

Utilidad de la vasopresina en la resucitación cardiopulmonar

A. ZABALEGUI, M. ARROYO, F. CALLEJO, M. MARTÍNEZ-BARRIOS, M.J. LÓPEZ-PUEYO Y A.J. MONTÓN

Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario General Yagüe. Burgos. España.

Muchos son los vasopresores estudiados en resucitación cardiopulmonar (RCP) para aumentar la presión de perfusión cerebral y coronaria. A pesar de que existe controversia sobre la utilidad de la adrenalina, ésta es la que históricamente se ha utilizado, sobre todo tras la comprobación de que otros agentes como la noradrenalina, metoxamina o fenilefrina no han demostrado ser más efectivos. Actualmente, debido a los buenos resultados experimentales, se está valorando la utilidad de la vasopresina (ADH) en la RCP. Sin embargo existe poca (sólo tres estudios) y controvertida evidencia basada en ensayos clínicos aleatorizados (adrenalina o ADH) en seres humanos. Una vez revisados éstos, se puede concluir lo siguiente:

Los resultados de los tres estudios aleatorizados en seres humanos obtienen resultados distintos respecto a la utilidad de la ADH en la parada cardiorrespiratoria (PCR) secundaria a fibrilación ventricular, disociación electromecánica o asistolia.

Son necesarios más estudios prospectivos para conocer el papel de la ADH en la PCR prolongada y en la asistolia, que tal vez sean los subgrupos que más se puedan beneficiar de este fármaco.

La repercusión neurológica de un fármaco en el contexto de la PCR debe evaluarse antes de su inclusión en las guías de la RCP.

PALABRAS CLAVE: *vasopresina, resucitación cardiopulmonar, vasopresores.*

UTILITY OF VASOPRESSIN IN CARDIOPULMONARY RESUSCITATION

Many vasopressants have been studied in cardiopulmonary resuscitation (CPR) to increase cerebral and coronary perfusion. Although there is a debate on the utility of epinephrine, this is the one that has been used historically, above all after verifying that other agents such as norepinephrine, metoxamine or phenylephrine, have not been shown to be more effective. Currently, due to the good experimental results, the use of vasopressin (ADH) in CPR is being evaluated. However there is little (only three studies) and debated evidence based on randomized clinical trials (norepinephrine or ADH) in humans. Once these are reviewed, it can be concluded:

The results of the three randomized studies in humans obtain different results regarding the utility of ADH in cardiorespiratory arrest (CRA) secondary to ventricular fibrillation, electro-mechanical dissociation or asystole.

More prospective studies are needed to know the role of ADH in prolonged CRA and in asystole, that may be the subgroups that can benefit the most from this drug.

The neurological repercussion of a drug in the context of CRA should be evaluated before its inclusion in the CPR guides.

KEY WORDS: *vasopressin, cardiopulmonary resuscitation, vasopressants.*

INTRODUCCIÓN

La resucitación cardiopulmonar (RCP) se define como el conjunto de maniobras encaminadas a re-

Correspondencia: A. Zabalegui Pérez.
Servicio de Medicina Intensiva.
Complejo Hospitalario General Yagüe.
Avda. del Cid, 96.
09005 Burgos. España.
Correo electrónico: azaba@hgy.es.

Manuscrito aceptado el 14-XI-2005.

vertir el estado de parada cardiorespiratoria (PCR), sustituyendo primero, para intentar restaurar después, la respiración y la circulación espontánea, con el objetivo fundamental de recuperar las funciones cerebrales completas. Para la consecución de dichos objetivos será preciso reestablecer la perfusión de órganos vitales (cerebral y coronaria); en este sentido se han valorado diversos agentes vasopresores que son el motivo de esta revisión, con especial énfasis en la vasopresina.

