

Artículo de Revisión

**DROGAS Y VOLUMEN
EN LA REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR**

DANIELA BRAVO A.* y JAIME GODOY C.**

Key words: Antiarrhythmic agents, bradycardia, cardiac arrest, vasopressors.**INTRODUCCIÓN**

La instauración de medidas tales como el manejo avanzado de la vía aérea y la administración de fármacos, constituyen conceptualmente un escenario avanzado de la reanimación cardiopulmonar (RCP).

El uso de drogas durante la RCP se plantea como medio para optimizar la presión de perfusión coronaria (PPC), siendo esta última la diferencia entre las presiones de la aorta y aurícula derecha durante la fase de relajación. Si bien no existe una meta específica que aumente la probabilidad de retorno a la circulación espontánea (RCE), valores de PPC bajo 15 mmHg se han asociado a nula posibilidad¹. Es por esto que el objetivo primordial del uso de drogas es facilitar el RCE mediante el incremento del flujo miocárdico y, en una segunda instancia, favorecer la mantención de un ritmo propio que sea efectivo y capaz de perfundir el miocardio y el resto de los órganos. Otra razón que justifica la utilización de estas drogas, es que durante el paro cardiorrespiratorio (PCR) existe una liberación insuficiente de sustancias adrenérgicas en respuesta al stress, por lo cual la suplementación exógena, ha sido siempre bien considerada². Sin embargo, es necesario recalcar que la administración de drogas constituye un ítem de segunda línea en el contexto del énfasis que hoy en día se da a las compresiones torácicas y pronta desfibrilación. Trae implícito asimismo la instalación de una ruta de administración (vía venosa periférica, vía intraósea, vía venosa central, tubo orotraqueal), que puede ocasionar la interrupción de estas maniobras prioritarias. Además, si bien la terapia con fármacos

durante la reanimación se asocia a mayores tasas de RCE y admisión hospitalaria, desafortunadamente no existen trabajos controlados con placebo que demuestren mayores tasas de sobrevida a largo plazo con buen estado neurológico^{3,4}.

La supervivencia al alta hospitalaria (con indemnidad neurológica) es considerado el resultado clínico más valioso. Sin embargo, es fundamental no perder de vista que este tipo de paciente puede fallecer o ver complicado su curso por un sinnúmero de factores que no necesariamente tienen que ver con el motivo o manejo inicial del paro y que además, la calidad del manejo post paro puede diferir enormemente, todo lo cual influye para que este *outcome* pueda verse sesgado. Queda entonces la inquietud si con el actual énfasis dado a la reanimación de alta calidad y los avances en los cuidados post paro, la mayor tasa de RCE alcanzado por el empleo de medicamentos se traducirá en mejores resultados a largo plazo.

Por otra parte, la terapia con fluidos constituye un área incierta dentro de los algoritmos de reanimación, existiendo escasa evidencia para respaldar y protocolizar su utilización.

A continuación revisaremos el empleo de vasopresores, antiarrítmicos y otras drogas en el paro cardiorrespiratorio, así como el uso de fluidos, basados primordialmente en las recomendaciones vigentes emanadas de ILCOR (*International Liaison Committee on Resuscitation*), específicamente de las Guías de la American Heart Association (AHA) de 2010 para RCP y atención cardiovascular de emergencia (ACE) y a nuevas publicaciones emitidas desde entonces.

* Becada Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universidad de Chile.

** Profesor Asistente. Departamento Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universidad de Chile.

FÁRMACOS Y TEMPORALIDAD

Para efectos prácticos, se discutirá por separado la terapia farmacológica en PCR según exista o no un ritmo desfibrilable.

