



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Revisión

Síndrome posparo cardiaco



José Ricardo Navarro-Vargas^{a,*} y José Luis Díaz^b

^a Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Profesor Asistente, Departamento de Anestesia y Cuidado Crítico, Clínica Mayo, Jacksonville, Florida, Estados Unidos de América

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de julio de 2013

Aceptado el 20 de enero de 2014

On-line el 5 de marzo de 2014

Palabras clave:

Paro cardiaco

Resucitación cardiopulmonar

Intervención coronaria percutánea

Hipotermia inducida

Circulación sanguínea

R E S U M E N

Antecedentes: La reanimación en el paro cardiaco con isquemia global logra restablecer la circulación espontánea en algunos pacientes; sin embargo, la sobrevida depende de muchos factores que explican el síndrome posparo cardiaco. El entendimiento y el control de estos factores durante la última década han logrado mejorar el pronóstico en un subgrupo de pacientes.

Objetivo: Describir la fisiopatología y el manejo actual del síndrome posparo cardiaco.

Metodología: Revisión narrativa de la literatura a través de las bases electrónicas de Medline vía PubMed y Ensayos Clínicos usando los términos MeSH *Cardiac arrest - Cardiopulmonary Resuscitation* y (el término no MeSH) *Post cardiac arrest syndrome*.

Resultados: Los estudios clínicos han establecido una serie de protocolos y guías de manejo basadas en objetivos terapéuticos con tasas de sobrevida que superan el 50% de las víctimas de paro cardiaco.

Conclusiones: Actualmente el manejo de este síndrome ha fortalecido el último eslabón de la cadena de supervivencia al estandarizar la evaluación y la selección de víctimas de paro cardiaco con un protocolo de hipotermia terapéutica e intervención coronaria percutánea precoz.

© 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Post cardiac arrest syndrome

A B S T R A C T

Background: Resuscitation from cardiac arrest with global ischemia restores spontaneous circulation in some patients; however, survival depends on many factors associated with post cardiac arrest syndrome. During the last ten years, the understanding and control of these factors have improved the prognosis in a subgroup of patients.

Objective: To describe the pathophysiology and current management of the post cardiac arrest syndrome (PCAS).

Methodology: Narrative review of the literature using Medline via PubMed and Clinical Trials, using the terms MeSH *cardiac arrest - Cardiopulmonary Resuscitation* and (no term MeSH) *Post cardiac arrest syndrome*.

Keywords:

Heart arrest

Cardiopulmonary resuscitation

Percutaneous coronary intervention

Hypothermia, induced

Blood Circulation

* Autor para correspondencia: Universidad Nacional de Colombia, Calle 42 22 29, Bogotá, D.C. 0571 Colombia.

Correo electrónico: jnavarrovargas@hotmail.com (J.R. Navarro-Vargas).

Results: Clinical trials have established a set of management protocols and guidelines based on therapeutic objectives with survival rates exceeding 50% of the cardiac arrest victims.

Conclusions: The management of this syndrome has actually strengthened the last link in the survival chain by standardizing the evaluation and selection of cardiac arrest victims via a therapeutic hypothermia protocol and early percutaneous coronary intervention.

© 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El fisiopatólogo ruso Vladimir Negovsky en el año 1972 describió este incidente como «una enfermedad postresucitación»¹. Sin embargo, como se trata de una serie de eventos no controlados, el Comité Internacional de Enlace sobre Resucitación (ILCOR) adoptó el término «síndrome posparo cardiaco»².

La tasa de incidencia por todas las causas cardiacas es de 460.000 muertes/año^{3,4}. Los estudios prospectivos refieren 350.000 muertes/año relacionadas con la enfermedad coronaria, es decir, de 1 a 2/1.000 personas de la población americana⁵. Hay reportes de sobrevida de pacientes con paro cardiaco extrahospitalario al ingreso al hospital de 23,8%, y del 7,6% a la salida del hospital⁶.

La muerte biológica depende del mecanismo del paro cardiaco, de la enfermedad de base y del retraso en el inicio de las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP). El mal pronóstico neurológico después de 4 a 6 min del paro sin atención es irreversible⁷; la reanimación, por ello, debe ser una misión permanente⁸.

Cuando el mecanismo del paro es una asistolia o una actividad eléctrica sin pulso (AESP), la progresión a daño neurológico es más rápida y conlleva un peor pronóstico⁷.

La hipotermia terapéutica leve (32-34 °C) es el patrón de oro en el cuidado posparo⁹.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura a través de las bases electrónicas de Medline vía PubMed y Ensayos Clínicos usando los términos MeSH *Cardiac arrest - Cardiopulmonary resuscitation* y el término no MeSH *Post cardiac arrest syndrome*.