VASOPRESORES ESTUDIADOS EN LA RESUCITACIÓN CARDIOPULMONAR

Adrenalina

Por su efecto alfa adrenérgico que produce vasoconstricción periférica, mejora la perfusión de los órganos vitales. En la actualidad es el vasopresor de elección y el empleado históricamente¹⁻³. Sin embargo, su eficacia no ha sido probada en estudios aleatorizados (adrenalina o placebo) ya que es imposible, por los evidentes problemas éticos derivados, realizar este tipo de ensayos clínicos en el contexto de una PCR. Por lo tanto la adrenalina, como tratamiento de la parada cardíaca, presenta un nivel de evidencia científica indeterminado. Además son conocidos sus efectos potencialmente lesivos en el sistema cardíaco, motivados por su acción inotrópica y cronotrópica positiva (derivado de su acción alfa-1 y beta adrenérgica) y que consisten fundamentalmente en un aumento del consumo de oxígeno en un corazón muy mal profundido, arritmias ventriculares, alteración de la relación ventilación/perfusión, disfunción miocárdica post-RCP y fallo cardíaco²⁻⁹. Estos aspectos, unidos al nivel indeterminado de evidencia científica, han motivado que se investiguen agentes alternativos con características hemodinámicas favorables que mantengan el tono vascular y el flujo durante la PCR.

Agentes presores alternativos

Noradrenalina

En la actualidad, no existen datos que soporten la idea de que la noradrenalina sea superior a la adrenalina durante una RCP, por lo que no existe ninguna razón para preferirla a la adrenalina¹⁰⁻¹².

Alfa-1-adrenérgicos selectivos: metoxamina, fenilefrina

En la PCR de corta duración, los agentes alfa-1 selectivos son equivalentes a la adrenalina; sin embargo en las PCR prolongadas los resultados son peores, ya que la ausencia de acción sobre los receptores alfa-2 localizados sobre todo en la íntima de los vasos, limitan el efecto vasoconstrictor de éstos en casos de bajo flujo circulatorio e hipoxia. Por lo tanto, no son más efectivos que la adrenalina^{13,14}.

Combinación experimental de distintos fármacos para conseguir efectos vasopresores específicos

1. Efecto vasopresor alfa-2 selectivo conseguido mediante el bloqueo simultáneo de las acciones alfa-1 y beta-adrenérgicas de la adrenalina por administración previa de prazosina y propranolol. Esta orientación terapéutica se ha utilizado con la idea de prevenir los efectos deletéreos cardíacos descritos de la adrenalina, obteniéndose buenos resultados como: disminución de las arritmias, daño miocárdico, disfunción miocárdica y mejoría del pronóstico neurológico^{15,16}.

2. Bloqueo del efecto beta-1 de la adrenalina mediante bloqueadores beta-1 de vida media corta como el esmolol; de forma experimental se ha observado una minimización del empeoramiento de la contractilidad miocárdica postresucitación y una prolongación de la supervivencia post-RCP¹⁷.

3. Fenilefrina asociada a un bloqueador beta no selectivo (propranolol); en estudios experimentales se ha observado una reducción del grado de disfunción miocárdica durante la PCR mejorando el balance entre aporte y consumo de oxígeno^{14,18,19}.

Lógicamente, los resultados en la RCP de estas tres combinaciones de fármacos, por corresponderse con estudios experimentales, impiden su aplicación en seres humanos. Es decir, presentan las limitaciones propias de realizarse en animales sanos, anestesiados (condiciones clínicas muy distintas a una PCR) y además se encuentran influidos por la administración de un pre-tratamiento 15 minutos antes de inducir la fibrilación ventricular (FV) con posibles efectos preventivos independientes^{15,16}.

Vasoconstrictores no selectivos

Vasopresina

Debido a sus cualidades vasoconstrictoras y a la constatación de la gran liberación de vasopresina (ADH) inmediatamente después de una PCR (sobre todo en los pacientes supervivientes de la misma)^{20,21}, surgió el interés por este fármaco como posible alternativa a la adrenalina en la RCP. Sus resultados experimentales y en el contexto de la RCP son prometedores²²⁻³⁰ ya que, en general, han mostrado una mejor perfusión de órganos vitales y una mayor tasa de recuperación de circulación espontánea con la administración de ADH que con la administración de adrenalina. Así mismo, experimentalmente no se han demostrado los teóricos efectos adversos derivados del aumento mantenido de la poscarga, provocados por su vida media larga (17-35 minutos) y que producirían un aumento del trabajo miocárdico en un corazón aturrido post-RCP³¹⁻³⁶. No obstante, existe poca y controvertida evidencia basada en ensayos clínicos en seres humanos^{9,37,38}.

