmHg); EtCO₂: CO₂ espirado (mmHg); pgCO₂: presión gástrica de CO₂ (kPa); HCO₃art: bicarbonato arterial (mmol/L); EBart: exceso de bases arterial (mmol/L); Lactato (mmol/L); K+: potasio (mmol/L); T^a: temperatura (°C).

5.a. Evolución hemodinámica

Tras la RCE, los animales presentaron inicialmente una frecuencia cardíaca y TAM elevadas y posteriormente experimentaron un descenso progresivo y estadísticamente significativo ($p < 0,001$)

Los valores de PVC descendieron de manera significativa ($p < 0,001$) a lo largo de la RCE. La presión media en la arteria pulmonar, tras un breve ascenso en los primeros 5 minutos, descendió ligeramente, mientras que la presión de enclavamiento se mantuvo estable.

El índice cardíaco (figura 12), el IVS y el dPmax disminuyeron progresivamente durante los 30 minutos tras la RCE manteniéndose en valores dentro de la normalidad. A los 30 minutos de la RCE, el índice cardíaco y el IVS eran significativamente más bajos que antes de la inducción de la parada (tabla 11).

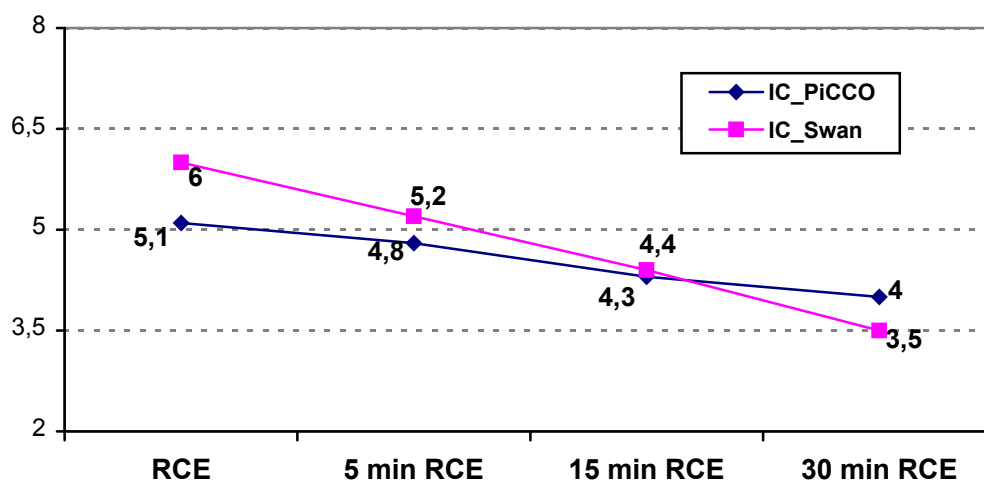


Figura 12. Evolución del índice cardíaco (litros/min/m²) medido por Swan-Ganz y PiCCO y durante el periodo de RCE (valores expresados en mediana).

Los volúmenes intratorácicos (GEDVI e ITBI) aumentaron discretamente tras la RCE (tabla 10), aunque a los 30 minutos eran significativamente menores que los basales antes de la PCR.

El agua extravascular pulmonar (ELWI), con cifras muy elevadas inmediatamente tras la RCE, disminuyó gradualmente hasta igualar los valores presentes en el estado basal (tabla 11). No hubo modificaciones significativas en la variación del volumen sistólico (SVV).

Las resistencias vasculares sistémicas experimentaron un aumento en los primeros 5 minutos y un descenso posterior, no significativo, con valores discretamente superiores a los observados en el estado basal (figura 13, tablas 10 y 11).

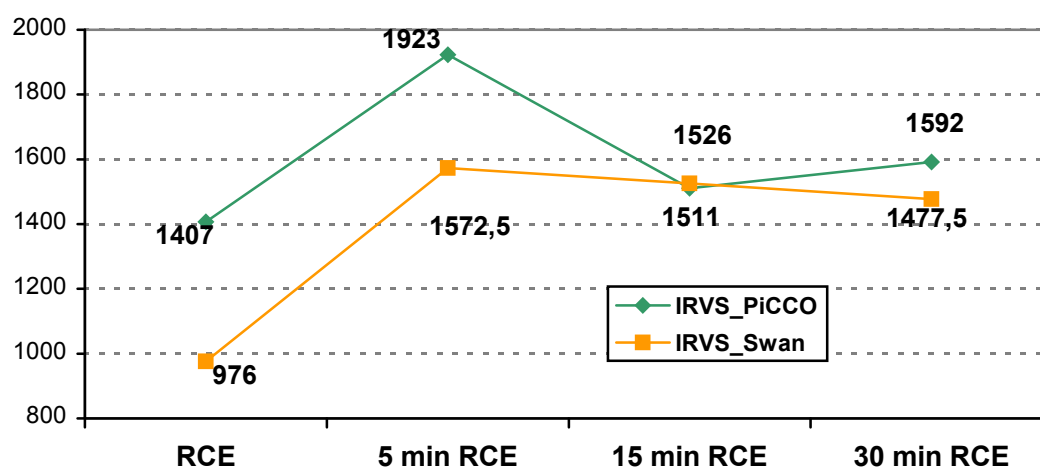


Figura 13. Evolución de IRVS ($\text{dyn}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$) durante el periodo postresucitación (valores expresados en mediana).

5.b. Evolución de los parámetros gasométricos

Tras la RCE, periodo en que se realizó ventilación mecánica con FiO_2 de 100%, se observó una mejoría en los parámetros de oxigenación, con un aumento progresivo y estadísticamente significativo de la PaO_2 , la saturación transcutánea y arterial y la extracción arterial de oxígeno.

La PaO_2 aumentó tras la RCE, especialmente en los primeros 5 minutos, mientras que el aumento de la saturación arterial de oxígeno fue menos marcado y más progresivo. El aumento de ambos parámetros fue estadísticamente significativo ($p=0,023$ y $0,022$ respectivamente) y ambos alcanzaron valores cercanos a los basales.

La extracción arterial de oxígeno también aumentó tras la RCE, alcanzando valores próximos a los basales.

Tras la RCE se observó una rápida normalización de la $PaCO_2$, el pH aumentó progresivamente y existió un ligero aumento del HCO_3 y una disminución del EB en los primeros minutos, sin llegar a normalizarse a los 30 minutos de la RCE.

5.c. Evolución de los parámetros de perfusión

La saturación cerebral y tisular (renal) aumentaron ligeramente en los primeros 5 minutos de RCE, siendo el aumento significativo en la OXR ($p=0,009$), estabilizándose posteriormente en valores discretamente inferiores a los observados en condiciones basales.

En la tonometría gástrica, el pHi se mantuvo en valores muy bajos, significativamente inferiores a los valores basales ($p=0,004$), sin presentar cambios durante los 30 minutos de RCE. El ácido láctico disminuyó significativamente

($p=0,001$), aunque los valores a los 30 minutos de RCE eran significativamente superiores a los valores basales (tablas 10 y 11).

La CO_2 espirada disminuyó significativamente tras la RCE ($p=0,014$). No se observaron modificaciones en la temperatura.

5.d. Datos analíticos

Tras la recuperación se observó un descenso no significativo de las cifras de potasio. Al final de este periodo, los valores registrados eran significativamente inferiores a los basales ($p<0,001$).

CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS

Las tablas 12 y 13 muestran la correlación entre los parámetros hemodinámicos globales, los gasométricos y los de perfusión tisular.

El IC presentó una buena correlación con el IVS y moderada con el ITBI y la saturación venosa. En los parámetros de volemia existió una correlación moderada entre el IVS y el ITBI pero no con la PVC ni con la VVS.

Existió una buena correlación entre la saturación arterial, saturación venosa y saturación renal, y moderada entre éstas y la saturación cerebral. Existió una moderada correlación entre la saturación cerebral y renal con la TAM pero no con el IC.

El ácido láctico mostró una buena correlación con el potasio y moderado con el pHi pero no con los parámetros hemodinámicos generales ni de saturación tisular. El pHi sólo presentó una correlación moderada con el láctico y el potasio.

Tabla 12. Correlación entre parámetros hemodinámicos, gasométricos y de perfusión tisular (primera fila r, segunda fila p).

	FC	TAM	PVC	IC	ITBI	IVS
FC		0,717 0,0001	-0,343 0,0001	0,293 0,0001	-0,039 0,624	0,00 0,998
TAM	717 0,0001		-0,278 0,0001	0,323 0,0001	0,273 0,0001	0,201 0,001
PVC	-0,343 0,0001	-0,278 0,0001	- 0,0001	-0,107 0,103	0,030 0,704	0,039 0,557
IC	0,293 0,0001	0,323 0,0001	-0,107 0,103	- 0,0001	0,551 0,0001	0,755 0,0001
ITBI	-0,039 0,624	0,273 0,0001	0,030 0,704	0,551 0,0001	- 0,0001	0,596 0,0001
IVS	0,00 0,998	201 0,001	0,039 0,557	0,755 0,0001	0,596 0,0001	- 0,0001
SatO2art	0,436 0,0001	0,579 0,0001	-0,437 0,0001	0,289 0,0001	0,170 0,038	0,091 0,186
SatO2ven	0,560 0,0001	0,685 0,0001	-0,404 0,0001	0,400 0,0001	0,275 0,001	0,158 0,021
OXC	0,371 0,0001	0,413 0,0001	-0,294 0,0001	0,264 0,006	0,196 0,107	-0,129 0,058
OXR	0,534 0,0001	0,519 0,0001	-0,354 0,0001	0,230 0,001	0,173 0,164	0,285 0,005
Lactato	-0,421 0,0001	-0,459 0,0001	0,311 0,0001	-0,304 0,0001	-0,186 0,066	-0,339 0,0001
K*	-0,594 0,0001	-0,608 0,0001	0,389 0,0001	-0,279 0,0001	-0,070 0,392	-0,129 0,005
pHi	0,275 0,0001	0,341 0,0001	-0,126 0,133	0,169 0,083	-0,072 0,519	0,268 0,005

FC: frecuencia cardiaca (latidos/minuto); TAM: tensión arterial media (mmHg); PVC: presión venosa central (mmHg); IC: índice cardiaco (litros/min/m²); ITBI: índice de sangre intratorácica (ml/m²); IVS: índice de volumen sistólico (ml/m²); SatO₂art: saturación arterial de hemoglobina (%); SatO₂ven: saturación venosa de hemoglobina (%); OXC: saturación cerebral (%); OXR: saturación renal (%); Lactato (mmol/L); K+: potasio (mmol/L); pHi: pH intramural gástrico.

Tabla 13. Correlación entre parámetros hemodinámicos, gasométricos y de perfusión tisular (primera fila r, segunda fila p).

	SatO ₂ art	SatO ₂ ven	OXC	OXR	Lactato	K*	pHi
FC	0,436 0,0001	0,560 0,0001	0,371 0,0001	0,534 0,0001	-0,421 0,0001	-0,594 0,0001	0,275 0,0001
TAM	0,579 0,0001	0,685 0,0001	0,413 0,0001	0,519 0,0001	-0,459 0,0001	-0,608 0,0001	0,341 0,0001
PVC	-0,437 0,0001	-0,404 0,0001	-0,294 0,0001	-0,354 0,0001	0,311 0,0001	0,389 0,0001	-0,126 0,133
IC	0,289 0,0001	0,400 0,0001	0,264 0,006	0,230 0,001	-0,304 0,0001	-0,279 0,0001	0,169 0,083
ITBI	0,170 0,038	0,275 0,001	0,196 0,107	0,173 0,164	-0,186 0,066	-0,070 0,392	-0,072 0,519
IVS	0,091 0,186	0,158 0,021	-0,129 0,058	0,285 0,005	-0,339 0,0001	-0,129 0,005	0,268 0,005
SatO₂art	-	0,790 0,0001	0,563 0,0001	0,737 0,0001	-0,311 0,0001	-0,533 0,0001	0,122 0,129
SatO₂ven	790 0,0001	-	0,554 0,0001	0,763 0,0001	-0,351 0,0001	-0,601 0,0001	0,149 0,071
OXC	563 0,0001	0,554 0,0001	-	0,460 0,0001	-0,347 0,0001	-0,354 0,0001	0,090 0,396
OXR	0,737 0,0001	0,763 0,0001	0,460 0,0001	-	-0,388 0,0001	-0,591 0,0001	0,150 0,155

Lactato	-0,311 0,0001	-0,351 0,0001	-0,347 0,0001	-0,388 0,0001	- 0,0001	0,639 0,0001	-0,561 0,0001
K*	-0,533 0,0001	-0,601 0,0001	-0,354 0,0001	-0,591 0,0001	0,639 0,0001	- 0,0001	-0,591 0,0001
pHi	0,122 0,129	0,149 0,071	0,090 0,396	0,150 0,155	-0,561 0,0001	-0,591 0,0001	- 0,0001

FC: frecuencia cardiaca (latidos/minuto); TAM: tensión arterial media (mmHg); PVC: presión venosa central (mmHg); IC: índice cardiaco (litros/min/m²); ITBI: índice de sangre intratorácica (ml/m²); IVS: índice de volumen sistólico (ml/m²); SatO₂art: saturación arterial de hemoglobina (%); SatO₂ven: saturación venosa de hemoglobina (%); OXC: saturación cerebral (%); OXR: saturación renal (%); Lactato (mmol/L); K+: potasio (mmol/L); pHi: pH intramural gástrico.

COMPARACIÓN DE LOS 4 GRUPOS DE TRATAMIENTO

a) Características basales

Las características basales de los 4 grupos de tratamiento se muestran en las tablas 14 a 18. No existieron diferencias en las características basales en la mayoría de los parámetros entre los 4 grupos.

El índice cardiaco (IC) medido por Swan-Ganz fue significativamente mayor en el grupo A2 (adrenalina a dosis elevadas), sin hallarse diferencias en el IC medido por PiCCO. El grupo A+T (adrenalina más terlipresina) presentó una PaO₂ y una oxigenación tisular renal significativamente superiores al resto de grupos.

Tabla 14. Características basales de los 4 grupos de tratamiento (mediana y rango intercuartil).

	A1	A2	T	A+T	p
Peso	8,5 (7-12)	9 (8-10)	10 (8-10,5)	8 (7,5-9)	0,616
Superficie corporal	0,39 (0,34-0,51)	0,40 (0,37-0,43)	0,41 (0,36-0,46)	0,37 (0,36-0,39)	0,662
Temperatura	35,2 (33,9-37,1)	35,7 (33,7-37,0)	34,9 (33,3-36,2)	35,6 (33,8-37,4)	0,649
FC	110 (91,5-127,5)	115 (104-145)	127 (113-136)	116 (97-139)	0,507
TAS	114,5 (98,5-146,5)	135 (109-153)	110 (104-130)	112 (107-118)	0,169
TAD	62 (57,2-82,2)	60 (54-79)	73 (60-84)	70 (57-81)	0,535
TAM	84,5 (76-108,2)	88 (75-102)	89 (82-101)	91 (76-100)	0,949
PVC	8 (6-11)	6 (5-8)	10 (6-11)	8 (7-9)	0,702

A1: adrenalina dosis estandar; A2: adrenalina dosis altas; T: terlipresina; A+T: adrenalina más terlipresina; Peso (kg); Superficie corporal (m²); Temperatura (°C); FC: frecuencia cardiaca (latidos/minuto), TAS: tensión arterial sistólica (mmHg); TAD: tensión arterial diastólica (mmHg); TAM: tensión arterial media (mmHg); PVC: presión venosa central (mmHg).

Tabla 15. Parámetros hemodinámicos basales de los 4 grupos de tratamiento. (mediana y rango intercuartil).