Taquicardia ventricular sin pulso/Fibrilación ventricular (FV)

Algorítmicamente, el uso de vasopresores es planteable tras verificar una primera desfibrilación fallida con la intención de mejorar la PPC (clase IIb, nivel de evidencia A)³. Considerando lo anterior, el período para su administración se encuentra dentro de los dos minutos posteriores a la desfibrilación mientras se están realizando compresiones torácicas y aún no se ha evaluado nuevamente si hay RCE, sin embargo, el momento óptimo dentro de esta ventana de tiempo no se ha determinado. En teoría, si se administra inmediatamente posterior a una desfibrilación fallida aumentaría las posibilidades de éxito para el próximo intento, ya que el efecto máximo de la droga inyectada en bolo se alcanzaría entre 1 y 2 minutos más tarde. Sin embargo, también es posible que la desfibrilación haya sido exitosa, y con el vasopresor se podrían gatillar efectos hemodinámicamente deletéreos. A pesar de lo comentado, no se recomienda agregar otro periodo de pausa para evaluar esto, planteándose que podría evitarse si se cuenta con monitorización fisiológica (capnografía, presión arterial invasiva) que daría cuenta del RCE durante este período³.

En cuanto al uso de antiarrítmicos en adultos, se recomienda la administración de amiodarona en taquicardia ventricular sin pulso o FV que no responden a RCP, desfibrilación y vasopresores (clase IIb, nivel de evidencia A)³. La lidocaína ha demostrado ser menos efectiva que la amiodarona y se puede considerar sólo si no se dispone de esta última (clase IIb, nivel de evidencia B)³. El sulfato de magnesio debe ser considerado sólo cuando se presenta una *torsade de pointes* con QT prolongado (clase IIb, nivel de evidencia B)³.

Actividad eléctrica sin pulso/Asistolia

Con el fin de optimizar la PPC se puede administrar un vasopresor tan pronto sea posible: epinefrina cada 3 a 5 minutos (recomendación clase IIb, nivel de evidencia A)³. No se recomienda el uso de otras drogas en esta situación.

DROGAS EN RCP

Vasopresores

- *Epinefrina*: Es una catecolamina endógena con efectos α y β adrenérgicos, que ha sido históricamente una parte fundamental de la reanimación avanzada y cuyo uso hasta hoy continúa siendo recomendado en las guías vigentes de manejo del PCR. Sin embargo, esta indicación está basada en la tradición, trabajos en animales y algunos estudios en humanos poco concluyentes. En el PCR, es la acción sobre los receptores α la que se persigue con el fin de incrementar la presión de perfusión coronaria y cerebral⁵. El aumento del flujo coronario aumenta también la frecuencia y amplitud de la curva de FV, lo que debería mejorar la posibilidad de RCE al momento de desfibrilar⁴. En cambio, los efectos betamiméticos son potencialmente deletéreos e indeseados: aumento de trabajo miocárdico, aumento del consumo de oxígeno en un corazón muy mal perfundido, vasodilatación, aumento del shunt intrapulmonar e hipoxia, vasoconstricción esplácnica e incluso necrosis miocárdica al utilizarse en altas dosis^{3,6}. No existe mucha información acerca del comportamiento farmacocinético de la adrenalina durante RCP y como ya se mencionó, hasta ahora la evidencia apunta a que su empleo se asocia sólo a mayores tasas de RCE sin diferencias en sobrevida cuando se compara con no administrarla (estudios retrospectivos), ni tampoco si se compara dosis estándar con dosis altas (0,1-0,2 mg·kg⁻¹)⁷⁻¹⁰. Se recomienda en dosis de 1 mg por vía endovenosa (EV) o intraósea (IO), 2-2,5 mg si es a través del tubo oro-traqueal, cada 3 a 5 minutos (clase IIb, nivel de evidencia A)³.