VASOPRESINA

Se trata de un polipéptido de 9 aminoácidos que se sintetiza como una prohormona en las neuronas

magnocelulares de los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, junto con su proteína de transporte o neurofisiina específica.

Una vez secretada en sangre, su vida media es de 10-35 minutos, siendo rápidamente metabolizada por el hígado y los riñones mediante vasopresinasas. Los niveles normales en sangre son menores de 4 pg/ml y los niveles que se precisan para conseguir el máximo aumento de osmolalidad urinaria se elevan a más de 20 pg/ml.

La regulación de su secreción se encuentra determinada por el estado osmótico (mediante receptores periféricos, cerebrales y magnocelulares) y no osmótico, dependiente de la volemia (receptores auriculares y baro-receptores en arco aórtico y seno carotídeo) y de factores neuronales y farmacológicos (como dolor, emociones, ansiedad, frío, hipoxia, nicotina, alcohol, cafeína, etc.).

La actividad de la ADH se encuentra modulada por 4 receptores:

1. V1R o V1_a: receptores que utilizan inositol trifosfato como segundo mensajero y que se encuentran fundamentalmente en el músculo liso vascular.

2. V3R o V1_b: utilizan adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) como segundo mensajero, se encuentran en la glándula pituitaria, actúan como neurotransmisores y estimulan la secreción de adrenocorticotropina (ACTH).

3. V2R: la señal intracelular es a través del AMPC y se encuentran en riñones y endotelio.

4. OTR: se sitúan en el útero, glándula mamaria y endotelio.

Las funciones de la ADH se pueden resumir en:

1. Vasoconstricción: vía de activación V1R en el músculo liso vascular. Se trata de un efecto dosis dependiente. Actúa en todos los vasos, aunque posiblemente presente mayor efecto en la circulación de la piel, músculo esquelético, grasa y páncreas; ejerciendo menor vasoconstricción en la circulación coronaria, mesentérica y cerebral. Hasta hace pocos años dicho efecto vasoconstrictor se ha aprovechado como terapia asociada en el control del sangrado de varices esofágicas.

2. Vasodilatador: a diferencia del efecto vasoconstrictor que es dosis dependiente, este efecto aparece a bajas concentraciones. Probablemente por activación de OTR y V2R vía de estimulación del óxido nítrico en células endoteliales. También existe diferente capacidad de vasodilatación en las diferentes arterias, actuando preferentemente en la circulación coronaria, cerebral (el polígono de Willis es más sensible a los efectos vasodilatadores de la ADH que otras arterias intra y extra craneales) y pulmonar.

3. Regulación de la osmolaridad y de la volemia mediante activación V2R en túbulos contorneados distales y colectores.

4. Hemostática: a través de la activación de V1R endotelial, libera el factor VIII de la coagulación y el factor de Von Willebrand.

5. Efectos centrales (V3R o V1_b): ejerce una función secretagoga de ACTH y termorreguladora.

6. Aumenta las contracciones uterinas por estimulación de los OTR.

Estudios experimentales

Existen múltiples y prometedores estudios sobre la utilización de la ADH en la resucitación de animales (en particular con cerdos) en parada cardíaca experimental. Los resultados de los mismos^{22,24-30} podemos resumirlos en:

1. Modelos de cerdos adultos con FV o disociación electromecánica (DEM) post-desfibrilación; la ADH fue mejor que la adrenalina en cuanto al aumento del flujo en los órganos vitales, aporte de oxígeno cerebral, recuperación de la circulación espontánea y neurológica.

2. Modelos de cerdos adultos con parada cardíaca secundaria a asfixia y pediátricos con FV; la combinación de adrenalina y ADH fue lo más efectivo.

3. Modelos de cerdos pediátricos con parada producida por asfixia; la adrenalina fue superior a la ADH.

Estos resultados sugieren que tanto la edad como el mecanismo de la disritmia influyen en la eficacia de los vasopresores. También el aumento del cortisol (secundario a la liberación de ACTH inducido por la ADH) puede ser un factor que influya en la mayor recuperación de los animales que recibieron ADH³⁹. Sin embargo, estas teorías son difíciles de extrapolar a los seres humanos, ya que además de las diferencias obvias entre especies, el péptido endógeno en cerdos es lisina vasopresina (no arginina vasopresina como en los seres humanos) y la diferencia terapéutica entre estas dos moléculas no es conocida, y por otro lado los estudios experimentales son típicamente realizados en animales sanos anestesiados y el efecto de los anestésicos en la respuesta normal de la PCR y de los vasopresores no es conocida.