	A1	A2	T	A + T	p
PCP	9 (6-11)	10 (8-14)	12 (8,5-13,5)	10 (6,2-14)	0,779
PAPm	19,5 (16,7-27,5)	11 (11-12)	24 (18-27)	21 (10-32,5)	0,456
GC Swan	1,9 (1,7-2,3)	2,7 (2-2,8)	2,2 (1,7-2,5)	2,1 (1,7-3,3)	0,419
GC PiCCO	1,9 (1,5-2,3)	2,0 (1,6-2,8)	1,8 (1,5-2,0)	1,7 (1,3-2,3)	0,696
IC Swan	4,9 (3,7-5,4)	6,4 (5,4-8,8)	5,5 (4,4-6,2)	5,2 (4,5-7,3)	0,045
IC PiCCO	4,5 (3,7-5,7)	5,2 (4,5-5,8)	4,7 (4,0-5,3)	4,7 (3,9-5,9)	0,461
IRVS Swan	1241 (1055,5-1722)	1269 (750-1952)	1200 (1014-1344)	1305,5 (972,7-1570,5)	0,882
IRVS PiCCO	1334 (928,2-1767,7)	1519 (1003-2025)	1377,5 (1021,7-1708)	1613 (1263,5-1691,5)	0,864
CFI	8,3 (7,3-11,5)	9,8 (8,9-12,8)	9,6 (6,5-11,4)	10,5 (8,6-11,2)	0,537
ITBI	648 (514-896)	614 (464,5-717,5)	618 (454-691)	511 (465,7-728)	0,759
GEDVI	497,7 (399,3-715,7)	466,2 (358,6-552,0)	473,3 (355,5-539,4)	412,9 (346-588,2)	0,771
ELWI	20 (15-26)	17 (13-26)	16 (13-25)	13 (11,2-16,5)	0,087
IVS	39,2 (34-56,8)	40,7 (36-45,8)	39 (27,8-46,3)	40 (36,3-43,3)	0,552
VVS	14,5 (10,1-18)	9,8 (7,5-17,7)	14,1 (9,5-19,4)	14 (11,5-20,2)	0,262
dPmax	1015 (772-1530)	1300 (820-1730)	970 (580-1180)	830 (675-1025)	0,053

PCP: presión de enclavamiento pulmonar (mmHg); PAPm: presión media en arteria pulmonar (mmHg); GC: gasto cardiaco (litros/min); IC: índice cardiaco (litros/min/m²); IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas (dyn*seg*cm⁻⁵*m²); CFI: índice de función cardiaca (1/min); ITBI: índice de sangre intratorácica (ml/m²); GEDVI: índice de volumen global telediastólico (ml/m²); ELWI: índice de agua pulmonar extravascular (ml/kg); IVS: índice de volumen sistólico (ml/m²); VVS: variación del volumen sistólico (%); dPmax: velocidad de aumento de presión (mmHg/seg).

Tabla 16. Gasometría, equilibrio ácido-base y datos analíticos basales de los 4 grupos de tratamiento (mediana y rango intercuartil).

	A1	A2	T	A + T	p
pHart	7,40 (7,34-7,45)	7,38 (7,29-7,42)	7,40 (7,36-7,45)	7,43 (7,38-7,52)	0,280
pCO₂ art	38,6 (33,4-45)	40,8 (38,9-46)	41,1 (32,8-44,2)	37 (33-43)	0,585
pO₂ art	175 (118-202)	150,5 (78,7-186,2)	178 (136,7-218,2)	209 (180-235)	0,030
SatO₂ art	99,7 (98-100)	100 (96,9-100)	100 (98,8-100)	100 (100-100)	0,203
HCO₃ art	24 (21-30,6)	27,7 (20,2-28,6)	26,3 (22,6-29,1)	26,9 (24,8-29,9)	0,884
EB art	-0,9 (-4,8) - (6,4)	3,1 (-6,1) - (4,1)	1,6 (-1,7) - (3,8)	3,2 (-0,7) - (5,9)	0,815
pH ven	7,35 (7,28-7,42)	7,32 (7,26-7,36)	7,36 (7,34-7,40)	7,37 (7,29-7,44)	0,215
pCO₂ ven	45 (38-52)	50 (42,3-56,5)	44,4 (34,5-48,4)	46 (42-49)	0,236
pO₂ ven	36 (29-48)	49 (37-51,5)	41 (34-56,7)	41 (35-55)	0,383
SatO₂ ven	77,2 (59-83,5)	82,4 (67-86,2)	80 (72,5-87,6)	78 (66-90)	0,365
HCO₃ ven	23,8 (20,9-30,5)	28,5 (22,4-30,6)	25,9 (22,3-28,5)	28,9 (22,5-31,6)	0,589
EB ven	-1,3 ((-4,8)-6,1)	2,7 ((-3,8)-4,0)	0,2 ((-3,8)-3,4)	4,3 ((-4,2)-6,2)	0,753
pH y	7,41 (7,34-7,44)	7,32 (7,30-7,36)	7,32 (7,31-7,39)	7,33 (7,32-7,44)	0,094
pCO₂ y	49 (45,7-53)	60 (50-62)	48 (42,5-57,5)	47 (41-53)	0,095
pO₂ y	31,5 (27-47,7)	51 (30-55)	43 (37-45,5)	37 (30-41)	0,293
SatO₂ y	59 (57,7-81,2)	82 (54-88)	75 (71,5-81)	67 (50-75)	0,496
HCO₃ y	31,2 (29,5-32,2)	30,5 (28,2-31,6)	28,5 (24,7-29,4)	26,9 (21,6-32,7)	0,282
EB y	6,5 (4,6-7,5)	4,3 (2,8-5,1)	2,6 ((-1,2) - (3,5))	1 ((-4,2) - (7,7))	0,254

pHart: pH arterial; pCO₂art: presión parcial de CO₂ arterial (mmHg); pO₂art: presión parcial de oxígeno arterial (mmHg); SatO₂art: saturación arterial de hemoglobina (%); HCO₃art: bicarbonato arterial (mmol/L); EBart: exceso de bases arterial (mmol/L); pHven: pH venoso; pCO₂ven: presión parcial de CO₂ venosa (mmHg); pO₂ven: presión parcial de oxígeno venosa (mmHg); SatO₂ven: saturación venosa de hemoglobina (%); HCO₃ven: bicarbonato venoso (mmol/L); EBven: exceso de bases venoso (mmol/L); pHy: pH bulbo yugular; pCO₂y: presión parcial de CO₂ en bulbo yugular (mmHg); pO₂y: presión parcial de oxígeno en bulbo yugular (mmHg); SatO₂y: saturación de hemoglobina en bulbo yugular (%); HCO₃y: bicarbonato en bulbo yugular (mmol/L); EBy: exceso de bases en bulbo yugular (mmol/L).

Tabla 17. Parámetros de oxigenación, ventilación y perfusión tisular basales de los 4 grupos de tratamiento (mediana y rango intercuartil).

	A1	A2	T	A + T	p
SatCO₂	100 (99-100)	99 (99-100)	100 (99-100)	99 (98-100)	0,514
VO₂/kg	5,7 (3,5-9,6)	5,7 (3,5-9,1)	5,5 (4,1-6,4)	5,7 (5,1-8,1)	0,921
VCO₂/kg	2,7 (2,3-5,7)	2,9 (2,5-4,2)	2,3 (1,5-3,9)	3,4 (2,0-4,2)	0,682
RQ	0,7 (0,6-0,7)	0,7 (0,6-0,7)	0,7 (0,6-0,7)	0,7 (0,6-0,8)	0,732
EE	271 (185-369,5)	356,5 (232,7-564,7)	258,5 (210-327,7)	270 (183,2-411,7)	0,347
EtCO₂	34 (30-39)	37,5 (32,5-42,5)	37 (32-41)	34 (29-40)	0,324
pgCO₂	9,1 (6,6-10,9)	10 (6,6-12,6)	8,8 (6,6-10,5)	10,3 (8,2-12)	0,616
pHi	7,19 (7,16-7,40)	7,15 (7,14-7,37)	7,22 (7,19-7,3)	7,16 (7,09-7,22)	0,387
OXC	55 (48,2-72,2)	56,5 (48,7-72,2)	58 (49,5-66,5)	59 (53,5-68,5)	0,995
OXR	55,5 (54-60)	61 (60-63,5)	61 (56,5-63,5)	62,5 (61,2-66)	0,045

SatCO₂: saturación transcutánea de O₂ (%); VO₂: consumo de O₂ (L/min); VCO₂: producción de CO₂ (L/min); RQ: cociente respiratorio; EE: consumo calórico (kcal/kg/día); EtCO₂: CO₂ espirado (mmHg); pgCO₂: presión gástrica de CO₂ (kPa); pHi: pH intramural gástrico; OXC: oximetría cerebral transcutánea (%); OXR: oximetría renal transcutánea (%).

Tabla 18. Parámetros analíticos basales de los 4 grupos de tratamiento (mediana y rango intercuartil).

	A1	A2	T	A + T	p
Hb	5,3 (4,6-7,2)	6,3 (5,1-7,4)	7,0 (4,6-8,1)	5,1 (4,4-7,3)	0,710
Potasio	3,8 (3,3-4,5)	3,9 (3,5-4,3)	3,7 (3,4-4,1)	3,8 (3,3-4,2)	0,713
Creatinina	0,4 (0,3-0,6)	0,5 (0,4-0,5)	0,5 (0,4-0,7)	0,4 (0,4-0,5)	0,562
AST	23,5 (21,5-31,7)	25 (18-29,5)	30,5 (23,2-53,7)	24,5 (20,5-33,2)	0,234
ALT	25 (20,5-32,5)	24 (21,2-26,5)	24 (21,5-31,5)	20 (16,7-30)	0,331
Troponina	0,01 (0,01-0,04)	0,01 (0,01-0,05)	0,03 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,06)	0,741
Lactato	1,0 (0,6-1,3)	6,5 (0,5-1,3)	0,9 (0,4-1,0)	0,6 (0,4-1,1)	0,677

Hemoglobina (g/dl); Potasio (mmol/L); Creatinina (mg/dl); AST (UI/L); ALT (UI/L); Troponina (ng/ml); Lactato (mmol/L).

b) Comparación de la evolución durante el periodo de asfixia entre los 4 grupos terapéuticos.

En el periodo asfíctico la evolución de la mayoría de los parámetros fue similar en los 4 grupos terapéuticos. Sólo se hallaron diferencias a los 5 minutos de desconexión en los siguientes parámetros:

- Las resistencias vasculares sistémicas medidas con catéter de Swan-Ganz fueron significativamente superiores en el grupo A+T ($p=0,003$).
- El agua vascular extrapulmonar (ELWI) fue superior en el grupo T ($p=0,044$).
- El índice de volumen sistólico (IVS) fue más elevado en el grupo A1 ($p=0,011$).

c) Comparación de la evolución durante la PCR entre los 4 grupos terapéuticos.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en los ritmos electrocardiográficos en el momento de la PCR en los 4 grupos terapéuticos (figura 14), ni en el tiempo de entrada en PCR (A1: 10,8 min; A2: 9,8 min; T: 9,3 min; A+T: 9,9 min), ($p=0,690$).

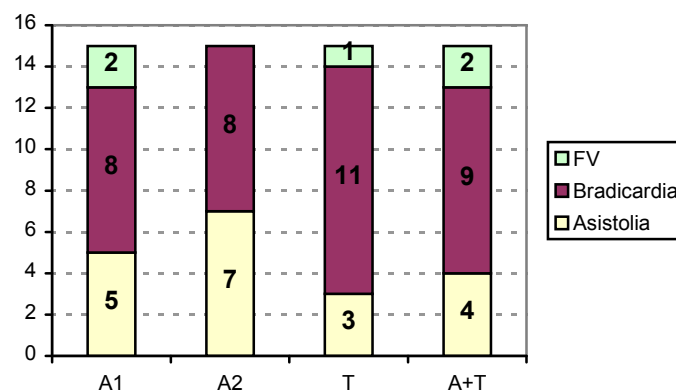


Figura 14. Comparación de los ritmos de ECG en PCR

d) Comparación de la evolución durante la reanimación cardiopulmonar entre los 4 grupos terapéuticos.

En los primeros 3 minutos de RCP, previo a la administración de fármacos, la evolución de los animales asignados a cada grupo terapéutico fue similar, sin encontrarse diferencias clínicamente relevantes.

Los animales tratados con dosis altas de adrenalina alcanzaron cifras de tensión arterial más elevadas que el resto, siendo las diferencias estadísticamente significativas en los siguientes estadios de la reanimación (figura 15):

- A los 6 minutos para la TAD ($p=0,023$).
- A los 9 minutos para la TAS ($p < 0,001$) y TAM ($0,004$).
- A los 12 minutos para la TAD ($p=0,0041$) y TAM ($p=0,028$).
- A los 18 minutos para la TAS ($p=0,03$) y TAD ($p=0,013$).

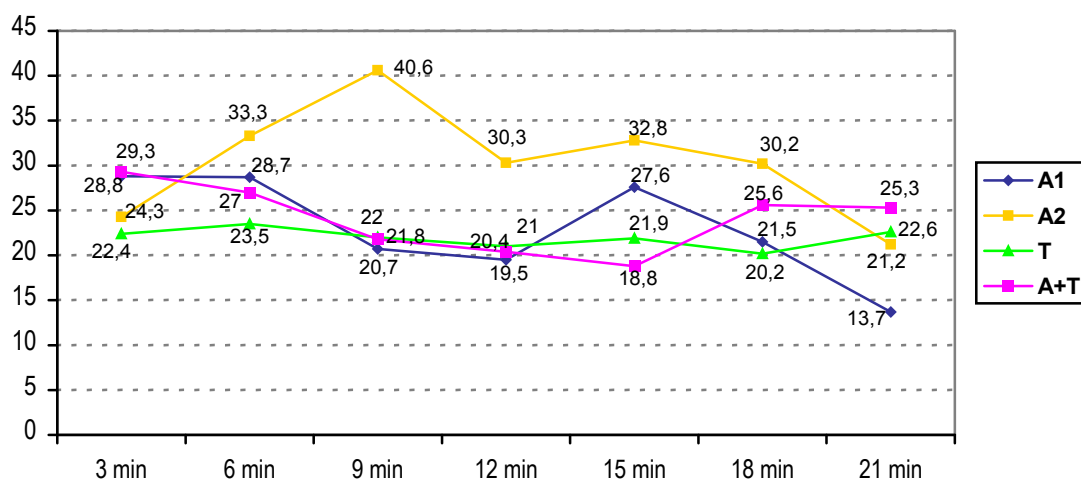


Figura 15. Cifras de tensión arterial media (mmHg) durante la RCP en grupos terapéuticos.

e) RCE según grupos de tratamiento.

La tabla 19 resume el número de animales que recuperaron la circulación espontánea en cada uno de los 4 grupos terapéuticos. El porcentaje de recuperación fue más elevado en los animales tratados con adrenalina más terlipresina, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0,099$).

Tabla 19. Comparación de la recuperación de la circulación espontánea entre los 4 grupos terapéuticos.

	RCE	Porcentaje (%)
Adrenalina 0,01 mg/kg	3	20
Adrenalina 0,01-0,1 mg/kg	4	26,7
Terlipresina	1	6,6
Adrenalina+Terlipresina	7	46,7
Total	15	100

La figura 16 resume el tiempo de RCP hasta la recuperación de la circulación espontánea. Los animales tratados con adrenalina a dosis altas precisaron un mayor tiempo de RCP, aunque el número de animales en cada grupo fue muy pequeño para detectar diferencias estadísticamente significativas.

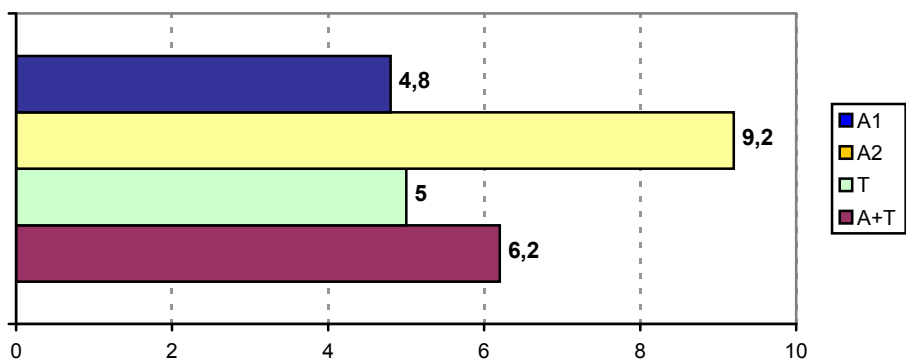


Figura 16. Tiempo hasta RCE (minutos)

El escaso número de animales recuperados en cada grupo impide una adecuada comparación de los parámetros hemodinámicos, gasométricos y de perfusión tras la RCE entre los 4 grupos farmacológicos.