- *Vasopresina*: La observación de que los pacientes reanimados exitosamente tenían altos niveles de vasopresina en circulación¹¹, junto al conocimiento de los desastrosos efectos beta adrenérgicos de la epinefrina, generaron las condiciones para llevar a cabo nuevos estudios enfocados en nuevas drogas eventualmente útiles en RCP. La arginina-vasopresina (AVP) es una hormona hipotalámica con potente efecto vasopresor no adrenérgico periférico, coronario ni renal y que actúa sobre receptores V1a en el músculo liso vascular. Permanece activa durante la hipoxia y acidosis y carece de los efectos betamiméticos potencialmente deletéreos². Diversos estudios no han demostrado diferencia en resultados al compararla con epinefrina¹²⁻¹⁷ y tampoco en forma combinada (vasopresina + epinefrina vs epinefrina sola)¹⁸. No está claro por qué la vasopresina no ha demostrado un beneficio claro en humanos, ya que estudios en animales han generado impor-

tantes resultados que no se han logrado reproducir (mayor flujo sanguíneo a órganos vitales¹⁹, aumento de recuperación a ritmo espontáneo²⁰ e incluso mejor resultado neurológico final²¹), postulándose entre las posibles causas una latencia muy larga, o una combinación de efectos como aumento intenso y prolongado de la postcarga asociado a vasoconstricción coronaria y acción inótrópica negativa²². De acuerdo a la AHA, una dosis de vasopresina (40 UI) puede reemplazar ya sea la primera o segunda dosis de epinefrina (recomendación clase IIb, nivel de evidencia A)³. Esta práctica ciertamente no parece provocar daño a los pacientes con paro cardíaco, pero revisando en forma estricta la literatura y tomando en consideración la calidad de los estudios, parece que la vasopresina no está generando un avance significativo en RCP. Su uso no es recomendado en las Guías para la Resucitación 2010 del Consejo Europeo de Resucitación.

- *Otros Vasopresores*: Estudios realizados hasta la fecha para comparar la efectividad de epinefrina *versus* otros fármacos con características vasopresoras, no han evidenciado mayores ventajas en los resultados finales en ensayos realizados en animales y humanos, tanto al comparar epinefrina con fenilefrina como con noradrenalina²³⁻²⁵.

Antiarrítmicos

- *Amiodarona*: Es una droga con un perfil electrofisiológico y farmacológico complejo. Se le considera como antiarrítmico clase III, actuando a través de la inhibición de las corrientes de potasio. También bloquea canales de sodio y calcio y posee efectos antiadrenérgicos (receptores alfa y beta). Por lo anterior, prolonga la duración del potencial de acción, aumenta los tiempos refractarios del tejido miocárdico y prolonga el intervalo QT⁵. A nivel cardiovascular provoca dilatación coronaria aumentando el flujo coronario, pero también provoca dilatación arterial periférica, disminuyendo la resistencia vascular, por lo cual clínicamente la hipotensión y la bradicardia son efectos adversos importantes en RCP, lo que estaría en relación a la asociación con solventes en su preparación, que liberan histamina²⁶. Su uso se asocia a mayores tasas de RCE y admisión hospitalaria cuando se compara a placebo y a lidocaína^{27,28}. Algunos estudios documentan una mejor respuesta a la desfibrilación en pacientes con FV/TV inestable habiéndose empleado previamente amiodarona²⁹⁻³¹, sin embargo, no existe evidencia de que la administración de ningún fármaco antiarrítmico de forma rutinaria aumente la sobrevida al alta hospitalaria³. Se recomienda su

uso en dosis de 300 mg o 5 mg·kg⁻¹ (EV/IO) en TV sin pulso/FV refractaria (clase IIb, nivel de evidencia A). Se puede repetir una segunda dosis de 150 mg (EV/IO)³.

- *Lidocaína*: Actúa disminuyendo la automaticidad ventricular además de un efecto bloqueador de canales de sodio que se ve aumentado en isquemia miocárdica. No se ha demostrado eficacia en relación a sobrevida en PCR, hallándose menores tasas de RCE que con amiodarona^{28,32,33}. Se puede considerar si no se dispone de amiodarona, en dosis de 1-1,5 mg·kg⁻¹ (recomendación clase IIb, nivel de evidencia B)³. Se puede administrar una segunda dosis de 0,5-0,75 mg·kg⁻¹ cada 5-10 minutos, con un máximo de 3 mg·kg⁻¹³.