Evolución clínica

Después de que la víctima recupera la circulación cardiaca espontánea, se presenta una cascada de eventos cuya característica fundamental son la lesión cerebral anóxica, la disfunción miocárdica posparo cardiaco, la respuesta sistémica «isquemia/reperfusión» y la patología propia de la causa desencadenante del paro cardiaco. La evolución del cuadro clínico va a depender de condiciones clínicas como las comorbilidades de la víctima, la duración de la lesión isquémica y la causa que precipitó el paro cardiaco¹⁰.

Fisiopatología

Durante el paro cardiaco se establece una deuda de oxígeno y una producción de acidosis generalizada. Si la víctima es reanimada mediante las maniobras de RCP/desfibrilación y recupera la circulación espontánea, se presenta el cuadro de síndrome posparo cardiaco (S-PPC), que se caracteriza por una

respuesta inflamatoria sistémica protagonizada por el sistema inmunológico y la coagulación¹¹. El daño celular parece recaer en la actividad de la enzima calpaína y la peroxidación que producen los radicales libres de oxígeno, cuya aparición se inicia en la fase de isquemia global y se perpetúa durante la reperfusión¹².

La principal causa de paro cardiaco extrahospitalario en el adulto es el infarto agudo de miocardio¹³. En el paciente hospitalizado hay muchas otras patologías que conllevan a fallo multisistémico y, consecuentemente, al paro cardiaco¹³.

Tratamiento

De acuerdo con el documento del ILCOR^{2,10}, la clasificación del S-PPC se acoge a criterios fisiológicos en 5 fases:

1. *Cuidado inmediato*: los primeros 20 min después de que el paciente recupera la circulación de manera espontánea.
2. *Fase precoz*: desde los 20 min a las 6-12 h, cuando es necesario instaurar las medidas protectoras y terapéuticas críticas para obtener un resultado exitoso.
3. *Fase intermedia*: desde las 6-12 h hasta las 72 h; requiere una vigilancia estrecha y un tratamiento en la UCI de acuerdo con objetivos terapéuticos.
4. *Fase de recuperación*: comprende el estado de la víctima a partir de las 72 h, cuando ya hay un pronóstico más definido y un resultado más predecible.
5. *Fase de rehabilitación*: destinada a la recuperación plena de la vitalidad. En las fases 1 y 2 se deben corregir las anomalías electrolíticas, proporcionar soporte inotrópico y optimizar la oxigenación¹⁴.

Terapia dirigida por metas

Soporte ventilatorio

1. *Normocapnia* (PaCO₂ entre 40-45 mmHg). Sin embargo, debe saber interpretarse la gasometría arterial en pacientes que están recibiendo hipotermia terapéutica. Cuando el paciente alcanza a tener una temperatura corporal central cerca de 33 °C, la PaCO₂ real puede ser hasta 7 mmHg inferior al valor reportado de la máquina de gases arteriales¹⁵. La hiperventilación se ha asociado a disminución de la perfusión coronaria y del retorno venoso, además de vasoconstricción cerebral¹⁶.
2. *Normoxia*. Ambas, hipoxia e hiperoxia (PaO₂ > 300 mmHg), pueden causar lesión neurológica secundaria. La utilización de la fracción inspirada de oxígeno que mantenga una saturación arterial de oxígeno entre el 95 y el 99% o una PaO₂ > 100 mmHg es considerada muy razonable¹⁷.

Sin embargo, otros autores no han obtenido los mismos resultados¹⁸.

Soprote hemodinámico

La perfusión sistémica y en especial la perfusión cerebral tienen implicaciones pronósticas. En pacientes víctimas de paro cardíaco hay pérdida de la autorregulación cerebral. Basado en estudios de tomografía con emisión de positrones, se sugiere mantener la presión arterial media entre 80 y 100 mmHg, porque es el rango en el cual hay acoplamiento entre la perfusión y la actividad metabólica cerebral¹⁹. Durante las primeras 48-72 h del paro cardíaco es frecuente el requerimiento de agentes vasopresores e inotrópicos. La utilización de la ecocardiografía transtorácica puede ayudar a dirigir esta meta. Se considera que no hay diferencia en cuanto al pronóstico clínico si se utiliza un agente vasopresor u otro (norepinefrina versus dopamina). El seguimiento de la saturación venosa mixta puede ayudar a la interpretación de intervenciones farmacológicas como la iniciación de inotrópicos²⁰.

La hipotermia ha demostrado ser enormes beneficios desde el año 2002^{21,22}, pero no en todos los países está estandarizada. Hay un estudio italiano realizado en las UCI que encontró una tasa de solo el 16% en utilización del protocolo de hipotermia terapéutica²³.