No se apreciaron diferencias significativas en la TAM ni el índice cardiaco entre los cuatro grupos. En cambio, se observó que las resistencias vasculares sistémicas eran superiores en los animales que recibieron la combinación de adrenalina más terlipresina respecto a los tratados únicamente con adrenalina, aunque sólo existió significación estadística a los 30 minutos de RCE ($p=0,005$).

Los animales que recibieron adrenalina a dosis altas presentaron cifras de lactato sérico significativamente más elevadas que el resto de grupos a lo largo de todo el periodo postresucitación. En cambio, los que recibieron adrenalina más terlipresina presentaron cifras de lactato un 50% más bajas que los otros grupos.

Once animales recuperaron la circulación espontánea en los 3 primeros minutos de RCP sin precisar la administración de fármacos. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la función cardiaca ni en las resistencias vasculares

sistémicas entre los animales que recibieron fármacos vasoconstrictores (adrenalina y terlipresina) y aquellos que se recuperaron sólo con masaje y ventilación.

FACTORES RELACIONADOS CON LA RCE

La tabla 20 compara las características de los animales que alcanzaron la RCE con el resto. A los 10 minutos de asfixia los animales que más tarde alcanzaron la RCE presentaban una TA sistólica y media más elevadas, y en la gasometría arterial una PaCO₂ más baja y un bicarbonato más alto (tabla 20).

El 43,1% de los animales que presentaban bradicardia severa o actividad eléctrica sin pulso como ritmo electrocardiográfico de PCR alcanzaron la RCE, frente al 30,4% de los que presentaba asistolia y ninguno de los 4 con fibrilación ventricular (p=0,0001). Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre los animales con bradicardia o AESP y aquellos que presentaron asistolia (p=0,309) (tabla 20).

Los animales que recuperaron la circulación espontánea sin necesidad de administración de fármacos presentaban una PgCO₂ basal $6,4 \pm 2,2$ mmHg y a los 5 minutos de la desconexión del respirador $7,6 \pm 2,0$ mmHg, significativamente menor que los que precisaron fármacos ($9,9 \pm 2,2$ mmHg en estado basal y $11,8 \pm 2,0$ mmHg a los 5 minutos de desconexión, p= 0,015 y p = 0,030 respectivamente).

Tabla 20. Comparación entre animales con RCE y sin RCE

	RCE		No RCE		p
	Media	DT	Media	DT	
Peso (kg)	8,9	1,5	9,2	2,5	1
Tiempo desconexión a PCR (minutos)	10,4	3,5	10,4	3,5	1
A los 10 minutos de desconexión del respirador:					
FC (lpm)	50,3	37,3	50,9	47,0	1
TAS (mmHg)	34,3	36,5	20,5	36,3	0,034
TAM (mmHg)	20,8	24,4	10,0	20,1	0,021
PVC (mmHg)	10,7	5,2	12,8	8,5	0,478
pHi	6,97	0,18	7,02	0,18	0,832
Oxigenación cerebral (%)	22,6	9,0	31,6	14,3	0,065
Oxigenación renal (%)	34,1	8,0	38,2	7,0	0,218
Troponina (ng/ml)	0,07	0,06	0,10	0,05	0,558
AST (UI/L)	28,5	7,7	32,3	17,3	0,906
pHart	7,12	0,06	7,06	0,09	0,067
pCO2art (mmHg)	67,4	16,5	83,5	19	0,005
pO2art (mmHg)	15,3	10,9	20,5	17,8	0,431
SatO2art (%)	17,5	17,1	15,4	15,8	0,433
HCO3art (mmol/L)	24,9	1,3	22,6	4,7	0,04
EBart	-6,3	4,5	-7,3	4,1	0,424
Lactato (mmol/L)	4,6	2,4	5,3	2,0	0,628
pHven	7,14	0,10	7,09	0,09	0,135
pCO2ven (mmHg)	64,0	15,7	77,0	30,0	0,093
pO2ven (mmHg)	21,5	13,5	13,5	6,2	0,096
SatO2ven (%)	14,2	10,7	19,9	18,9	0,455
pHy	7,08	0,06	7,12	0,08	0,380
pCO2y (mmHg)	81,3	8,9	75,0	17,5	0,590
pO2y (mmHg)	17,6	5,1	17,3	8,5	0,893
SatO2y (%)	15,6	7,0	16,7	12,0	0,946

	RCE		No RCE		p
	Número de animales	%	Número de animales	%	
ECG en PCR					
- Asistolia	7	30,4	16	69,6	0,0001
- Bradicardia o AESP	19	43,1	25	56,9	
- Fibrilación ventricular	0	0	4	100	
Tratamiento					0,099
- Adrenalina dosis estándar	3	20	12	80	
- Adrenalina dosis altas	4	26,6	11	73,4	
- Terlipresina	1	6,6	14	93,4	
- Adrenalina más terlipresina	7	46,6	8	53,4	

FC: frecuencia cardiaca; TAS: tensión arterial sistólica; TAM: tensión arterial media; PVC: presión venosa central; pH_i: pH intramural gástrico; pH_{art}: pH arterial; pCO_{2art}: presión parcial de CO₂ arterial; pO_{2art}: presión parcial de oxígeno arterial; SatO_{2art}: saturación arterial de hemoglobina; HCO_{3art}: bicarbonato arterial; EBart: exceso de bases arterial; pH_{ven}: pH venoso; pCO_{2ven}: presión parcial de CO₂ venosa; pO_{2ven}: presión parcial de oxígeno venosa; SatO_{2ven}: saturación venosa de hemoglobina; pH_y: pH bulbo yugular; pCO_{2y}: presión parcial de CO₂ en bulbo yugular; pO_{2y}: presión parcial de oxígeno en bulbo yugular; SatO_{2y}: saturación de hemoglobina en bulbo yugular; AESP: actividad eléctrica sin pulso.

Regresión logística

La tabla 21 resume la regresión logística paso a paso con los factores relacionados con la RCE. Solamente una PaCO₂ baja a los 10 minutos de desconexión demostró un factor predictivo de supervivencia estadísticamente significativo, aunque con escasa potencia.

Tabla 21. Regresión logística de factores predictores de RCE.

Factor	Odds	95 % IC	p
Ritmo ECG al diagnóstico de PCR	1,737	0,59 – 5,06	0,312
PaCO ₂ a los 10 minutos de desconexión	0,950	0,91 – 0,99	0,021
TAM a los 10 minutos de desconexión	1,024	0,99 – 1,05	0,091
Adrenalina más terlipresina	1,704	0,53 – 5,41	0,366

VI. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio experimental que ha comparado los efectos de la adrenalina, terlipresina y la combinación de adrenalina y terlipresina en un modelo animal infantil de PCR asfíctica.^{155, 156}

Modelos animales infantiles de parada cardiorrespiratoria

Uno de los principales problemas en los estudios experimentales de RCP es el desarrollo de un modelo adecuado. El cerdo es la especie más utilizada por su disponibilidad y similitud en anatomía y fisiología con la especie humana. No obstante, es necesario tener en cuenta que existen algunas diferencias en la viscosidad de la caja torácica que hacen que el efecto del masaje cardiaco no sea el mismo.¹⁵⁷

Nuestro estudio ha utilizado un modelo de PCR asfíctica ya que este mecanismo es el más frecuentemente implicado en la PCR en niños, especialmente en el ámbito extrahospitalario.^{16, 19}

La PCR asfíctica difiere fisiopatológicamente de la PCR por fibrilación ventricular, que es más frecuente en adultos.⁵ En la fibrilación ventricular la isquemia tiene lugar de manera brusca, con un menor tiempo de entrada en PCR, mientras que en la asfixia la isquemia es gradual, requiriendo entre 5 y 10 minutos de hipoxia e hipercarbia para desembocar en PCR.¹⁵⁸ En la PCR asfíctica se agotan las reservas de energía celular antes del inicio de las maniobras de resucitación, por lo que la repercusión es significativamente mayor que en la PCR por fibrilación ventricular.⁹⁸

Un hecho importante a tener en cuenta a la hora de diseñar un modelo infantil de PCR es la heterogeneidad inherente a la edad pediátrica, que abarca desde el periodo neonatal hasta la adolescencia. En nuestro modelo se han empleado lechones, que corresponderían a una edad preescolar, intentando que sea lo más representativo posible, ya que la incidencia de la PCR extrahospitalaria en la infancia es casi 10 veces superior en lactantes y niños pequeños que en niños adolescentes.^{6, 16}

En nuestro modelo de PCR se ha intentado simular la situación de una parada cardíaca no presenciada retrasando el inicio de la RCP hasta los 10 minutos y la administración de fármacos a los 13 minutos. Sin embargo, en nuestro modelo el animal ya se encuentra monitorizado y con vías venosas y arteriales canalizadas en el momento de la PCR, lo que facilita el inicio de las maniobras de RCP.

Evolución: asfixia, parada cardiorrespiratoria, reanimación cardiopulmonar y recuperación de la circulación espontánea

Respuesta a la asfixia

Respuesta hemodinámica.

La respuesta del organismo a la asfixia es multifactorial. La hipoxia y la hipercapnia inducen cambios en la frecuencia cardíaca, contractilidad cardíaca y resistencias vasculares periféricas mediante estímulos a nivel local y central.¹⁵⁹

La hipoxia disminuye la resistencia arteriolar. Esta respuesta es compensada por la vasoconstricción de los grandes vasos a través del estímulo de barorreceptores y por

un aumento de frecuencia cardiaca y contractilidad, en un intento de mantener la tensión arterial.¹⁵⁹ En general, el aumento máximo de frecuencia cardiaca tiene lugar entre los 2 y los 4 minutos del inicio de la asfixia.¹⁶⁰ A su vez, la hipercapnia estimula receptores centrales que producen un estímulo simpático, conduciendo a un aumento de las resistencias periféricas y de la frecuencia cardiaca.¹⁶¹

Por otra parte, el estímulo de los quimiorreceptores centrales y periféricos induce una bradicardia vagal. El colapso vascular se ve favorecido a su vez por la liberación de adenosina y óxido nítrico endógenos.¹⁶⁰ La respuesta cardiaca final a la asfixia es una hipotensión y una disminución progresiva de la frecuencia cardiaca que conduce a una bradicardia y finalmente asistolia.¹⁶¹

Esto coincide con lo encontrado en nuestro estudio en los primeros minutos. La respuesta compensadora desapareció en menos de 5 minutos, y en ese momento la mayoría de los animales presentaban hipotensión y bradicardia, lo que sugiere la existencia de una disfunción ventricular. No obstante, el cambio hemodinámico más importante tuvo lugar entre los 5 y los 10 minutos de asfixia, con un importante descenso de la TAM y la FC, coincidiendo con lo referido en otros trabajos.^{158, 162}

En nuestro estudio también se observó un ligero ascenso de la presión venosa central, la presión media en la arteria pulmonar y la presión de enclavamiento capilar pulmonar secundario a la hipoxia y al fallo cardiaco. La hipoxia alveolar, junto a la acidosis y la hipercapnia, producen un aumento de las resistencias vasculares pulmonares por acción directa sobre los vasos pulmonares precapilares, constituyendo el principal mecanismo de redistribución selectiva del flujo sanguíneo pulmonar a las zonas mejor ventiladas.¹⁶⁰

El índice cardiaco medido por termodilución transpulmonar (Swan-Ganz) y femoral (PiCCO®), así como el índice de función cardiaca, disminuyeron durante la

asfixia, siendo la disminución más marcada en los primeros 5 minutos. Engoren y cols, en un modelo animal de parada cardiaca por fibrilación ventricular, encontraron un descenso del gasto cardiaco a los 5 minutos algo superior al mostrado en nuestro estudio.¹⁶³ Ello puede deberse en parte a que en nuestro estudio la parada fue inducida por asfixia, y a diferencia del estudio de Engoren, a los 5 minutos de desconexión la mayor parte de los animales no se encontraban todavía en situación de PCR. No hay estudios previos que hayan analizado la evolución del gasto cardiaco y los parámetros de volemia calculados por termodilución femoral en niños ni en modelos experimentales infantiles de parada cardiaca.

La contractilidad cardiaca también se vio afectada, y tras un aumento moderado en los primeros 5 minutos, la dPmax disminuyó de manera muy acusada en los últimos minutos de asfixia.¹⁶⁴ Los mecanismos compensatorios mediados por barorreceptores y quimiorreceptores estimulan el sistema nervioso simpático, y serían en parte los responsables del mantenimiento de la función cardiaca en los primeros minutos.¹⁶⁰

Las resistencias vasculares sistémicas medidas mediante termodilución pulmonar (TDP) y femoral (TDF) mostraron un comportamiento dispar. Esto puede ser debido a diferencias metodológicas, ya que muchas determinaciones con TDF en ese periodo se realizaron sin calibración por termodilución, que no es posible cuando el gasto cardiaco es muy bajo.

Los volúmenes intratorácicos experimentaron un descenso en respuesta a la asfixia. El fallo de bomba con fracaso ventricular derecho y el aumento de la permeabilidad transpulmonar pueden producir un aumento del agua vascular extrapulmonar,¹³⁴ lo que se refleja en nuestro estudio en un aumento del índice de agua vascular extrapulmonar (ELWI) en los primeros minutos de asfixia.

La TDF por el método PiCCO ha sido utilizada en modelos animales infantiles^{129, 133} y en niños en diversas situaciones hemodinámicas.^{132, 134} Este método ha mostrado una aceptable correlación con la TDP.¹²⁹ Algunos estudios han referido que la correlación entre la TDF y la TDP disminuye cuando existe inestabilidad hemodinámica, arritmias, hipotensión arterial y cambios en la temperatura corporal.¹²⁹ En cambio, otros autores consideran que ambos métodos son equiparables incluso cuando suceden cambios hemodinámicos agudos importantes.¹⁶⁵ La TDF podría ser capaz de registrar los cambios del índice cardiaco en situación de shock y ser una alternativa de monitorización hemodinámica fiable y menos invasiva que el Swan-Ganz en niños.¹³²

En resumen, durante los primeros minutos de hipoxia se desencadenan mecanismos fisiológicos para mantener el índice cardiaco y la perfusión tisular. Sin embargo, ya a los 5 minutos los mecanismos compensatorios fracasan, dando lugar a una situación de bajo gasto cardiaco e hipoperfusión tisular progresiva.

Respuesta gasométrica.

La evolución gasométrica tras la asfixia fue similar en sangre arterial, venosa y del bulbo yugular. Kern y cols observaron una aceptable oxigenación sanguínea durante al menos 10 minutos tras la parada cardiaca.³³ Por el contrario, en nuestro estudio la asfixia provocó una hipoxemia rápida, tanto arterial como venosa, y una disminución de los parámetros de oxigenación tisular y sistémica. Los cambios respiratorios más acusados tuvieron lugar en los primeros 5 minutos de asfixia.

La parada respiratoria produjo una importante hipercapnia y una acidosis mixta, similar a lo encontrado en otros estudios,^{158, 162} con un exceso de bases negativo probablemente debido a la hipoxia tisular.¹⁴¹

Perfusión tisular.