- *Sulfato de magnesio*: Es un cofactor de muchos sistemas enzimáticos, incluyendo la bomba de sodio/potasio ATPasa miocárdica, por lo que podría catalogarse como su agonista. Tiene muchos efectos electrofisiológicos, incluyendo el bloqueo de los canales de calcio tipo L y T, prolongando el período refractario auricular y la conducción miocárdica. Esto efectos son más potentes en presencia de potasio extracelular aumentado, por lo que su utilidad parece ser mayor en presencia de isquemia. A partir de estudios observacionales se ha visto que su uso facilita el término de la TV polimorfa asociada a QT largo^{34,35}, por lo tanto, se recomienda su empleo en el escenario de PCR asociado a *torsade de pointes* (clase IIb, nivel de evidencia B). Sin embargo, no se aconseja su utilización en forma rutinaria en RCP (clase III, nivel de evidencia A). No se ha establecido una dosis óptima, sin embargo la recomendación habitual es 1 ó 2 g diluidos en 10 ml de solución glucosada al 5% (clase IIb, nivel de evidencia C)³.

Fármacos no recomendados en forma rutinaria

- *Atropina*: Es una amina terciaria con efecto antagonista competitivo del receptor muscarínico de acetilcolina, por lo que es capaz de revertir la disminución de la frecuencia cardíaca y bloqueo del nodo auriculoventricular causado por el estímulo colinérgico³⁶. De acuerdo a la evidencia disponible su uso no acarrearía efectos deletéreos pero tampoco habría beneficio al emplearla en actividad eléctrica sin pulso/asistolia³⁷⁻⁴¹ (clase IIb, nivel de evidencia B)³, teniendo en cuenta que generalmente esta condición está causada por patología miocárdica primaria más que por un tono vagal excesivo. Por este motivo fue removida del algoritmo de PCR.

- *Bicarbonato de sodio*: La acidosis y acidemia durante el PCR reflejan un estado de hipoperfusión intenso, en el que restaurar la oxigenación y el flujo sanguíneo constituyen la base del manejo. El aporte de bicarbonato para contribuir con estas medidas no ha demostrado beneficio y se asocia a efectos adversos, tales como: disminución de la PPC (mediante la caída de la resistencia vascular sistémica), desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha por alcalosis extracelular, incremento de la formación de CO₂ que difunde libremente al intracelular (células miocárdicas y del SNC) empeorando la acidosis y la respuesta a catecolaminas, y puede generar hipernatremia e hiperosmolaridad por sobrecarga de sodio³. Además, los valores obtenidos de la medición de gases en sangre arterial durante la reanimación no reflejan el estado ácido base tisular real que es menor al medido⁴². La evaluación de gases en sangre obtenida de un catéter venoso central se aproximaría más a la situación real. Por todo lo anterior, su uso no está recomendado rutinariamente (clase III, nivel de evidencia B), sin embargo, existen algunas condiciones que podrían constituir una excepción, como intoxicación con antidepresivos tricíclicos, acidosis preexistente e hiperkalemia². En estos casos la cantidad a utilizar debería ser guiada según la concentración de bicarbonato; si no se cuenta con ello, se sugiere dosis de 1 mEq·kg⁻¹³.

- *Calcio*: A pesar de tener un rol protagónico en la excitación celular y la contracción muscular, su uso no está recomendado ya que ha fallado en demostrar beneficios en algún escenario de reanimación (clase III, nivel de evidencia B)³.