Estudios en seres humanos

La primera comunicación del empleo de ADH en la RCP en seres humanos fue en 1996⁴⁰ y surgió tras el conocimiento de sus cualidades vasoconstrictoras y tras la evidencia de que los niveles de ADH en plasma eran mayores en pacientes que sobrevivían a una PCR que en aquellos que no se recuperaban²¹. Estos y otros hallazgos condujeron a la realización de diversos estudios aleatorizados en seres humanos que comparaban adrenalina y ADH, así como una revisión sistemática posterior. En orden cronológico son:

Pacientes con parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria secundaria a fibrilación ventricular

En el estudio de Lindner et al³⁷, se analizaron 40 pacientes y se estudió la supervivencia al ingreso

hospitalario, a las 24 horas de la PCR y al alta hospitalaria, así como el estado neurológico (*Glasgow Coma Score*) al alta hospitalaria según se empleara uno u otro fármaco. En este estudio se observó un aumento de la supervivencia en las primeras 24 horas (no al ingreso hospitalario, ni al alta hospitalaria, ni en la recuperación neurológica) en aquellos pacientes en los que se había empleado ADH, respecto a aquellos en los que se utilizó adrenalina, concluyendo que eran necesarios estudios con un mayor número de casos que valoraran la ADH en el tratamiento de la PCR. No obstante, a pesar del tamaño de la muestra y de los dudosos resultados positivos de la ADH, estos primeros resultados positivos motivaron la inclusión de la ADH en las guías internacionales de la *American Heart Association* (AHA) junto con el *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR). Estas guías consideran la ADH como una indicación clase IIb (aceptable, segura y posiblemente útil) en la FV y en la taquicardia ventricular sin pulso refractaria a tres desfibrilaciones, siendo clase indeterminada en la asistolia y en la DEM y se mantiene a la adrenalina como clase indeterminada en los tres supuestos (asistolia, DEM y FV).

Las guías del *European Resuscitation Council* (ERC) publicadas meses después, que son las que siguen nuestro Plan Nacional de RCP de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), acordó no hacer modificaciones en las recomendaciones previas y sigue recomendando sólo adrenalina como medicación vasopresora en la parada cardíaca hasta que no exista una mayor evidencia científica de la utilidad de la ADH en la RCP⁴¹.

Pacientes con parada cardiorrespiratoria intrahospitalaria

En el trabajo de Stiell et al³⁸, se estudiaron 200 pacientes sin observarse diferencias significativas ni en la supervivencia en la primera hora, ni al alta hospitalaria, ni en la función neurológica, según se empleara uno u otro fármaco. La conclusión fue que en pacientes con PCR intrahospitalarias (enfermos con tiempos de actuación más cortos y con mayor tasa de paradas cardíacas presenciadas que en las PCR extrahospitalarias) la ADH no aportaba beneficio respecto a la adrenalina, mostrando su desacuerdo con las guías de la AHA.

Pacientes con parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria

En el estudio de Wenzel et al⁹, se valoraron 1.219 pacientes en PCR. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (adrenalina o ADH) respecto al objetivo primario (supervivencia al ingreso hospitalario), al objetivo secundario (supervivencia al alta hospitalaria), ni en la recuperación de la circulación espontánea ni de la

función neurológica. En el análisis de subgrupos *a posteriori* se observaron diferencias en el objetivo primario y secundario a favor de la ADH en el subgrupo de asistolia, no en el de la FV ni en el de la DEM, contradiciendo los hallazgos de Stiell et al³⁸ y de Lindner et al³⁷. Así mismo en la PCR refractaria (no recuperación de la circulación espontánea tras dos dosis de ADH o adrenalina separadas durante tres minutos; en estos casos se administraban dosis posteriores de adrenalina a discreción del reanimador) la ADH más adrenalina obtuvo más supervivencia al ingreso hospitalario y al alta hospitalaria que si sólo se utilizaba adrenalina.