La tonometría gástrica mostró un aumento progresivo de la $p\text{CO}_2$ gástrica (PgCO_2) y un descenso del pH intramural (pHi), siendo la evolución del pHi paralela a la del pH arterial. En la parada cardiaca asfíctica se produce tanto una hipoperfusión como una hipoxia severas, lo que puede explicar el marcado descenso de los valores de pHi.¹⁴⁴

Se ha sugerido que la PgCO_2 puede ser un marcador precoz de hipoxia tisular. Sin embargo, el aumento de CO_2 tisular puede ser secundario tanto a un metabolismo anaerobio con exceso de producción de CO_2 , como a la acumulación de CO_2 por metabolismo aerobio debido al estasis sanguíneo.¹⁴⁷ Estudios experimentales han demostrado que la falta de aporte de oxígeno a los tejidos conduce a un aumento en la PgCO_2 sólo en condiciones de hipoxia isquémica (hipoperfusión), y no en condiciones de hipoxia hipóxica (disminución de la saturación arterial de oxígeno). Por ello se considera que es el flujo sanguíneo, y no la disoxia, el determinante principal del aumento de la PgCO_2 .¹⁴⁷ Por esta razón, algunos autores consideran que el pHi no debería considerarse un indicador específico de hipoxia sino de hipoperfusión a nivel de la mucosa intestinal.¹⁴⁸

En condiciones de isquemia sistémica, el tracto gastrointestinal es el primer área en desarrollar hipoperfusión y el último en recuperarse.¹⁴⁴ Edouard y cols demostraron en voluntarios humanos sometidos a hipovolemia transitoria que, una vez normalizado

el gasto cardiaco, la perfusión esplácnica permanecía disminuida de un 25% a un 30%.¹⁶⁶ El descenso del pHi podría ser un marcador más sensible de hipovolemia, antes incluso de que puedan apreciarse cambios en la perfusión periférica, la gasometría arterial y los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca. Sin embargo, el pHi parece correlacionarse escasamente con otros parámetros de perfusión tisular, como el índice cardiaco, el transporte, la entrega y el consumo de oxígeno, y el lactato sérico.¹⁴⁴

La espectroscopia con espectro próximo al infrarrojo (NIRS) es un método no invasivo de monitorización de la oxigenación tisular, y refleja el equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno en diferentes órganos.¹⁶⁷

En nuestro estudio los valores basales de oxigenación tisular cerebral (OXC) y renal (OXR) se aproximaron al 60%, valores en el rango bajo de lo encontrado en humanos y en otros estudios en animales.^{38, 151, 166} Klaessens y cols consideran que las características de la piel porcina podrían influir en las mediciones de oxigenación regional, aunque sin llegar a repercutir significativamente sobre la precisión y aplicabilidad de la técnica.¹⁶⁸ En nuestro modelo, la oximetría cerebral y renal disminuyeron de forma casi paralela durante la hipoxia, aunque el descenso de la oximetría renal fue más brusco y pronunciado que el de la oximetría cerebral.

La oximetría cerebral es un indicador de los cambios de oxigenación cerebral inducidos por la hipoxemia, tanto en estudios experimentales^{169, 170} como clínicos,^{51, 153} existiendo correlación entre la oximetría cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y la presión de perfusión cerebral (PPC).¹⁶⁹ En neonatos, niños y adultos sanos, la saturación de oxígeno cerebral varía entre el 60 y el 80%, similar a lo encontrado en lechones.^{51, 167} Los rangos patológicos varían según los estudios. Se han descrito alteraciones de la función cerebral cuando la saturación disminuye un 25% por debajo de los valores basales.¹⁶⁷ En animales de experimentación un descenso entre un 33 y un 44% de los

valores basales, o una saturación absoluta menor del 40% se asocian a alteraciones electrofisiológicas e histopatológicas que sugieren daño cerebral.¹⁷¹

Tampoco se ha establecido un punto de corte preciso para diagnosticar isquemia cerebral. Un descenso de un 10 a un 20% por debajo de los valores basales o valores absolutos inferiores a 40-50% se asocian a mal pronóstico neurológico en adultos sometidos a cirugía.¹⁵¹ En pacientes con traumatismo craneal, Dunham y cols encontraron que valores de oximetría cerebral superiores a 75% se asociaban con una PPC adecuada, mientras que cifras inferiores a 55% lo hacían con una PPC inadecuada.¹⁵³

Varios estudios han analizado la correlación del NIRS cerebral y renal con otros parámetros de perfusión sistémica y tisular. Chakravarti y cols encontraron que la saturación cerebral y renal medida por NIRS tenía buena correlación con la hiperlactacidemia en niños en el postoperatorio de cirugía cardíaca.¹⁶⁷ Kaufman y cols encontraron una buena correlación entre la oximetría tisular medida a nivel abdominal y el pHi, el lactato sérico y la saturación venosa de oxígeno en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños, considerando que la NIRS puede ser una adecuada medida no invasiva de la oximetría esplácnica.¹⁷² No hemos encontrado estudios previos que hayan estudiado la oximetría medida por NIRS en la localización renal durante el shock o la PCR. En nuestro estudio existió una buena correlación entre la saturación renal y la saturación arterial y venosa, mientras que las correlaciones de la saturación cerebral fueron moderadas. Tanto la saturación cerebral como la renal se correlacionaron con la TAM pero no con el índice cardíaco, el láctico ni con el pHi.

En nuestro estudio también se observó un aumento progresivo de la troponina, que podría reflejar un daño miocárdico. Borke y cols encontraron un aumento de

troponina hasta 10 veces su valor basal en 58 lechones sometidos a hipoxia, datos similares a los encontrados en nuestro estudio.¹⁶² Sin embargo, en el estudio de Borke los valores de troponina fueron más elevados que los encontrados en el nuestro. Esta discordancia puede ser debida al mayor tiempo de hipoxia (64 minutos frente a 10 minutos). Por otra parte, Wu y cols sometieron a asfixia a 19 lechones durante 10 minutos. Los valores de troponina a las 6 horas de la recuperación de la circulación espontánea fueron superiores a los encontrados en nuestro estudio, y se correlacionaron con la función cardíaca analizada mediante ecocardiografía.¹⁶⁴

El lactato es un producto del metabolismo anaerobio en condiciones de hipoxia e isquemia. Se han constatado niveles elevados de lactato en modelos clínicos y experimentales de asfixia.^{141, 143, 171} La hipoxia y/o la isquemia conducen a un aumento muy rápido del lactato, tal como observamos en nuestro estudio, y su ascenso es proporcional al fracaso del metabolismo oxidativo.¹⁷³

La hipoxia también produce un aumento del potasio sérico, secundario al sufrimiento celular y la citolisis provocada por el fallo en la entrega de oxígeno a la célula y a la acidosis, que conlleva la salida del potasio fuera de la célula.^{141, 163}

Los riñones, debido a su compleja microvascularización y a sus altos requerimientos energéticos, son particularmente susceptibles a la isquemia.¹⁷⁴ Sin embargo, en nuestro estudio las cifras de creatinina se mantuvieron relativamente estables, lo que podría indicar que el tiempo de hipoxia no fue suficiente para inducir un daño renal que conduzca a una elevación de la creatinina.

La hipertransaminasemia se considera un marcador temprano de asfixia en recién nacidos a término. En respuesta a la hipoxia tiene lugar un aumento inicial de la

AST/GOT, mientras que la ALT/GPT aumenta un poco después, en las primeras 72 horas, cuando la hipoxia-isquemia es más importante, indicando afectación hepática.¹⁷⁵ En nuestro estudio no encontramos cambios significativos en las transaminasas, probablemente debido a la corta duración del estudio.

Parada cardiorrespiratoria

El tiempo medio desde el inicio de la asfixia hasta la PCR fue de 10 minutos (rango 4 a 21 minutos) y se asemeja a los referidos en otros estudios experimentales, que oscila entre los 4 y los 23 minutos.^{97, 98, 158} El tiempo necesario para desencadenar la PCR varía según las especies animales y la oxigenación previa al insulto, de tal forma que los animales que reciben oxígeno del 100% antes de la hipoxia tardan más tiempo en desarrollar la PCR que aquellos ventilados con aire ambiente.¹⁶²

En la PCR en el niño el ritmo ECG más frecuente es la asistolia seguida de la bradicardia severa. La frecuencia de éstas depende fundamentalmente del tiempo de PCR antes del diagnóstico. El ritmo electrocardiográfico más frecuente encontrado en modelos de asfixia en cerdos en PCR es la actividad eléctrica sin pulso (AESP) (67-97%), seguido de la fibrilación ventricular (17-60%).^{97, 98, 158} En nuestra serie, el ritmo electrocardiográfico más frecuente fue la bradicardia severa (62%), seguido de la asistolia (32%), fibrilación ventricular (6%) y actividad eléctrica sin pulso (5,6%). Esta aparente discrepancia es debida a que en la mayoría de los estudios la bradicardia severa se incluye dentro de la AESP. La suma de ambas supone un 67,6 % de nuestros casos. El porcentaje de fibrilación ventricular encontrado en nuestro estudio es también similar al referido en la edad pediátrica.^{6, 16, 19}

Reanimación cardiopulmonar

Durante la reanimación cardiopulmonar, a pesar de mantener una frecuencia de masaje estable, la TAM, el índice cardiaco y la CO₂ espirada (EtCO₂) fueron disminuyendo progresivamente. La acidosis láctica fue en aumento, aunque los parámetros de oxigenación sistémica y tisular no se modificaron durante toda la RCP. Es probable que la disminución del flujo sanguíneo central, la oxigenación y la perfusión tisular sean las responsables en parte de la reducción de las posibilidades de recuperación en las reanimaciones prolongadas.²⁷

Respuesta hemodinámica.

A lo largo de la reanimación cardiopulmonar la frecuencia del masaje cardiaco se mantuvo estable en torno a los 100 lpm, aunque la TAM obtenida fue disminuyendo. Esto podría ser debido a una peor calidad del masaje por cansancio de los reanimadores, como han observado otros autores⁴⁴ y/o a una disminución de la respuesta cardiovascular debido a la isquemia e hipoxia prolongada.²⁷

La TAM conseguida con el masaje en nuestro estudio es menor que la referida por Rubertsson y cols en cerdos en fibrilación ventricular.⁴⁸ Estas diferencias podrían ser debidas en parte al diferente mecanismo de PCR (fibrilación ventricular frente a asfixia) y a la duración del insulto (RCP inmediata en el estudio de Rubertsson frente a un mínimo de 10 minutos de asfixia en nuestra serie, con el consiguiente deterioro hemodinámico). Sin embargo, no podemos descartar que sea debida a una peor calidad del masaje.

La PVC durante la RCP se mantuvo estable, con valores discretamente superiores a los encontrados al final del periodo asfíctico, en probable relación con el

masaje cardiaco y la existencia de presiones pulmonares elevadas. Durante este periodo se observó una hipertensión pulmonar progresiva alcanzando la PAP media valores 2,5 veces superiores a los basales. Este aumento en las resistencias vasculares pulmonares conduciría a una mayor postcarga al ventrículo derecho.

Las maniobras de reanimación cardiopulmonar impiden la medición de gasto cardiaco mediante termodilución, por lo que sólo se pudieron registrar los valores del gasto cardiaco por el análisis de la curva arterial. Ello constituye una limitación importante para el análisis de algunas variables durante este periodo. El índice cardiaco medido mediante análisis de la curva arterial mostró valores cercanos a los basales, superiores a 3 L/min/m² durante toda la RCP, con una buena contractilidad cardiaca (producida por el masaje) y una disminución de las resistencias vasculares. Llama la atención la teórica efectividad de las maniobras de RCP para conseguir un índice cardiaco normal mientras que la mayoría de los autores afirman que el gasto cardiaco obtenido con masaje torácico oscila entre el 10 y el 40% del gasto cardiaco previo a la parada.⁴⁸ Sin embargo, estos valores hay que analizarlos con prudencia ya que no es posible determinar la fiabilidad de las mediciones realizadas por análisis de la curva arterial durante el masaje cardiaco.

Las resistencias vasculares sistémicas se mantuvieron durante la RCP muy por debajo de los valores basales. Este hecho podría suponer un fracaso en el tono vascular, que es uno de los factores clave para conseguir una presión de perfusión coronaria suficiente. Estos datos coinciden con lo encontrado por Paradis y cols en un modelo canino de fibrilación ventricular, en el que se observó una gran pérdida del tono vasomotor arterial tras la PCR.¹⁷⁶ A diferencia de lo referido por otros autores,^{101, 177} en nuestro estudio las resistencias vasculares sistémicas no aumentaron durante la RCP a

pesar de la administración de fármacos vasoconstrictores como la adrenalina y la terlipresina.

Respuesta gasométrica.

Las maniobras de RCP no consiguieron revertir la hipoxemia ni la hipoxia tisular a pesar de administrar una FiO_2 del 100%, no existiendo un incremento significativo de las cifras de PaO_2 , ni de la saturación de hemoglobina. La RCP tampoco logró mejorar la hipoventilación de forma significativa; la pCO_2 arterial no descendió en ningún momento por debajo de 55 mmHg. En los primeros 6 minutos se observó un ligero descenso, pero posteriormente ascendió hasta prácticamente igualar al final de la RCP los valores del inicio de la RCP.

A partir del minuto 12 de RCP se observó un aumento del pH, del bicarbonato arterial y del exceso de bases, debido a la administración de bicarbonato. En el estudio de Borke y cols en lechones sometidos a hipoxia se observó un patrón similar en la evolución del exceso de bases durante la RCP.¹⁶² Los valores de oxigenación, ventilación y equilibrio ácido-base en sangre venosa y del bulbo yugular fueron similares a los arteriales.

Nuestros resultados son semejantes a los encontrados por Mentzelopoulos y cols, que observaron que las maniobras de RCP en adultos no consiguen una relación PaO_2/FiO_2 superior a 110, mientras que la pCO_2 arterial se mantiene en torno a 55 mmHg sin reversión de la acidosis.¹¹²

Perfusión tisular.

Las maniobras de RCP tampoco lograron mantener una buena perfusión sistémica y tisular, y este hecho se refleja en unas cifras bajas de oxigenación tisular (saturación cerebral y renal, pHi, CO₂ espirada) y en una elevación de los parámetros de sufrimiento celular (lactato, potasio).

La oximetría tisular aumentó ligeramente durante la RCP, sin alcanzar los valores basales, siendo la oximetría renal discretamente superior a la cerebral como ocurría en el estado basal. Varios estudios han valorado la utilidad de la NIRS cerebral en el control de la perfusión-oxigenación cerebral en modelos animales de asfixia neonatal y parada cardíaca. Cavus y cols, en un estudio de parada cardíaca por fibrilación en cerdos, encontraron que la oxigenación tisular cerebral medida con un catéter intracerebral disminuía durante la PCR y aumentaba con la RCP con FiO₂ al 100%, pero se mantenía en niveles más bajos que durante la fase de reperfusión, sugiriendo la existencia de un bajo flujo cerebral durante la RCP.¹⁵⁰ Chien y cols encontraron que la saturación cerebral medida por NIRS en lechones disminuía al 31% a los 2 minutos de PCR pero, a diferencia de lo observado en nuestro estudio, la saturación cerebral mejoraba durante la RCP.¹⁷⁰

En nuestro estudio la RCP no consiguió aumentar de forma significativa el pHi, que se mantuvo en valores muy bajos, lo que sugiere la existencia de una isquemia esplácnica.

El inicio de las maniobras de RCP produjo un aumento del CO₂ espirado en los primeros minutos, con un descenso posterior probablemente relacionado con una menor perfusión pulmonar al prolongarse la reanimación cardiopulmonar.

Las cifras de lactato aumentaron progresivamente a pesar de las maniobras de RCP. Es posible que tras el inicio de la RCP se produzca un incremento del lactato sérico por transporte desde los tejidos, donde se genera por metabolismo anaerobio durante la asfixia, a la circulación central.¹⁴¹ Sin embargo, el aumento progresivo del lactato indica que las maniobras de RCP no consiguen una adecuada perfusión y oxigenación tisular.¹⁴³

El aumento de potasio observado es similar al encontrado en otros modelos animales.^{163, 163, 178} La hipoxemia tisular y el bajo gasto cardiaco generado durante la RCP conducen a una hiperpotasemia, que a su vez podría interferir con la conducción eléctrica cardiaca, limitando así las posibilidades de RCE.¹⁷⁸ Se ha descrito una relación inversa entre la presión parcial de oxígeno y el potasio durante la RCP en conejos, gatos y humanos.¹⁶³ Por otra parte, la administración de adrenalina podría reducir en parte los niveles de potasio por estímulo de receptores beta.¹⁷⁸

Recuperación de la circulación espontánea (RCE)

Respuesta hemodinámica.