- *Fibrinolíticos*: Grupo de fármacos que gatilla la conversión de plasminógeno en plasmina para así degradar la fibrina con grados de selectividad variable. Se ha planteado su uso al considerar como etiología del PCR un tromboembolismo pulmonar (TEP) o infarto agudo al miocardio, tomando en cuenta además de que una RCP en curso no es una contraindicación absoluta para esta terapia. Sin embargo, no existe evidencia que avale su uso de rutina³ (clase III, nivel de evidencia B) y se asocia a mayores tasas de sangramiento intracraneano⁴¹. Puede emplearse de forma empírica si se sospecha o se tiene certeza de que un TEP es la causa del paro (clase IIa, nivel de evidencia B)³.

Fluidos

Es frecuente la infusión bastante liberal de fluidos durante la reanimación a pesar de no tenerse la certeza de que exista disminución del volumen cir-

culante. Exceptuando el PCR asociado a grandes pérdidas de volumen, en que habitualmente ocurre la progresión de un shock hipovolémico a actividad eléctrica sin pulso y donde la reposición del volumen intravascular debe ser enérgica, no se ha comprobado un beneficio claro en otros escenarios y por ende, hay aún menos claridad en el tipo de solución a administrar, osmolaridad y temperatura^{3,44}.

El empleo de fluidos durante la reanimación tiene como objetivo aumentar el volumen vascular y así generar mayor presión arterial y gasto cardiaco. Sin embargo, se ha visto en algunos estudios realizados en animales, que la administración de volumen durante el PCR provoca una disminución en la PPC ya que ocurre un aumento de la presión de la aurícula derecha pero sin cambios en la presión diastólica aórtica^{45, 46}.

Así como durante la reanimación hay poca evidencia para guiar la administración de fluidos, posterior al RCE tampoco se conoce la estrategia más apropiada para su manejo, considerando sobre todo un posible Síndrome Post Paro Cardíaco (*Post Cardiac Arrest Syndrome*). Se plantea en algunos casos la restricción de volumen para evitar la sobrecarga a un corazón disfuncionante, así como también una terapia guiada por metas hemodinámicas, homologando el enfrentamiento de un shock séptico⁴⁷.

CONCLUSIONES

Si bien se reconoce la potencial importancia de la administración de drogas durante la reanimación cardiopulmonar, aún no hay suficiente evidencia que determine la mejor droga (o combinación de ellas), momento y secuencia, por lo que sigue siendo una medida empírica sin eficacia comprobada. En cuanto a la administración de fluidos, al menos se debería asegurar euvolemia, reconociendo la hipovolemia como una causa potencialmente reversible de PCR y si es sospechada se debe reponer volumen rápidamente.

Por ahora, el problema de la calidad de la evidencia continuará latente debido a la escasez de trabajos aleatorizados o con suficiente poder estadístico para zanjar las múltiples dudas que se presentan en torno a estos temas, debiendo considerarse además las innegables dificultades que existen a la hora de realizar estudios en este escenario. Lo que sí queda claro, es que para que cualquiera de estas intervenciones pueda tener éxito, resulta determinante no pasar por alto lo fundamental: maniobras básicas de calidad.