La principal crítica a este estudio es que estos resultados obtenidos en PCR secundaria a asistolia y en PCR refractaria están basados en análisis de subgrupos en los que no se habían realizado hipótesis *a priori*, y por lo tanto la potencia del estudio no había sido diseñada para poder diferenciar entre subgrupos. Además, en la comparación del objetivo secundario (supervivencia hospitalaria) del subgrupo de la asistolia, el escaso número de supervivientes hospitalarios (12 en el grupo tratado con ADH y 4 en el que recibió adrenalina), añadido al valor inexpressivo de la «p» (0,04) y sobre todo a que el intervalo de confianza incluía la unidad, sugirieron que estas diferencias podían deberse al azar. Es decir, además de contradecir los resultados de los trabajos de Lindner³⁷ y Stiell³⁸, es un estudio con unas conclusiones basadas en defectos estadísticos importantes. Por lo tanto, existen motivos suficientes para rebatir las conclusiones de dicho estudio y de otros trabajos que animan a incorporar la utilización de la ADH a los protocolos de RCP de forma inmediata⁴².

Otra crítica añadida a la ADH derivaba de su posible efecto negativo en el pronóstico cerebral. Esta posibilidad surgió de la observación de que presentaban secuelas neurológicas graves o coma vegetativo el 52% de los pacientes dados de alta hospitalaria tratados con ADH en comparación con el 39% de los supervivientes hospitalarios tratados con adrenalina. También se constató esta mala evolución neurológica en 10 de los 20 supervivientes del subgrupo de PCR refractaria que recibía ADH más adrenalina contra uno de los 5 supervivientes que sólo habían recibido adrenalina. La explicación a dicha observación es posible que no se deba a la acción de la ADH en el cerebro, sino que al tratarse de pacientes con PCR refractaria (y por lo tanto con más tiempo de hipoxia cerebral) la asociación tardía de la adrenalina a la ADH (cuya acción todavía persistía por su vida media larga) produjera la recuperación del pulso en pacientes que ya tenían una lesión cerebral por el tiempo de ausencia de perfusión cerebral; es decir que el estado neurológico en este subgrupo fuera peor que en la cohorte. Ante esta posible explicación, surge la hipótesis de si la combinación de ADH y adrenalina administrada precozmente sería más beneficiosa en la RCP que un protocolo estándar de sólo adrenalina, para lo cual ya está en curso un nuevo estudio aleatorizado en seres humanos (Gueugniaud et al en Francia). Por otro lado, el gru-

po de Wenzel et al⁹ atribuye la aparente acción yatrógena de la ADH a nivel neurológico en los supervivientes al alta hospitalaria de una PCR refractaria, a que en 5 de los 10 pacientes con secuelas neurológicas graves tratadas con ADH más adrenalina su arritmia inicial era asistolia y DEM, mientras que el subgrupo que sólo recibía adrenalina ninguna de las PCR refractarias secundarias a asistolia o DEM presentó mala evolución neurológica, simplemente porque no sobrevivieron.

Las diferencias y contradicciones entre estos tres estudios prospectivos y aleatorizados pueden deberse a tres causas. Primero, el grupo de Stiell³⁸ evaluó pacientes intrahospitalarios, por lo que existía menos tiempo hasta la primera intervención (adrenalina o ADH) y mayor tasa de paradas cardíacas presenciadas que en el trabajo de Lindner³⁷ (con PCR extrahospitalarias y RCP sensiblemente más prolongadas). Tal vez estas características sean factores significativos que expliquen la ausencia de resultados favorables de la ADH respecto a la adrenalina en las PCR intrahospitalarias, reflejando que la ADH tal vez sea más efectiva en PCR prolongadas. Segundo, la variabilidad de la población estudiada. Los estudios de Stiell³⁸ y Wenzel⁹ incluyeron pacientes con múltiples comorbilidades y diversas arritmias iniciales, a diferencia del estudio del grupo de Lindner³⁷. Tercero, en el estudio de Wenzel⁹ se administraron dos dosis de 40 unidades internacionales de ADH intravenosas, mientras que en los otros dos estudios^{37,38} sólo se administró una dosis.