La recuperación de la circulación espontánea se caracterizó por una fase hiperdinámica, más pronunciada en los primeros 5 minutos, y caracterizada por taquicardia e hipertensión arterial,¹⁷⁹ con un índice cardiaco similar al basal, de acuerdo

con lo observado en otros modelos experimentales de PCR asfíctica^{158, 162, 180} y en estudios clínicos.^{5, 181} Tras este breve periodo hiperdinámico, tanto la frecuencia cardíaca como la tensión arterial y el índice cardíaco descendieron progresivamente. Este comportamiento podría sugerir la existencia de un fallo hemodinámico por disfunción cardíaca y/o vascular,¹⁷⁹ pero se necesitaría un periodo de observación más prolongado para constatarlo. En estudios con tiempos de observación superior al nuestro el deterioro hemodinámico parece amortiguarse, de manera que a los 30 minutos de RCE el índice cardíaco se encuentra al 60% de los valores basales, manteniéndose estable a partir de dicho momento.⁹⁴

Los parámetros de contractilidad cardíaca muestran una función contráctil adecuada en los primeros minutos de la recuperación. La dPmax disminuyó de manera significativa tras la RCE, aunque se mantuvo en valores próximos a los basales, mientras que el IVS, aunque no presentó grandes modificaciones tras la RCE, mantuvo valores significativamente menores que los basales. Estos datos podrían indicar que en este modelo de parada cardíaca asfíctica, en el periodo inicial tras la RCE existe una disminución de la contractilidad miocárdica,^{162, 164} a pesar de mantener valores de TAM e IC normales. Esto apoyaría la necesidad de un soporte inotrópico tras la RCE.¹⁸² Liu y cols, en un modelo animal de PCR por fibrilación ventricular, encontraron que la administración de dopamina tras la RCE mejoraba el IC, la TAM y la presión de perfusión coronaria y cerebral.¹⁸³ Son necesarios estudios que valoren la evolución de estos parámetros a más largo plazo y la eficacia de fármacos que mejoren la contractilidad miocárdica en este periodo.

Los volúmenes intratorácicos, ITBI y GEDVI, se mantuvieron por debajo de los valores basales. Esto podría sugerir la necesidad de una expansión de volumen tras la

RCE, aunque la PCR haya sido de causa hipóxica, y a pesar de tener un IC y una TAM normales. Varios estudios han sugerido que tras la RCE existe una disminución del volumen intravascular secundario a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.¹⁸⁴¹⁸⁵ Nuestros resultados apoyan estos hallazgos y sugieren que la expansión con líquidos durante la RCP y en el periodo inmediato tras la RCE podría mejorar la hemodinámica y la perfusión cerebral y tisular.¹⁸⁵ La monitorización de la volemia podría ayudar a evaluar la necesidad y cantidad de líquidos a administrar y la respuesta a los mismos.

Por otra parte, el ELWI, inicialmente elevado tras la RCE, disminuyó progresivamente de forma rápida hasta alcanzar a los 30 minutos los valores previos a la asfixia. Esto podría indicar la existencia de un edema intersticial pulmonar durante la PCR y la RCP, y que tras la RCE se produciría una rápida redistribución del agua intratorácica con normalización de los valores del ELWI. Este parámetro podría ayudar a identificar precozmente la aparición de edema pulmonar^{132, 134} tras la RCE y su evolución con las medidas terapéuticas. Son necesarios estudios que comparen los datos del ELWI con la función pulmonar y la oxigenación tras la RCE a largo plazo.

En resumen, tras la RCE se observa un breve periodo hiperdinámico con un discreto deterioro hemodinámico posterior, con una menor función cardíaca y contractilidad y una mayor postcarga. Ello concuerda con lo encontrado por Menegazzi y cols, que describen dos fases tras la RCE: una primera fase hiperdinámica y una segunda, caracterizada bien por la estabilización hemodinámica, bien por el colapso cardiovascular.¹⁷⁹

Respuesta gasométrica.

Tras la RCE se observó una rápida corrección de la hipoxia y la hipoventilación manteniendo los parámetros ventilatorios previos, coincidiendo con lo encontrado por Mentzelopoulos y cols en adultos.¹¹²

En cambio, a pesar de la discreta mejoría del pH arterial y venoso, éstos se mantuvieron significativamente por debajo de los valores previos a la desconexión, persistiendo la acidosis observada durante la RCP. Este hecho coincide con lo encontrado por otros autores.^{112, 141}

La acidosis del periodo postresucitación es de origen eminentemente metabólico. El bicarbonato arterial presentó valores inferiores a los encontrados durante las maniobras de RCP, probablemente porque no se continuó con la administración de bicarbonato intravenoso. Es probable que los fenómenos de reperfusión tras la RCE, asociados a fenómenos inflamatorios y a un aumento en el transporte del ácido láctico y de la CO₂ desde la periferia a la circulación central, expliquen la acidosis metabólica existente en el periodo postresucitación.^{141, 158}

Perfusión tisular.

Los parámetros de saturación cerebral y tisular (OXC y OXR) se recuperaron parcialmente tras la RCE sin alcanzar los valores previos a la desconexión, sugiriendo la persistencia de una hipoxia tisular tras la RCE. Aunque la saturación cerebral y abdominal podrían servir de control del estado de perfusión y oxigenación tisular durante la RCP y el periodo postresucitación, son necesarios estudios más amplios que evalúen su utilidad para predecir la evolución de la PCR y su correlación con el estado hemodinámico y neurológico a largo plazo.^{152, 171}

Los valores de CO₂ espirada (EtCO₂) disminuyeron de forma significativa durante el periodo postresucitación, con aumento del gradiente PaCO₂-EtCO₂. Otros estudios han encontrado que los niveles de CO₂ espirada caen bruscamente durante la parada cardiorrespiratoria, aumentan con las maniobras de RCP si éstas son eficaces, y recuperan los valores normales en el momento de la RCE.¹²³ Los fenómenos de reperfusión que tienen lugar tras la RCE podrían conducir a una alteración en el equilibrio ventilación-perfusión, y ello podría justificar la disminución de la CO₂ espirada a lo largo del periodo postresucitación, con un aumento del gradiente PaCO₂-EtCO₂. Este gradiente se ha relacionado con la mortalidad en el periodo postrecuperación.¹⁸⁶ Dada la corta duración del periodo observacional postresucitación, no hemos podido contrastar este hecho en nuestro estudio.

El pHi apenas se modificó y permaneció durante todo el periodo postresucitación por debajo de 7. Ello refleja la persistencia de hipoperfusión esplácnica tras la RCE,¹⁴⁷ lo que explicaría que en nuestro estudio el pHi se correlacionara con los parámetros de metabolismo tisular, potasio y lactato, pero no con los parámetros hemodinámicos generales ni de oxigenación tisular. La disminución del pHi a pesar de una hemodinámica favorable y un gasto cardiaco normal ha sido descrito por varios autores y relacionado con una hipoperfusión tisular oculta.^{144, 146} Aunque el pHi se ha utilizado para monitorizar la perfusión esplácnica durante el shock y la cirugía cardiaca en niños,^{149, 187} no existen estudios que hayan valorado su utilidad para monitorizar la recuperación de la circulación esplácnica tras la RCP. Nuestros resultados muestran que el pHi sigue estando muy bajo a los 30 minutos tras la RCE, a pesar de mantener unas constantes hemodinámicas normales y pese a la mejoría de otros parámetros de perfusión tisular como la saturación cerebral, renal y el ácido láctico. Estos resultados sugieren la necesidad de un tratamiento postresucitación más agresivo con líquidos y/o

fármacos para recuperar precozmente la perfusión esplácnica y reducir el riesgo de fallo multiorgánico secundario.^{24, 181, 184}

A lo largo del periodo de RCE se observó un descenso significativo de las cifras de lactato, debido a la mejoría hemodinámica que permite un rápido aclaramiento del mismo,¹⁴³ aunque todavía a los 30 minutos de RCE los niveles de lactato eran 5 veces superiores a los basales.

Recuperación de la circulación espontánea. Comparación entre los grupos terapéuticos.

El porcentaje de RCE encontrada en nuestro estudio (36,6%) es inferior al encontrado en otros modelos experimentales de RCP,^{97, 158, 162} y sin embargo es muy similar al observado en los estudios clínicos de parada cardiorrespiratoria asfíctica en niños.^{6, 19}

La mayoría de los animales que recuperan la circulación espontánea lo hacen en los primeros 6 minutos de RCP, y 11 de ellos se recuperaron sin precisar fármacos vasopresores, en los 3 primeros minutos de RCP. Esto subraya la importancia de realizar una reanimación cardiopulmonar avanzada precoz, con un adecuado masaje cardiaco y ventilación y una temprana administración de fármacos.^{22, 23} La prolongación de la RCP más allá de los 20 minutos es, en la mayoría de los casos, infructuoso.¹⁸⁸

Adrenalina a dosis estándar frente a dosis elevadas.

En nuestro estudio no existieron diferencias significativas en la RCE entre los animales que recibieron dosis altas de adrenalina (0,1 mg/kg) y los tratados con dosis habituales (0,01 mg/kg). A pesar de los hallazgos inicialmente prometedores a favor de las dosis elevadas de adrenalina en la PCR, tanto en modelos animales^{57, 71} como en estudios clínicos en adultos⁷² y en niños,^{58, 59} estudios posteriores no confirmaron estos resultados. Varios ensayos clínicos multicéntricos en adultos concluyeron que la administración de dosis elevadas de adrenalina no aportaba beneficios en la PCR intrahospitalaria⁶³ ni extrahospitalaria.^{60, 62} Tampoco en niños se han encontrado diferencias en la tasa de RCE,^{64, 66, 68, 70} y además se ha observado que la administración de dosis elevadas de adrenalina se asociaba con un mayor porcentaje de secuelas neurológicas.^{61, 69}

Por tanto, en el momento actual no existen evidencias clínicas ni experimentales para recomendar dosis altas de adrenalina en la PCR pediátrica.^{1, 70}

Adrenalina frente a vasopresina o terlipresina.

A diferencia de los humanos y otros mamíferos, la forma endógena de vasopresina en el cerdo es la lisina-vasopresina, mientras que la vasopresina administrada experimentalmente es arginina-vasopresina. Se desconocen las implicaciones que esta circunstancia pueda tener en estudios experimentales y clínicos.⁹¹ En nuestro estudio se ha empleado terlipresina, que se metaboliza rápidamente a su forma activa, la lisina-vasopresina, que es la forma endógena en el cerdo.¹¹³

No existen estudios experimentales previos con terlipresina en la PCR, por lo cual se desconocen la dosis óptima y el intervalo de administración entre dosis. Por ello hemos optado por administrar una dosis de 20 mcg/kg que es la empleada en estudios en niños en shock séptico^{115, 116, 189} y en PCR refractaria.^{54, 111} A pesar de su larga vida media (4 horas),¹¹³ se administraron dosis repetidas de terlipresina cada 6 minutos. Serían necesarios estudios que analizaran si una única dosis de terlipresina ejerce el mismo efecto que dosis repetidas durante la RCP.

En nuestro estudio la adrenalina aislada, a dosis bajas o dosis altas, logró una mayor tasa de RCE que la terlipresina aislada, aunque las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas. Sólo 1 de los 15 animales que recibieron terlipresina durante la RCP recuperó la circulación espontánea.¹⁵⁶

No hay otros estudios que hayan comparado la adrenalina y terlipresina en modelos experimentales, pero varios autores han comparado la adrenalina y la vasopresina. Los resultados de estos estudios coinciden con los nuestros. En PCR asfíctica en modelos infantiles^{97, 103} y en animales adultos⁹⁸ la tasa de RCE fue significativamente superior en los animales tratados con adrenalina, sola o en combinación con vasopresina, que en los animales que recibieron únicamente vasopresina. De estos resultados se puede deducir que la vasopresina y la terlipresina, a pesar de su potente efecto vasoconstrictor, no pueden sustituir a la adrenalina en la terapia farmacológica de la PCR asfíctica.

Por el contrario, en modelos de fibrilación ventricular, la vasopresina presenta una mayor tasa de RCE que la adrenalina.^{94, 190}

Estas discrepancias podrían poner de manifiesto que la eficacia de los vasopresores varía en función del tipo de PCR, arrítmica o asfíctica.^{85, 97, 103}

Los estudios clínicos que han comparado la adrenalina y la vasopresina han mostrado resultados contradictorios. Lindner y cols, en un estudio aleatorizado en 40 adultos con PCR extrahospitalaria por fibrilación ventricular, observaron una mayor tasa de RCE en aquellos que recibían vasopresina respecto a los tratados con adrenalina, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.¹⁰⁴ Otros estudios encontraron una mayor supervivencia en los pacientes tratados con vasopresina frente a los que recibieron adrenalina, tanto en PCR por fibrilación ventricular¹⁰⁴ como por asistolia.¹⁰⁵

Sin embargo, en las paradas cardíacas intrahospitalarias no se han encontrado diferencias entre la adrenalina y la vasopresina.¹⁰² En una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Aung en 2005, con un total de 1519 pacientes, no se encontraron ventajas de la vasopresina sobre la adrenalina en el tratamiento de la PCR.¹⁰⁶ La ausencia de resultados favorables de la vasopresina respecto a la adrenalina en las paradas intrahospitalarias, con mayor porcentaje de PCR presenciadas y menor tiempo hasta la administración de fármaco, podría reflejar que tal vez la vasopresina sería más efectiva en PCR prolongadas. No obstante, la variabilidad de la población incluida en los estudios también podría influir en este hecho.¹⁰⁶

Al igual que en estudios experimentales, los resultados clínicos encontrados sugieren que el mecanismo de PCR (hipoxia o arritmia) y el tiempo de PCR podrían influir en la eficacia de los vasopresores.¹⁰⁶ Así, es posible que cuando predomina la hipoxia e isquemia o en situaciones de RCP prolongada, la combinación de adrenalina y vasopresina puede resultar beneficiosa, ya que la vasopresina tendría mayor actividad que la adrenalina en condiciones de hipoxia y acidosis propias de una PCR prolongada.¹⁰¹ Además, su efecto vasodilatador mediado por receptores V_2 podría mejorar la hipoperfusión provocada por la adrenalina.⁵²

Si estos datos se confirman habría que plantearse si es necesario realizar recomendaciones diferentes de fármacos según el tipo de PCR.

Los estudios llevados a cabo en niños aún son escasos y con un número muy pequeño de pacientes. En un estudio retrospectivo de Mann y cols, la RCE tuvo lugar en 3 de los 4 niños en PCR refractaria tratados con vasopresina.¹⁰⁸ Matok y cols trataron con terlipresina a 7 niños con PCR refractaria a adrenalina, logrando la RCE en 5 pacientes y la supervivencia al alta hospitalaria en 4 de ellos.¹¹¹ En un registro prospectivo multicéntrico español, Gil-Antón y cols consiguieron la RCE en 4 de los 5 niños tratados con terlipresina, con supervivencia al alta de 3 de ellos.⁵⁴ En ninguna de las series los supervivientes presentaron secuelas neurológicas.

Adrenalina más terlipresina.

Cuando se comparó la RCE entre los 4 grupos terapéuticos, la asociación de adrenalina más terlipresina consiguió una mayor tasa de RCE (46,7%) que los otros fármacos, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Estos resultados coinciden con los de otros estudios en modelos animales que han analizado la combinación de adrenalina más vasopresina. Mayr y cols, en un modelo porcino de PCR asfíctica, observaron que todos los animales tratados con la combinación de adrenalina y vasopresina se recuperaban, frente al 17% de los tratados con adrenalina y ninguno de los que recibieron vasopresina.⁹⁸ En modelos animales infantiles^{100, 101} y adultos de fibrilación ventricular^{103, 191} la combinación de adrenalina y vasopresina también presentó una mayor tasa de RCE que la adrenalina aislada.