REFERENCIAS

1. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990; 263: 1106-1113.
2. Papastylianou A, Mentzelopoulos S. Current Pharmacological Advances in the Treatment of Cardiac Arrest, en *Emergency Medicine International*, vol. 2012, Article ID 815857, 9 pages, 2012.
3. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2010; 122: S345-S421.
4. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010; 81: 1305-1352.
5. Michael JR, Guerci AD, Koehler RC, et al. Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Circulation* 1984; 69: 822-835.
6. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, et al. 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.
7. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, et al. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation* 1995; 29: 195-201.
8. Vandycke C, Martens P. High dose versus standard dose epinephrine in cardiac arrest-a meta-analysis. *Resuscitation* 2000; 45: 161-166.
9. Callaham M, Madsen CD, Barton CW, et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1992; 268: 2667-2672.
10. Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med* 1992; 327: 1045-1050.
11. Lindner K H, Haak T, Keller A, et al. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart* 1996; 75: 145-150.
12. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004; 350: 105-113.
13. Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, et al. Vasopressin *versus* epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 105-109.
14. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 17-24.
15. Callaway CW, Hostler D, Doshi AA, et al. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1316-1321.
16. Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, et al. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009; 80: 755-761.
17. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, et al. Randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *The Lancet* 1997; 349: 535-537.
18. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2008; 359: 21-30.
19. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, et al. 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.
20. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, et al. Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35: 527-533.
21. Lindner KH, Pfenninger AW, Pfenninger EG, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1995; 91: 215-221.
22. Charalampopoulos AF, Nikolaou NI. Emerging pharmaceutical therapies in cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 2011; 82: 371-377.
23. Brillman J, Sanders A, Otto CW, et al. Comparison of epinephrine and phenylephrine for resuscitation and neurologic outcome of cardiac arrest in dogs. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 11-17.
24. Silfvast T, Saarnivaara L, Kinnunen A, et al. Comparison of adrenaline and phenylephrine in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. A double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 610-613.
25. Callaham M, Madsen CD, Barton CW, et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1992; 268: 2667-2672.
26. Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, et al. Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. *Agents and Actions* 1985; 16: 470-477.
27. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871-878.
28. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884-890.
29. Skrifvars MB, Kuisma M, Boyd J, et al. The use of undiluted amiodarone in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 582-587.
30. Petrovic T, Adnet F, Lapandry C. Successful resuscitation of ventricular fibrillation after low-dose amiodarone. *Ann Emerg Med* 1998; 32: 518-519.
31. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. *Intravenous Amiodarone Multicenter Trial Group. J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 67-75.
32. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, et al. Lidocaine in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it improve survival? *Resuscitation* 1997; 33: 199-205.
33. Weaver WD, Fahrenbruch CE, Johnson DD, et al. Effect of epinephrine and lidocaine therapy on outcome after cardiac arrest

- due to ventricular fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 2027-2034.
34. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988; 77: 392-397.
35. Manz M, Pfeiffer D, Jung W, et al. Intravenous treatment with magnesium in recurrent persistent ventricular tachycardia. *New Trends in Arrhythmias* 1991; 7: 437-442.
36. Brown DC, Lewis AJ, Criley JM. Asystole and its treatment: the possible role of the parasympathetic nervous system in cardiac arrest. *JACEP* 1979; 8: 448-452.
37. Stueven HA, Tonsfeldt DJ, Thompson BM, et al. Atropine in asystole: human studies. *Ann Emerg Med* 1984; 13: 815-817.
38. Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004; 351: 647-656.
39. Stiell IG, Wells GA, Hebert PC, et al. Association of drug therapy with survival in cardiac arrest: limited role of advanced cardiac life support drugs. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 264-273.
40. Engdahl J, Bång A, Lindqvist J, et al. Can we define patients with no and those with some chance of survival when found in asystole out of hospital? *Am J Cardiol* 2000; 86: 610-614.
41. Dumot JA, Burval DJ, Sprung J, et al. Outcome of adult cardiopulmonary resuscitations at a tertiary referral centre including results of "limited" resuscitations. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1751-1758.
42. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1986; 315: 153-156.
43. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008; 359: 2651-2662.
44. Soar J, Foster J, Breitenkreutz R. Fluid infusion during CPR and after ROSC-is it safe? *Resuscitation* 2009; 80: 1221-1222.
45. Ditchey RV, Lindenfeld J. Potential adverse effects of volume loading on perfusion of vital organs during closed-chest resuscitation. *Circulation* 1984; 69: 181-189.
46. Voorhees WD, Ralston SH, Kougias C, Schmitz PM. Fluid loading with whole blood or Ringer's lactate solution during CPR in dogs. *Resuscitation* 1987; 15: 113-123.
47. Pasupuleti S, Deshmukh A, Nair CK. Can responsiveness to fluids in the early postcardiac arrest period be identified and would it predict improved survival? *Crit Care Med* 2011; 39: 2010-2012.