Revisión sistemática de Aung et al⁴³

Estos autores realizaron una revisión sistemática de 5 estudios aleatorizados y metaanálisis en los tres^{9,37,38} estudios que se analizan en esta revisión, no constatándose diferencias estadísticamente significativas entre ADH y adrenalina respecto al retorno de la circulación espontánea, muerte pre-ingreso hospitalario, muerte a las 24 horas, muerte al alta hospitalaria, ni en la combinación de número de muertes y afectación neurológica en los supervivientes. Tampoco en el análisis de los subgrupos (basados en el ritmo cardíaco inicial: asistolia, DEM o FV) se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ADH y adrenalina. Las conclusiones de dicha revisión sistemática y metaanálisis son que no existen ventajas de la ADH sobre la adrenalina en el tratamiento de la parada cardíaca y que las guías de soporte vital no deberían recomendar la ADH en sus protocolos, hasta que no se dispongan de más datos en seres humanos sobre la superioridad de la ADH respecto a la adrenalina.

Otros estudios, como el ensayo clínico doble ciego de Pittsburg⁴⁴ que está en marcha, también pueden dar luz sobre la superioridad o no de la ADH sobre la adrenalina en la RCP.

Respecto a la utilización de ADH en la RCP pediátrica, actualmente los únicos datos en seres humanos se limitan a una serie de casos de 4 pacientes⁴⁵.

Ante esta situación de controversia actual, la AHA y el ILCOR se han comprometido a una revisión basada en la evidencia de la literatura en RCP, la cual culminará en la conferencia de consenso internacional.

CONCLUSIONES

1. Los resultados obtenidos en los últimos estudios aleatorizados en seres humanos no confirman los beneficios de la ADH en la FV, comunicados por un pequeño estudio previo y que fue la base de la inclusión de la ADH en las más recientes guías de soporte vital avanzado.

2. Actualmente no existe evidencia de que el papel de la ADH sea diferente al de la adrenalina en el tratamiento de la PCR intra o extra-hospitalaria secundaria a FV o DEM. En PCR prolongadas o secundarias a asistolia son necesarios más estudios prospectivos antes de poder formular conclusiones.

3. La repercusión neurológica de los fármacos en el contexto de la RCP es de gran trascendencia clínica y debe valorarse antes de cualquier modificación en las recomendaciones de la RCP.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Latorre F, Robertson NC, Chamberlain D, Baskett P. Recomendaciones 2000 del European Resuscitation Council sobre soporte vital avanzado en adultos. *Med Intensiva*. 2001;25:354-64.
2. Huang L, Tang W. Vasopressor agents: old and new components. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:183-7.
3. Hatlestad D. Vasopressin: improving resuscitation? *Emerg Med Serv*. 2004;33:85-9.
4. Landzberg JS, Parker JD, Gauthier DF, Colucci WS. Effects of myocardial alpha-1 adrenergic receptor stimulation and blockade on contractility in humans. *Circulation*. 1991;84:1608-14.
5. Woodhouse SP, Cox S, Boyd P, Case C, Weber M. High-dose and standard dose adrenaline do not alter survival compared with placebo in cardiac arrest. *Resuscitation*. 1995;30:243-9.
6. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation*. 1995;92:3089-93.
7. Tang W, Weil MH, Gazmuri RJ, Sun S, Duggal C, Bisera J. Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during cardio-pulmonary resuscitation. *Circulation*. 1991;84:2101-7.
8. Paradis A, Wenzel V, Southall J. Pressor drugs in the treatment of cardiac arrest. *Cardiol Clin*. 2002;20:61-78.
9. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH, for the European Resuscitation Council Vasopressor during Cardiopulmonary Resuscitation Study Group. A comparison of vasopressin an epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2004;350:105-13.
10. Latorre FJ, Fernández MA, Fonseca F. Tratamiento farmacológico y vías de administración. En: Ruano M, Tormo C, editores. *Manual de Soporte Vital Avanzado*. 3th ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 81-96.
11. Callahan M, Madsen CD, Barton CW, Saunders CE, Pointer J. A randomised clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA*. 1992;268:2667-72.