Varios estudios clínicos han analizado la eficacia de la combinación de adrenalina y vasopresina. Guyette, en un estudio retrospectivo en 298 adultos con PCR extrahospitalaria, encontró que la combinación de ambos fármacos lograba una mayor tasa de RCE y de supervivencia al ingreso hospitalario que la adrenalina en pacientes en asistolia, pero no en los que presentaban fibrilación ventricular o AESP.¹⁰⁹ Sin embargo, ensayos clínicos posteriores no confirmaron estas diferencias.^{107, 110}

En un reciente estudio multicéntrico llevado a cabo en Francia en 2894 adultos en PCR extrahospitalaria no se encontraron diferencias en la tasa de RCE ni en la supervivencia a corto y largo plazo, y se observó una discreta tendencia, no significativa, a un mayor porcentaje de secuelas neurológicas en los pacientes que habían recibido la combinación de adrenalina y vasopresina.¹⁰⁷

En resumen, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, parece que la asociación de adrenalina y terlipresina podría ser una alternativa a la adrenalina en el tratamiento de la PCR. El beneficio potencial de la combinación de ambos fármacos podría explicarse por sus efectos agonistas en distintos receptores cardiovasculares.⁵² Mentzelopoulos y cols, en un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en 100 adultos con PCR intrahospitalaria refractaria, encontraron que la combinación de vasopresina, adrenalina y corticoides (metilprednisolona-hidrocortisona) durante y después de la PCR conseguía una mayor tasa de RCE y una mayor supervivencia al alta hospitalaria que el tratamiento convencional con adrenalina.¹¹² Son necesarios más estudios experimentales y clínicos que confirmen estos hallazgos.

Efectos hemodinámicos y sobre la perfusión tisular. Comparación entre grupos.

La vasopresina y terlipresina poseen una actividad vasoconstrictora con aumento de las resistencias vasculares sistémicas a través de los receptores V_1 , careciendo de efecto inotrópico.^{113, 192} La vasopresina produce un importante incremento de la tensión arterial media, consiguiendo una mejor perfusión miocárdica, cerebral y renal que la adrenalina durante la RCP.^{91, 93, 101} Algunos autores han encontrado que los animales tratados con vasopresina presentan una mayor tensión arterial y un mayor flujo cortical cerebral, así como una mayor depresión de la función miocárdica respecto a los tratados con adrenalina, aunque estas diferencias desaparecen en los primeros 5 minutos.^{91, 101}

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en la mayoría de los parámetros hemodinámicos ni de perfusión tisular entre los animales tratados con adrenalina y terlipresina, coincidiendo con lo encontrado por otros autores en modelos de PCR infantiles y adultos.^{85, 94, 97} Los animales tratados con adrenalina más terlipresina presentaron unos valores de oximetría cerebral superiores a los observados en los animales tratados con adrenalina, lo que podría apoyar la hipótesis de que la terlipresina aumenta más el flujo cerebral que la adrenalina.⁹⁴ Sin embargo son necesarios estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

Se ha sugerido que la vasopresina en el periodo postresucitación podría producir una situación hemodinámicamente desfavorable, debido al aumento de la postcarga producido por el incremento de las resistencias vasculares sistémicas y a una disminución en la contractilidad, con disminución secundaria del gasto cardiaco y de la

perfusión tisular. Esto contribuiría a potenciar la miocardiopatía hipóxica generada durante la PCR y la RCP.^{91, 94 164}

Prengel y cols encontraron un aumento de las resistencias periféricas y un marcado descenso en el índice cardíaco y en la contractilidad miocárdica en cerdos tratados con vasopresina en comparación con los que recibieron adrenalina. Este descenso en la función cardíaca se correlacionaba con un aumento en las resistencias vasculares sistémicas, y era más significativo en los primeros 15 minutos tras la RCE, aunque no llegaba a desembocar en un fracaso cardíaco.¹⁹³

En nuestro estudio, sólo a los 30 minutos de RCE las resistencias vasculares sistémicas eran significativamente superiores en los animales que habían recibido terlipresina asociada a la adrenalina, respecto a los tratados con adrenalina aislada. Sin embargo, este aumento en las resistencias vasculares sistémicas, reflejo de la postcarga,¹³² no se tradujo en un menor índice cardíaco ni en alteraciones en la perfusión tisular.

Durante todo el periodo postresucitación, las cifras de lactato sérico fueron significativamente superiores en los animales que recibieron adrenalina a dosis altas que en los tratados con adrenalina más terlipresina. Del mismo modo, a los 15 minutos tras la RCE los animales tratados con adrenalina a dosis altas tuvieron unos niveles de troponina significativamente superiores a los tratados con adrenalina más terlipresina. Estos datos podrían reflejar los efectos secundarios de las dosis elevadas de adrenalina, que disminuyen la perfusión periférica y aumentan el consumo de oxígeno miocárdico debido a su acción beta-adrenérgica, favoreciendo la severidad de la disfunción miocárdica.^{66, 67} Sin embargo, estos hallazgos hay que valorarlos con prudencia debido al escaso número de animales con RCE en cada grupo.

Algunos estudios han sugerido que la administración de vasopresina durante la RCP puede disminuir el flujo esplácnico, produciendo hipoperfusión.^{92, 113, 144} En nuestro estudio no encontramos diferencias en el pHi entre los animales que recibieron terlipresina y el resto. La perfusión esplácnica depende de múltiples factores. La vasopresina, adrenalina y noradrenalina producen vasoconstricción arterial esplácnica con riesgo de hipoperfusión tisular, pero este efecto puede compensarse por el aumento de la tensión arterial media y del flujo sanguíneo global. Son necesarios estudios más amplios que analicen los efectos de la vasopresina y terlipresina sobre el flujo esplácnico en el periodo postresucitación.

Factores pronósticos relacionados con la recuperación de la circulación espontánea.

El estudio univariante demostró que los animales que alcanzaron RCE tenían valores de TAM más elevados. El mantenimiento de la TAM durante el periodo asfíctico se asocia con una mayor presión de perfusión coronaria, que es uno de los principales factores relacionados con el pronóstico en la PCR.²⁷

El estudio univariante también demostró que los animales que presentaron RCE tenían una PaCO₂ significativamente más baja a los 10 minutos de asfixia que los que no se recuperaron. En el análisis de regresión logística multivariante el único factor que se asoció con la supervivencia fue la presencia de PaCO₂ baja a los 10 minutos de desconexión, a pesar de que ninguno de los animales presentaba respiración espontánea ya que fueron tratados con relajantes musculares. Este dato apoya el posible papel de la

ventilación en la recuperación de la circulación espontánea. Algunos autores recomiendan realizar masaje cardiaco exclusivo en la RCP básica inicial, ya que el masaje cardiaco aislado podría ser capaz de generar una ventilación suficiente y la menor interrupción en las compresiones torácicas mejoraría la presión de perfusión.^{21, 37,}
¹⁹⁴ Sin embargo, otros estudios han demostrado que el masaje cardiaco exclusivo no sólo no consigue una ventilación suficiente durante la RCP,^{31, 42} sino que puede empeorar el pronóstico de la PCR.³¹ En el modelo animal pediátrico de parada cardiaca asfíctica la ventilación más masaje produce una mejor ventilación que el masaje cardiaco aislado sin afectar a la hemodinámica.³⁰ Por otra parte, la presencia de respiración agónica se relaciona con una mayor supervivencia.¹⁹⁵ Un reciente estudio llevado a cabo en 2439 niños con PCR extrahospitalaria ha encontrado que los pacientes tratados con masaje cardiaco más ventilación presentan una mayor supervivencia que los tratados con masaje cardiaco aislado.³⁸

Las cifras de bicarbonato a los 10 minutos de asfixia fueron superiores en los animales que alcanzaron RCE, lo que sugiere que estos animales presentaron menor sufrimiento hipóxico celular.^{144, 162, 163} Además, en los animales que se recuperaron sin necesidad de administrar fármacos, la $PgCO_2$ basal y a los 5 minutos de desconexión fueron significativamente menores que la de los animales que precisaron fármacos para alcanzar la RCE, lo que apoya la hipótesis de que los animales que mantienen una mejor perfusión tisular durante la asfixia se recuperan con más facilidad.

Los ritmos ECG que se asociaron con una mayor tasa de recuperación fueron la bradicardia severa y la actividad eléctrica sin pulso, lo que coincide con lo encontrado en algunos estudios de PCR pediátrica.^{5, 6, 181} Por el contrario, ninguno de los animales con fibrilación ventricular consiguió la RCE. En adultos, la fibrilación ventricular

secundaria a causa cardíaca es un ritmo electrocardiográfico que se asocia con mejor pronóstico que la asistolia o la actividad eléctrica sin pulso.⁵ Sin embargo, lo encontrado en nuestro estudio sugiere que la fibrilación ventricular generada a partir de una PCR asfíctica es un ritmo de mal pronóstico, debido al efecto nocivo de la hipoxia, progresiva e intensa, generada por la asfixia. Coincidiendo con nuestros datos, algunos estudios en niños han encontrado que la fibrilación ventricular que aparece durante la RCP en el niño es un ritmo de mal pronóstico.^{16, 196} Por el contrario, los ritmos lentos en niños se asocian a mejores resultados en la PCR intrahospitalaria.^{5, 181}

La mayoría de los animales se recuperaron en los primeros minutos de RCP (81% en los primeros 6 minutos). Otros autores han encontrado una RCE del 50% en los animales que habían recibido la primera dosis de fármaco en los primeros 9 minutos de reanimación cardiopulmonar.²³ Por tanto, y dado que las posibilidades de conseguir la RCE disminuyen exponencialmente a medida que avanza el tiempo de RCP,^{22, 197} es importante realizar las maniobras de RCP y administrar los fármacos vasoactivos precozmente.

El número de dosis de fármaco administrado se asocia con la RCE, de manera que a mayor número de dosis, menor probabilidad de recuperación.^{19, 197} En nuestro estudio, sólo 1 de los animales que recibieron más de 3 dosis de fármacos logró la recuperación de la circulación.

Once animales se recuperaron sin precisar fármacos vasopresores en los 3 primeros minutos de RCP. Estos animales presentaban en estado basal y a los 5 minutos de desconexión una perfusión esplácnica superior a los que precisaron una o más dosis de fármacos para recuperar la circulación espontánea. No se han identificado otras diferencias que justifiquen una mejor respuesta a las maniobras de RCP.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones:

- En primer lugar, el número de animales, aunque elevado para un estudio experimental, no ha permitido encontrar diferencias significativas entre los grupos terapéuticos, quizás porque se han comparado 4 diferentes grupos de fármacos, lo que limita el número de animales por grupo. Dada la baja supervivencia de la PCR asfíctica, las diferencias en la RCE deberían haber sido muy grandes para alcanzar significación estadística. Es muy poco probable que un fármaco o combinación de fármacos consiga en la práctica una gran diferencia en la supervivencia en la PCR. Un estudio estadístico realizado a posteriori calculó que, si se mantuvieran los mismos porcentajes de RCE, se necesitarían 19 animales en cada grupo para que las diferencias alcanzaran significación estadística con una $p=0,031$.
- Aunque la reanimación cardiopulmonar ha sido realizada por el mismo equipo no se puede descartar que diferencias en la efectividad del masaje cardiaco puedan haber introducido sesgos en la RCE entre los grupos terapéuticos. El empleo de sistemas mecánicos de masaje cardiaco habría eliminado estos posibles sesgos, pero no existen sistemas de masaje cardiaco mecánico adaptados a la edad pediátrica.
- Este estudio se ha limitado a analizar la evolución de los primeros 30 minutos tras la RCE y por tanto no permite conocer si los cambios observados se mantienen en el tiempo y tampoco estudiar los factores de predicción de la supervivencia a largo plazo.

- Finalmente, los animales recibieron distintos fármacos durante la RCP y aunque no se encontraron diferencias significativas en la evolución de ninguno de los parámetros entre los cuatro grupos terapéuticos, no se puede descartar que esta circunstancia haya podido introducir un sesgo en el análisis de evolución de los parámetros.

VII. CONCLUSIONES

1. En el modelo animal pediátrico de parada cardíaca hipóxica, la asfixia produce una hipoxia e hipercapnia bruscas con bradicardia, hipotensión e hipoxia tisular progresivas, lo que conduce a la parada cardiorrespiratoria.
2. La reanimación cardiopulmonar prolongada no consigue mantener una adecuada perfusión y oxigenación tisular, desarrollándose una acidosis láctica progresiva.
3. La reanimación cardiopulmonar sólo consigue la recuperación de la circulación espontánea en un 36% de los animales con parada cardíaca asfíctica.
4. En el modelo animal pediátrico de parada cardíaca hipóxica, la asociación de adrenalina más terlipresina consigue un porcentaje más elevado de recuperación de la circulación espontánea que la adrenalina o la terlipresina aisladas, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. La asociación de ambos fármacos podría ser una terapéutica alternativa en los niños con parada cardíaca asfíctica refractaria a la adrenalina.
5. En el modelo animal pediátrico de parada cardíaca hipóxica, la adrenalina a dosis elevadas no consigue un mayor porcentaje de recuperación de la circulación espontánea que la adrenalina a dosis estandar.
6. La existencia de una presión parcial de CO₂ arterial (PaCO₂) baja a los 10 minutos de asfixia es un factor predictivo moderado de supervivencia, lo que apoya el papel protector de la ventilación en la parada cardíaca asfíctica.

7. Tras la recuperación de la circulación espontánea se produce una rápida normalización de los parámetros hemodinámicos y respiratorios y una mejoría de la acidosis láctica, aunque persisten los signos de hipoxia tisular y sobre todo esplácnica.

8. La monitorización del índice cardiaco, de los parámetros de volemia, la contractilidad, la saturación tisular y el pH intramural gástrico puede ayudar a evaluar el estado hemodinámico y de perfusión tisular tras la recuperación de la circulación espontánea y facilitar la adaptación del tratamiento a las alteraciones encontradas en cada paciente.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support. *Pediatrics* 2006;117:e955-e977.
2. Rodríguez Núñez A, Carrillo Álvarez A. Consenso internacional y recomendaciones de reanimación cardiopulmonar (2005). *An Pediatr (Barc)* 2006;65:93-96.
3. Carrillo Álvarez A, López-Herce Cid J. Definiciones y prevención de la parada cardiorrespiratoria en niños. *An Pediatr (Barc)* 2006;65:140-146.
4. Abe T, Tokuda Y, Ishimatsu S. Predictors for good cerebral performance among adult survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:431-436.
5. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006;295:50-57.
6. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, Daya M, Osmond MH, Warden CR, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children: the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. *Circulation* 2009;119:1484-1491.
7. Paraskos JA. History of CPR and the role of the national conference. *Ann Emerg Med* 1993;22:275-280.

8. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med* 1956;254:727-732.
9. Safar P, Escarraga LA, Elam JO. A comparison of the mouth-to-mouth and mouth-to-airway methods of artificial respiration with the chest-pressure arm-lift methods. *N Engl J Med* 1958;258:671-677.
10. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 1960;173:1064-1067.
11. 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric basic life support. *Pediatrics* 2006;117:e989-1004.
12. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part I. Introduction. *JAMA* 1992;268:2171-2183.
13. Guidelines for advanced life support. A statement by the Advanced Life Support Working Party of the European Resuscitation Council, 1992. *Resuscitation* 1992;24:111-121.
14. Guidelines for paediatric life support. A statement by the Paediatric Life Support Working Party of the European Resuscitation Council, 1993. *Resuscitation* 1994;27:91-105.