12. Paraskos JA. Cardiopulmonary resuscitation. En: Rippe JM, Irwin RS, Fink M, Cerra F, editors. *Intensive Care Medicine*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1996. p. 307-37.
13. Brown CG, Taylor RB, Wennman HA, Luu T, Ashton J, Hamlin RL. Myocardial oxygen delivery/consumption during cardiopulmonary resuscitation: a comparison of epinephrine and phenylephrine. *Ann Emerg Med*. 1988;17:302-8.
14. Ditchey RV, Slinker BK. Phenylephrine plus propranolol improves the balance between myocardial oxygen supply and demand during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Am Heart J*. 1994;127:324-30.
15. Pellis T, Weil MH, Tang W, Sun S, Xie J, Song L, et al. Evidence favoring the use of an alfa-2-selective vasopressor agent for cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2003;108:2716-21.
16. Sun SJ, Weil MH, Tang W, Kamohara T, Klouche K. Alpha-methylnorepinephrine, a selective alpha 2-adrenergic agonist for cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:951-6.
17. Cammarata G, Weil MH, Sun S, Tang W, Wang J, Huang L. Beta 1-adrenergic blockade during cardiopulmonary resuscitation improves survival. *Crit Care Med*. 2004;32 Supl9:S440-3.
18. Huang L, Weil MH, Cammarata G, Sun S, Tang W. Non selective beta-blocking agent improves the outcome of cardiopulmonary resuscitation in a rat model. *Crit Care Med*. 2004;32 Supl 9:S378-80.
19. Ditchey RV, Pérez RA, Slinker BK. Beta-adrenergic blockade reduces myocardial injury during experimental cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:804-12.
20. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology*. 1992;77:662-8.
21. Lindner KH, Haak T, Leller A, Bothner U, Lurie KG. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart*. 1996;75:145-50.
22. 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;91:215-21.
23. 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;77:427-35.
24. 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;30:957-62.
25. 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 Supl 4:S157-61.
26. 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;104:1651-6.
27. 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.
28. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke*. 1996;27:1241-8.
29. 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;28:3777-83.
30. Voelckel W, Lurie KG, McKnite S. Effects of epinephrine and vasopressin in a pediatric porcine model of ventricular fibrillation. *Crit Care Med*. 2000;28:A68.
31. Kern KB, Heidenreich JH, Higdon TA, Berg RA, Hilwig RW, Sanders AB, et al. Effect of vasopressin on postresuscitation ventricular function: unknown consequences of the recent Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Crit Care Med*. 2004;32 Supl 9:S393-7.
32. Tang W, Weil MH, Sun S, Gazmuri RJ, Bisera J. Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation. *Crit Care Med*. 1993;21:1046-50.
33. Gazmuri RJ, Weil MH, Bisera J, Tang W, Fukui M, Mackee D. Myocardial dysfunction after successful resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 1996;24:992-1000.
34. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:232-40.
35. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Rhee KH, Sanders AB, Otto CW, et al. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction: treatment with dobutamine. *Circulation*. 1997;95:2610-3.
36. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2110-6.
37. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet*. 1997;349:535-7.
38. 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;358:105-9.
39. Kornberger E, Prengel AW, Krismer A, Schwarz B, Wenzel V, Lindner KH, et al. Vasopressin-mediated adrenocorticotropic release increases plasma cortisol concentrations during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2000;28:3517-21.
40. Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A, Strohmenger H, Lindner IM, Lurie KG. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med*. 1996;124:1061-4.
41. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 6: advanced cardiovascular life support: section 6: pharmacology II: agents to optimize cardiac output and blood pressure. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2000;102 Supl 8:129-35.
42. McIntyre KM. Vasopressin in asystolic cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;350:179-81.
43. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:17-24.
44. University of Pittsburgh Medical Center (página inicio en internet): Pittsburgh: School of the Health Sciences; 2005. Vasopressin in Cardiac Arrest Research Project. Disponible en: http://newsbureau.upmc.com/PDF/Vasopressin_04.pdf.
45. Mann K, Berg RA, Nadkarni V. Beneficial effects of vasopressin in prolonged pediatric cardiac arrest: a case series. *Resuscitation*. 2002;52:149-56.