15. Castellanos Ortega A, Rey Galán C, Carrillo Álvarez A, López-Herce Cid J, Delgado Domínguez MA. Reanimación cardiopulmonar avanzada en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2006;65:342-363.
16. Topjian AA, Berg RA, Nadkarni VM. Pediatric cardiopulmonary resuscitation: advances in science, techniques, and outcomes. *Pediatrics* 2008;122:1086-1098.
17. Tibballs J, Kinney S. A prospective study of outcome of in-patient paediatric cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 2006;71:310-318.
18. Hunt EA, Walker AR, Shaffner DH, Miller MR, Pronovost PJ. Simulation of in-hospital pediatric medical emergencies and cardiopulmonary arrests: highlighting the importance of the first 5 minutes. *Pediatrics* 2008;121:e34-e43.
19. López-Herce J, García C, Domínguez P, Carrillo A, Rodríguez-Nuñez A, Calvo C, et al. Characteristics and outcome of cardiorespiratory arrest in children. *Resuscitation* 2004;63:311-320.
20. Peddy SB, Hazinski MF, Laussen PC, Thiagarajan RR, Hoffman GM, Nadkarni V, et al. Cardiopulmonary resuscitation: special considerations for infants and children with cardiac disease. *Cardiol Young* 2007;17 Suppl 2:116-126.
21. Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, Berg RA, Hayashi Y, Nishiuchi T, et al. Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007;116:2900-2907.

22. Rittenberger JC, Menegazzi JJ, Callaway CW. Association of delay to first intervention with return of spontaneous circulation in a swine model of cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:154-160.
23. Rittenberger JC, Bost JE, Menegazzi JJ. Time to give the first medication during resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;70:201-206.
24. Martinell L, Larsson M, Bang A, Karlsson T, Lindqvist J, Thoren AB, et al. Survival in out-of-hospital cardiac arrest before and after use of advanced postresuscitation care: a survey focusing on incidence, patient characteristics, survival, and estimated cerebral function after postresuscitation care. *Am J Emerg Med* 2010;28:543-551.
25. Zhou Y, Chen D, Ma X, Yang G. Postconditioning in cardiopulmonary resuscitation: a better protocol for cardiopulmonary resuscitation. *Med Hypotheses* 2009;73:321-323.
26. Ewy GA, Kern KB. Recent advances in cardiopulmonary resuscitation: cardiocerebral resuscitation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:149-157.
27. Reynolds JC, Salcido DD, Menegazzi JJ. Coronary perfusion pressure and return of spontaneous circulation after prolonged cardiac arrest. *Prehosp Emerg Care* 2010;14:78-84.
28. Babbs CF, Meyer A, Nadkarni V. Neonatal CPR: room at the top--a mathematical study of optimal chest compression frequency versus body size. *Resuscitation* 2009;80:1280-1284.

29. Pytte M, Dorph E, Sunde K, Kramer-Johansen J, Wik L, Steen PA. Arterial blood gases during basic life support of human cardiac arrest victims. *Resuscitation* 2008;77:35-38.
30. Iglesias JM, López-Herce J, Urbano J, Solana MJ, Mencía S, Del Castillo J. Chest compressions versus ventilation plus chest compressions in a pediatric asphyxial cardiac arrest animal model. *Intensive Care Med* 2010;36:712-716.
31. Yannopoulos D, Matsuura T, McKnite S, Goodman N, Idris A, Tang W, et al. No assisted ventilation cardiopulmonary resuscitation and 24-hour neurological outcomes in a porcine model of cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010;38:254-260.
32. Nagao K. Chest compression-only cardiocerebral resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:189-197.
33. Kern KB. Cardiopulmonary resuscitation without ventilation. *Crit Care Med* 2000;28:N186-N189.
34. Hostler D, Rittenberger JC, Roth R, Callaway CW. Increased chest compression to ventilation ratio improves delivery of CPR. *Resuscitation* 2007;74:446-452.
35. Valenzuela TD, Kern KB, Clark LL, Berg RA, Berg MD, Berg DD, et al. Interruptions of chest compressions during emergency medical systems resuscitation. *Circulation* 2005;112:1259-1265.
36. Ong ME, Ng FS, Anushia P, Tham LP, Leong BS, Ong VY, et al. Comparison of chest compression only and standard cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest in Singapore. *Resuscitation* 2008;78:119-126.

37. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. *Lancet* 2007;369:920-926.
38. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nagao K, Tanaka H, Nadkarni VM, et al. Conventional and chest-compression-only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children who have out-of-hospital cardiac arrests: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet* 2010;375:1347-1354.
39. Chandra NC, Tsitlik JE, Halperin HR, Guerci AD, Weisfeldt ML. Observations of hemodynamics during human cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 1990;18:929-934.
40. Pell AC, Guly UM, Sutherland GR, Steedman DJ, Bloomfield P, Robertson C. Mechanism of closed chest cardiopulmonary resuscitation investigated by transoesophageal echocardiography. *J Accid Emerg Med* 1994;11:139-143.
41. Goetting MG, Paradis NA, Appleton TJ, Rivers EP, Martin GB, Nowak RM. Aortic-carotid artery pressure differences and cephalic perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation in humans. *Crit Care Med* 1991;19:1012-1017.
42. Kill C, Torossian A, Freisburger C, Dworok S, Massmann M, Nohl T, et al. Basic life support with four different compression/ventilation ratios in a pig model: the need for ventilation. *Resuscitation* 2009;80:1060-1065.
43. Idris AH, Staples ED, O'Brien DJ, Melker RJ, Rush WJ, Del Duca KD, et al. Effect of ventilation on acid-base balance and oxygenation in low blood-flow states. *Crit Care Med* 1994;22:1827-1834.

44. Haque IU, Udassi JP, Udassi S, Theriaque DW, Shuster JJ, Zaritsky AL. Chest compression quality and rescuer fatigue with increased compression to ventilation ratio during single rescuer pediatric CPR. *Resuscitation* 2008;79:82-89.
45. Zuercher M, Hilwig RW, Ranger-Moore J, Nysaether J, Nadkarni VM, Berg MD, et al. Leaning during chest compressions impairs cardiac output and left ventricular myocardial blood flow in piglet cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010;38:1141-1146.
46. Otlewski MP, Geddes LA, Pargett M, Babbs CF. Methods for calculating coronary perfusion pressure during CPR. *Cardiovasc Eng* 2009;9:98-103.
47. Halperin HR, Lee K, Zviman M, Illindala U, Lardo A, Kolandaivelu A, et al. Outcomes from low versus high-flow cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2010;28:195-202.
48. Rubertsson S, Grenvik A, Wiklund L. Blood flow and perfusion pressure during open-chest versus closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 1995;23:715-725.
49. Ristagno G, Sun S, Tang W, Castillo C, Weil MH. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2007;35:2145-2149.
50. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke* 1996;27:1241-1248.

51. Shah N, Trivedi NK, Clack SL, Shah M, Shah PP, Barker S. Impact of hypoxemia on the performance of cerebral oximeter in volunteer subjects. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000;12:201-209.
52. Zhong JQ, Dorian P. Epinephrine and vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005;66:263-269.
53. Sillberg VA, Perry JJ, Stiell IG, Wells GA. Is the combination of vasopressin and epinephrine superior to repeated doses of epinephrine alone in the treatment of cardiac arrest-a systematic review. *Resuscitation* 2008;79:380-386.
54. Gil-Antón J, López-Herce J, Morteruel E, Carrillo A, Rodríguez-Nuñez A. Pediatric cardiac arrest refractory to advanced life support: is there a role for terlipressin? *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:139-141.
55. Leone M, Martin C. Vasopressor use in septic shock: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:141-147.
56. Huang L, Weil MH, Cammarata G, Sun S, Tang W. Nonselective beta-blocking agent improves the outcome of cardiopulmonary resuscitation in a rat model. *Crit Care Med* 2004;32:S378-S380.
57. Ralston SH, Tacker WA, Showen L, Carter A, Babbs CF. Endotracheal versus intravenous epinephrine during electromechanical dissociation with CPR in dogs. *Ann Emerg Med* 1985;14:1044-1048.
58. Goetting MG, Paradis NA. High dose epinephrine in refractory pediatric cardiac arrest. *Crit Care Med* 1989;17:1258-1262.

59. Goetting MG, Paradis NA. High-dose epinephrine improves outcome from pediatric cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1991;20:22-26.
60. Brown CG, Martin DR, Pepe PE, Stueven H, Cummins RO, Gonzalez E, et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. The Multicenter High-Dose Epinephrine Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1051-1055.
61. Carpenter TC, Stenmark KR. High-dose epinephrine is not superior to standard-dose epinephrine in pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest. *Pediatrics* 1997;99:403-408.
62. Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, Pham E, Dubien PY, Deweerdt C, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. European Epinephrine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1595-1601.
63. Sherman BW, Munger MA, Foulke GE, Rutherford WF, Panacek EA. High-dose versus standard-dose epinephrine treatment of cardiac arrest after failure of standard therapy. *Pharmacotherapy* 1997;17:242-247.
64. Patterson MD, Boenning DA, Klein BL, Fuchs S, Smith KM, Hegenbarth MA, et al. The use of high-dose epinephrine for patients with out-of-hospital cardiopulmonary arrest refractory to prehospital interventions. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:227-237.
65. Vandycke C, Martens P. High dose versus standard dose epinephrine in cardiac arrest - a meta-analysis. *Resuscitation* 2000;45:161-166.

66. Perondi MB, Reis AG, Paiva EF, Nadkarni VM, Berg RA. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;350:1722-1730.
67. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110-2116.
68. Sharman M, Meert KL. What is the right dose of epinephrine? *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:592-594.
69. Dieckmann RA, Vardis R. High-dose epinephrine in pediatric out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Pediatrics* 1995;95:901-913.
70. Rodríguez Núñez A, García C, López-Herce Cid J. ¿Están justificadas las dosis elevadas de adrenalina en la parada cardiorrespiratoria en niños? *An Pediatr (Barc)* 2005;62:113-116.
71. Brown CG, Werman HA, Davis EA, Hamlin R, Hobson J, Ashton JA. Comparative effect of graded doses of epinephrine on regional brain blood flow during CPR in a swine model. *Ann Emerg Med* 1986;15:1138-1144.
72. Callahan M, Madsen CD, Barton CW, Saunders CE, Pointer J. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1992;268:2667-2672.

73. Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, Wells GA, Raman S, Stark RM, et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med* 1992;327:1045-1050.
74. Choux C, Gueugniaud PY, Barbieux A, Pham E, Lae C, Dubien PY, et al. Standard doses versus repeated high doses of epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *Resuscitation* 1995;29:3-9.
75. Lindner KH, Ahnefeld FW, Schuermann W, Bowdler IM. Epinephrine and norepinephrine in cardiopulmonary resuscitation. Effects on myocardial oxygen delivery and consumption. *Chest* 1990;97:1458-1462.
76. Lindner KH, Ahnefeld FW. Comparison of epinephrine and norepinephrine in the treatment of asphyxial or fibrillatory cardiac arrest in a porcine model. *Crit Care Med* 1989;17:437-441.
77. Klouche K, Weil MH, Sun S, Tang W, Zhao DH. A comparison of alpha-methylnorepinephrine, vasopressin and epinephrine for cardiac resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:93-100.
78. Prengel AW, Linstedt U, Zenz M, Wenzel V. Effects of combined administration of vasopressin, epinephrine, and norepinephrine during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 2005;33:2587-2591.
79. Brown CG, Birinyi F, Werman HA, Davis EA, Hamlin RL. The comparative effects of epinephrine versus phenylephrine on regional cerebral blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1986;14:171-183.

80. Brown CG, Taylor RB, Werman HA, Luu T, Ashton J, Hamlin RL. Myocardial oxygen delivery/consumption during cardiopulmonary resuscitation: a comparison of epinephrine and phenylephrine. *Ann Emerg Med* 1988;17:302-308.
81. Ditchey RV, Slinker BK. Phenylephrine plus propranolol improves the balance between myocardial oxygen supply and demand during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Am Heart J* 1994;127:324-330.
82. Lindner KH, Ahnefeld FW, Bowdler IM. Comparison of epinephrine and dopamine during cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 1989;15:432-438.
83. González ER, Ornato JP, Levine RL. Vasopressor effect of epinephrine with and without dopamine during cardiopulmonary resuscitation. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:868-872.
84. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:33-40.
85. Chen MH, Xie L, Liu TW, Song FQ, He T, Zeng ZY, et al. Epinephrine, but not vasopressin, improves survival rates in an adult rabbit model of asphyxia cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2007;25:509-514.
86. Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 2005;33:2659-2666.

87. Choong K, Kissoon N. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:372-379.
88. Krismer AC, Dunser MW, Lindner KH, Stadlbauer KH, Mayr VD, Lienhart HG, et al. Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and different shock states: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:51-68.
89. Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A, Strohmenger HU, Lindner IM, Lurie KG. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1996;124:1061-1064.
90. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Miller EA, Voelckel WG, Lingnau W. Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1999;99:1379-1384.
91. Babar SI, Berg RA, Hilwig RW, Kern KB, Ewy GA. Vasopressin versus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation: a randomized swine outcome study. *Resuscitation* 1999;41:185-192.
92. Lindner KH, Brinkmann A, Pfenninger EG, Lurie KG, Goertz A, Lindner IM. Effect of vasopressin on hemodynamic variables, organ blood flow, and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 1993;77:427-435.
93. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger HU, Georgieff M, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1995;91:215-221.

94. Nozari A, Rubertsson S, Wiklund L. Differences in the pharmacodynamics of epinephrine and vasopressin during and after experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2001;49:59-72.
95. Krismer AC, Lindner KH, Kornberger R, Wenzel V, Mueller G, Hund W, et al. Cardiopulmonary resuscitation during severe hypothermia in pigs: does epinephrine or vasopressin increase coronary perfusion pressure? *Anesth Analg* 2000;90:69-73.
96. Achleitner U, Wenzel V, Strohmenger HU, Krismer AC, Lurie KG, Lindner KH, et al. The effects of repeated doses of vasopressin or epinephrine on ventricular fibrillation in a porcine model of prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 2000;90:1067-1075.
97. Voelckel WG, Lurie KG, McKnite S, Zielinski T, Lindstrom P, Peterson C, et al. Comparison of epinephrine and vasopressin in a pediatric porcine model of asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med* 2000;28:3777-3783.
98. Mayr VD, Wenzel V, Voelckel WG, Krismer AC, Mueller T, Lurie KG, et al. Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation* 2001;104:1651-1656.
99. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauder A, Gritsch C, Wenzel V, Muller T, et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2008;106:1566-71.

100. Voelckel WG, Lurie KG, McKnite S, Zielinski T, Lindstrom P, Peterson C, et al. Effects of epinephrine and vasopressin in a piglet model of prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2002;30:957-962.
101. Stroumpoulis K, Xanthos T, Rokas G, Kitsou V, Papadimitriou D, Serpetinis I, et al. Vasopressin and epinephrine in the treatment of cardiac arrest: an experimental study. *Crit Care* 2008;12:R40.
102. Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, Vandemheen KL, Tang AS, Higginson LA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:105-109.
103. Wenzel V, Lindner KH. Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation: laboratory evidence, clinical experience and recommendations, and a view to the future. *Crit Care Med* 2002;30:S157-S161.
104. Lindner KH, Dirks B, Strohmer HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997;349:535-537.
105. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004;350:105-113.
106. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:17-24.

107. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, Hubert H, Dubien PY, Mauriaucourt P, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2008;359:21-30.
108. Mann K, Berg RA, Nadkarni V. Beneficial effects of vasopressin in prolonged pediatric cardiac arrest: a case series. *Resuscitation* 2002;52:149-156.
109. Guyette FX, Guimond GE, Hostler D, Callaway CW. Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;63:277-282.
110. Callaway CW, Hostler D, Doshi AA, Pinchalk M, Roth RN, Lubin J, et al. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2006;98:1316-1321.
111. Matok I, Vardi A, Augarten A, Efrati O, Leibovitch L, Rubinshtein M, et al. Beneficial effects of terlipressin in prolonged pediatric cardiopulmonary resuscitation: a case series. *Crit Care Med* 2007;35:1161-1164.
112. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M, Katsios N, Papastylianou A, Gkisioti S, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2009;169:15-24.
113. Ryckwaert F, Virsolvy A, Fort A, Murat B, Richard S, Guillon G, et al. Terlipressin, a provasopressin drug exhibits direct vasoconstrictor properties: consequences on heart perfusion and performance. *Crit Care Med* 2009;37:876-881.

114. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanese J, Martin C. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care* 2005;9:212-222.
115. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, Sertdemir Y, Alhan E. Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008;34:511-517.
116. Matok I, Vard A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, et al. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock* 2005;23:305-310.
117. Morley PT. Monitoring the quality of cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:261-267.
118. Andrews FJ, Nolan JP. Critical care in the emergency department: monitoring the critically ill patient. *Emerg Med J* 2006;23:561-564.
119. Salyer JW. Neonatal and pediatric pulse oximetry. *Respir Care* 2003;48:386-396.
120. Phillips JP, Kyriacou PA, Jones DP, Shelley KH, Langford RM. Pulse oximetry and photoplethysmographic waveform analysis of the esophagus and bowel. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:779-783.
121. Rang LC, Murray HE, Wells GA, Macgougan CK. Can peripheral venous blood gases replace arterial blood gases in emergency department patients? *CJEM* 2002;4:7-15.

122. Terndrup TE, Rhee J. Available ventilation monitoring methods during pre-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2006;71:10-18.
123. Hatlestad D. Capnography as a predictor of the return of spontaneous circulation. *Emerg Med Serv* 2004;33:75-80.
124. Tobias JD. Transcutaneous carbon dioxide monitoring in infants and children. *Paediatr Anaesth* 2009;19:434-444.
125. Chemla D, Teboul JL, Richard C. Noninvasive assessment of arterial pressure. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:317-321.
126. Robin E, Costecalde M, Lebuffe G, Vallet B. Clinical relevance of data from the pulmonary artery catheter. *Crit Care* 2006;10 Suppl 3:S3.
127. Hadian M, Pinsky MR. Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Crit Care* 2006;10 Suppl 3:S8.
128. Vignon P. Hemodynamic assessment of critically ill patients using echocardiography Doppler. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:227-234.
129. Rupérez M, López-Herce J, García C, Sánchez C, García E, Vigil D. Comparison between cardiac output measured by the pulmonary arterial thermodilution technique and that measured by the femoral arterial thermodilution technique in a pediatric animal model. *Pediatr Cardiol* 2004;25:119-123.
130. de Waal EE, Wappler F, Buhre WF. Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:71-77.

131. Penttila J, Snapir A, Kentala E, Koskenvuo J, Posti J, Scheinin M, et al. Estimation of cardiac output in a pharmacological trial using a simple method based on arterial blood pressure signal waveform: a comparison with pulmonary thermodilution and echocardiographic methods. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:401-407.
132. Gil Antón J, Cecchetti C, Menéndez S, Cambra FJ, López-Herce J, Rodríguez-Nuñez A. Experiencia clínica preliminar con el sistema PiCCO en niños con shock. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:135-140.
133. López-Herce J, Rupérez M, Sánchez C, García C, García E. Estimation of the parameters of cardiac function and of blood volume by arterial thermodilution in an infant animal model. *Paediatr Anaesth* 2006;16:635-640.
134. López-Herce J, Bustinza A, Sancho L, Mencía S, Carrillo A, Moral R, et al. Cardiac output and blood volume parameters using femoral arterial thermodilution. *Pediatr Int* 2009;51:59-65.
135. Pearse RM, Ikram K, Barry J. Equipment review: an appraisal of the LiDCO plus method of measuring cardiac output. *Crit Care* 2004;8:190-195.
136. Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, van HN. Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth* 2007;99:337-342.
137. Squara P, Denjean D, Estagnasie P, Brusset A, Dib JC, Dubois C. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Med* 2007;33:1191-1194.

138. Kamath SA, Drazner MH, Tasissa G, Rogers JG, Stevenson LW, Yancy CW. Correlation of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with advanced heart failure: the BioImpedance CardioGraphy (BIG) substudy of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) Trial. *Am Heart J* 2009;158:217-223.
139. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Use of transesophageal Doppler ultrasonography in ventilated pediatric patients: derivation of cardiac output. *Crit Care Med* 2000;28:2045-2050.
140. Blasco V, Leone M, Textoris J, Visintini P, Albanese J, Martin C. Venous oximetry: physiology and therapeutic implications. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:74-82.
141. Makino J, Uchino S, Morimatsu H, Bellomo R. A quantitative analysis of the acidosis of cardiac arrest: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:R357-R362.
142. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Holzer M, Zeiner A, Havel C, et al. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:274-279.
143. Donnino MW, Miller J, Goyal N, Loomba M, Sankey SS, Dolcourt B, et al. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2007;75:229-234.

144. Marik PE. Regional carbon dioxide monitoring to assess the adequacy of tissue perfusion. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:245-251.
145. Reinoso-Barbero F, Calvo C, Ruza F, López-Herce J, Bueno M, García S. Reference values of gastric intramucosal pH in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:135-138.
146. Cerny V, Cvachovec K. Gastric tonometry and intramucosal pH--theoretical principles and clinical application. *Physiol Res* 2000;49:289-297.
147. Gutierrez G. Blood flow, not hypoxia, determines intramucosal PCO₂. *Crit Care* 2005;9:149-150.
148. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung V, Buckley TA, Oh TE. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2000;28:607-614.
149. Casado-Flores J, Mora E, Pérez-Corral F, Martínez-Azagra A, García-Teresa MA, Ruiz-López MJ. Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med* 1998;26:1123-1127.
150. Cavus E, Bein B, Dorges V, Stadlbauer KH, Wenzel V, Steinfath M, et al. Brain tissue oxygen pressure and cerebral metabolism in an animal model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2006;71:97-106.
151. Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anestesiol* 2006;72:605-625.

152. Bhutta AT, Ford JW, Parker JG, Prodhon P, Fontenot EE, Seib PM, et al. Noninvasive cerebral oximeter as a surrogate for mixed venous saturation in children. *Pediatr Cardiol* 2007;28:34-41.
153. Dunham CM, Sosnowski C, Porter JM, Siegal J, Kohli C. Correlation of noninvasive cerebral oximetry with cerebral perfusion in the severe head injured patient: a pilot study. *J Trauma* 2002;52:40-46.
154. Gelis A, Fattal C, Dupeyron A, Perez-Martin A, Colin D, Pelissier J. Reproducibility of transcutaneous oxygen pressure measurements in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:507-511.
155. López-Herce J, Fernández B, Urbano J, Mencía S, Solana MJ, Rodríguez-Núñez A, et al. Hemodynamic, respiratory and perfusion parameters during asphyxia, resuscitation and post-resuscitation in a pediatric model of cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2010 (DOI 10.1007/s00134-010-2006-2)
156. López-Herce J, Fernández B, Urbano J, Mencía S, Solana MJ, Del Castillo J, et al. Terlipressin versus adrenaline in an infant animal model of asphyxial cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2010;36:1248-1255.
157. Brown CG, Werman HA, Davis EA, Hobson J, Hamlin RL. The effects of graded doses of epinephrine on regional myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. *Circulation* 1987;75:491-497.
158. Adams JA, Bassuk JA, Arias J, Wu H, Jorapur V, Lamas GA, et al. Periodic acceleration (pGz) CPR in a swine model of asphyxia induced cardiac arrest. Short-term hemodynamic comparisons. *Resuscitation* 2008;77:132-138.

159. Campen MJ, Tagaito Y, Jenkins TP, Balbir A, O'Donnell CP. Heart rate variability responses to hypoxic and hypercapnic exposures in different mouse strains. *J Appl Physiol* 2005;99:807-813.
160. Marcus NJ, Olson EB, Jr., Bird CE, Philippi NR, Morgan BJ. Time-dependent adaptation in the hemodynamic response to hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;165:90-96.
161. Huang SC, Wong MK, Wang JS. Systemic hypoxia affects cardiac autonomic activity and vascular hemodynamic control modulated by physical stimulation. *Eur J Appl Physiol* 2009;106:31-40.
162. Borke WB, Munkeby BH, Morkrid L, Thaulow E, Saugstad OD. Resuscitation with 100% O₂ does not protect the myocardium in hypoxic newborn piglets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F156-F160.
163. Engoren M, Severyn F, Fenn-Buderer N, DeFrank M. Cardiac output, coronary blood flow, and blood gases during open-chest standard and compression-active-decompression cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002;55:309-316.
164. Wu L, Huang GY, Lin QS, Shao XM, Sun B. Myocardial impairment in asphyxiated newborn piglets. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003;41:766-769.
165. Bajorat J, Hofmockel R, Vagts DA, Janda M, Pohl B, Beck C, et al. Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:23-30.

166. Edouard AR, Degremont AC, Duranteau J, Pussard E, Berdeaux A, Samii K. Heterogeneous regional vascular responses to simulated transient hypovolemia in man. *Intensive Care Med* 1994;20:414-420.
167. Chakravarti SB, Mittnacht AJ, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S. Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:663-667.
168. Klaessens JH, Hopman JC, Liem KD, van Os SH, Thijssen JM. Effects of skin on bias and reproducibility of near-infrared spectroscopy measurement of cerebral oxygenation changes in porcine brain. *J Biomed Opt* 2005;10:44003.
169. Kurth CD, Levy WJ, McCann J. Near-infrared spectroscopy cerebral oxygen saturation thresholds for hypoxia-ischemia in piglets. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:335-341.
170. Chien JC, Jeng MJ, Chang HL, Lee YS, Lee PC, Soong WJ, et al. Cerebral oxygenation during hypoxia and resuscitation by using near-infrared spectroscopy in newborn piglets. *J Chin Med Assoc* 2007;70:47-55.
171. Hou X, Ding H, Teng Y, Zhou C, Tang X, Li S, et al. Research on the relationship between brain anoxia at different regional oxygen saturations and brain damage using near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas* 2007;28:1251-1265.
172. Kaufman J, Almodovar MC, Zuk J, Friesen RH. Correlation of abdominal site near-infrared spectroscopy with gastric tonometry in infants following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:62-68.

173. Valenza F, Aletti G, Fossali T, Chevillard G, Sacconi F, Irace M, et al. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. *Crit Care* 2005;9:588-593.
174. Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D, Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med* 2008;14:502-516.
175. Esque-Ruiz MT, Figueras-Aloy J, Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X. Blood ammonia and transaminases in full term infants suffering from perinatal asphyxia. *Rev Neurol* 2003;36:801-805.
176. Paradis NA. Is a pressor necessary during aortic perfusion and oxygenation therapy of cardiac arrest? *Ann Emerg Med* 1999;34:697-702.
177. Pytte M, Kramer-Johansen J, Eilevstjonn J, Eriksen M, Stromme TA, Godang K, et al. Haemodynamic effects of adrenaline (epinephrine) depend on chest compression quality during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* 2006;71:369-378.
178. Niemann JT, Cairns CB. Hyperkalemia and ionized hypocalcemia during cardiac arrest and resuscitation: possible culprits for postcountershock arrhythmias? *Ann Emerg Med* 1999;34:1-7.
179. Menegazzi JJ, Ramos R, Wang HE, Callaway CW. Post-resuscitation hemodynamics and relationship to the duration of ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2008;78:355-358.

180. Berg MD, Samson RA, Meyer RJ, Clark LL, Valenzuela TD, Berg RA. Pediatric defibrillation doses often fail to terminate prolonged out-of-hospital ventricular fibrillation in children. *Resuscitation* 2005;67:63-67.
181. Lin YR, Li CJ, Wu TK, Chang YJ, Lai SC, Liu TA, et al. Post-resuscitative clinical features in the first hour after achieving sustained ROSC predict the duration of survival in children with non-traumatic out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:410-417.
182. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350-379.
183. Liu Z, Li C, Wu J, Wu C, Zhang G. The impact of dopamine on hemodynamics, oxygen metabolism, and cerebral resuscitation after restoration of spontaneous circulation in pigs. *J Emerg Med* 2009.
184. Soar J, Foster J, Breitzkreutz R. Fluid infusion during CPR and after ROSC--is it safe? *Resuscitation* 2009;80:1221-1222.
185. Krep H, Breil M, Sinn D, Hagendorff A, Hoeft A, Fischer M. Effects of hypertonic versus isotonic infusion therapy on regional cerebral blood flow after

- experimental cardiac arrest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* 2004;63:73-83.
186. Moon SW, Lee SW, Choi SH, Hong YS, Kim SJ, Kim NH. Arterial minus end-tidal CO₂ as a prognostic factor of hospital survival in patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;72:219-225.
187. de Souza RL, de Carvalho WB, Maluf MA, Carvalho AC. Assessment of splanchnic perfusion with gastric tonometry in the immediate postoperative period of cardiac surgery in children. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:509-519.
188. Yeung J, Perkins GD. Timing of drug administration during CPR and the role of simulation. *Resuscitation* 2010;81:265-266.
189. Rodríguez-Nuñez A, López-Herce J, Gil-Antón J, Hernández A, Rey C. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care* 2006;10:R20.
190. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Parisi Q, Agostoni P, Burzotta F, Sandroni C, et al. Is vasopressin superior to adrenaline or placebo in the management of cardiac arrest? A meta-analysis. *Resuscitation* 2003;59:221-224.
191. Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Wenzel V, Voelckel WG, Krismer AC, Klima G, et al. Survival with full neurologic recovery after prolonged cardiopulmonary resuscitation with a combination of vasopressin and epinephrine in pigs. *Anesth Analg* 2003;96:1743-9, table.
192. Lange M, Ertmer C, Westphal M. Vasopressin vs. terlipressin in the treatment of cardiovascular failure in sepsis. *Intensive Care Med* 2008;34:821-832.

193. Prengel AW, Lindner KH, Keller A, Lurie KG. Cardiovascular function during the postresuscitation phase after cardiac arrest in pigs: a comparison of epinephrine versus vasopressin. *Crit Care Med* 1996;24:2014-2019.
194. Bobrow BJ, Ewy GA. Ventilation during resuscitation efforts for out-of-hospital primary cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:228-233.
195. Bobrow BJ, Zuercher M, Ewy GA, Clark L, Chikani V, Donahue D, et al. Gasping during cardiac arrest in humans is frequent and associated with improved survival. *Circulation* 2008;118:2550-2554.
196. Rodríguez-Nuñez A, López-Herce J, García C, Domínguez P, Carrillo A, Bellón JM. Pediatric defibrillation after cardiac arrest: initial response and outcome. *Crit Care* 2006;10:R113.
197. Wang HE, Min A, Hostler D, Chang CC, Callaway CW. Differential effects of out-of-hospital interventions on short- and long-term survival after cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 2005;67:69-74.

Doctorando: BÁRBARA FERNÁNDEZ BARRIO

Tesis doctoral: Tratamiento de la parada cardiaca asfíctica en un modelo animal infantil: comparación de la adrenalina y la terlipresina.

FE DE ERRATAS

- Página 82, párrafos 4 a 6:

- Donde figura "Los ritmos electrocardiográficos en el momento del diagnóstico de la PCR fueron bradicardia severa 62 %, asistolia 32 %, actividad eléctrica sin pulso (AESP) 9% y fibrilación ventricular 6%"
- Debe figurar "Los ritmos electrocardiográficos en el momento del diagnóstico de la PCR fueron bradicardia severa 54,9 %, asistolia 32,4 %, actividad eléctrica sin pulso (AESP) 5,6% y fibrilación ventricular 7%"

- Página 118, párrafos 16 a 20:

- Donde figura "En nuestra serie, el ritmo electrocardiográfico más frecuente fue la bradicardia severa (62%), seguido de la asistolia (32%), fibrilación ventricular (6%) y actividad eléctrica sin pulso (5,6%). Esta aparente discrepancia es debida a que en la mayoría de los estudios la bradicardia severa se incluye dentro de la AESP. La suma de ambas supone un 67,6 % de nuestros casos".
- Debe figurar "En nuestra serie, el ritmo electrocardiográfico más frecuente fue la bradicardia severa (54,9%), seguido de la asistolia (32,4%), fibrilación ventricular (7%) y actividad eléctrica sin pulso (5,6%). Esta aparente discrepancia es debida a que en la mayoría de los estudios la bradicardia severa se incluye dentro de la AESP. La suma de ambas supone un 60,5% de nuestros casos".