Esquema para el manejo con hipotermia²⁴

1. *Fase de inducción* (temperatura corporal entre 32 y 34 °C). Hay que iniciarla de manera precoz para prevenir la aparición de neuro-excitotoxicidad²⁵. Se ha demostrado que si la hipotermia se inicia luego de 6 h del retorno espontáneo de la circulación, se pierde su beneficio²⁶. Incluso el estudio *Pre-ROSC Intranasal Cooling Effectiveness (PRINCE)*²⁷ y el estudio de Nagao²⁸ encontraron que la hipotermia iniciada desde antes de que la víctima recupere su circulación cardíaca espontánea, durante la RCP, mejora los resultados neurológicos y protege al miocardio de la lesión por reperfusión. La duración de la hipotermia terapéutica no debe ser menor de 6 h y debe continuarse durante 12 a 24 h²⁹.

Algunos recomiendan iniciar una infusión rápida de solución salina a 4 °C para lograr estos objetivos³⁰. La tasa de disminución de la temperatura corporal es cercana a 1 °C en 15 min cuando se administra 1 l de solución salina fría. Este método se considera comparable o mejor que el de catéteres intravasculares³¹. La infusión de 30 ml/kg de solución salina a 4 °C disminuye la temperatura corporal a más de 2 °C/h^{30,32}. Uno de los efectos colaterales del enfriamiento es el escalofrío porque aumenta el consumo metabólico de oxígeno; para su prevención se recomienda la administración de sulfato de magnesio (5 g/5 h), sedación y analgesia de manera adecuada, y ocasionalmente administración de relajantes musculares^{13,24}. Un régimen de sedación intravenosa muy común consiste en la titulación con propofol (hasta 50 µg/kg/min) y fentanilo en infusión continua. La hipotermia entre 32 y 34 °C produce caída del gasto cardíaco (entre un 25 y un 40%) a expensas de la disminución de la frecuencia cardíaca. Las arritmias se presentan con temperaturas mucho más bajas de estos rangos, o por alteración en los electrolitos²⁴. Los factores más desestabilizantes de esta fase son la hipovolemia y

los trastornos electrolíticos (hipopotasemia e hipomagnesemia). El aumento de la diuresis produce un desequilibrio hidro-electrolítico, hemoconcentración y aumento de la viscosidad sanguínea³³.

2. *Fase de mantenimiento*. En la cual no deben producirse fluctuaciones de la temperatura conseguida más allá de 0,2 a 0,5 °C. Se debe tener mucha precaución con los requerimientos metabólicos del paciente, por cuanto están disminuidos hasta en un 50%, y vigilar el estado de coagulación, a pesar de que en diferentes estudios no se plantea un riesgo de sangrado significativo^{24,34}; la hipotermia prolonga la vida media de todos los medicamentos. La administración de relajantes musculares puede suprimir el escalofrío y de esta forma evitar aumentos en la temperatura corporal. Sin embargo, los relajantes musculares pueden enmascarar convulsiones (que ocurren en el 44% de los casos)³⁵. El abordaje terapéutico incluye el uso de múltiples anticonvulsivantes, como en el status epilepticus (ácido valproico, fenitoína, midazolam, fenobarbital y propofol), porque las convulsiones suelen ser refractarias³⁶.
3. *Fase de recalentamiento*. La premisa es recuperar la temperatura de manera lenta, a razón de 0,2 a 0,3 °C. Se recomienda iniciarla luego de 12 a 24 h de haber instaurado la hipotermia y llevarla hasta la normotermia^{13,24}. En esta fase suele observarse: hiperpotasemia, edema cerebral y convulsiones; igualmente, es prioritario descartar cualquier riesgo de infección, por cuanto uno de los efectos de la hipotermia es inhibir la respuesta inmune. El uso de antibióticos profilácticos solo está indicado en pacientes de alto riesgo o en hipotermia prolongada (más de 48 h)³⁷. El grado de coagulopatía es considerado leve cuando se compara con víctimas de paro cardíaco que son mantenidos en normotermia³⁸. Se ha descrito un aumento de infecciones asociadas a hipotermia terapéutica durante 24 h, aunque no se ha establecido una asociación con una mayor mortalidad^{35,39}. También se puede presentar bradicardia, prolongación del segmento QTc, hiperglucemia, diuresis con subsecuente hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia³⁹.

Protección con hipotermia

En la primera fase, cuando el paciente recupera la circulación espontánea, la hipotermia disminuye el consumo metabólico de oxígeno y de glucosa⁴⁰.

En la segunda fase, la hipotermia disminuye la aparición de los aminoácidos excitatorios, especialmente del glutamato, que son los responsables de la activación de la cascada citotóxica, formación de especies de oxígeno reactivo (ROS) y óxido nítrico.

En la tercera fase, la hipotermia preserva la integridad de las membranas celulares interfiriendo con la acción de la calpaína, y así previene que se produzca edema cerebral, muerte neuronal y lesión de la barrera hematoencefálica⁴¹⁻⁴³.

El beneficio de la hipotermia terapéutica ha sido muy bien explicado en un metaanálisis reciente. Los pacientes tratados con hipotermia terapéutica presentaron mejor función neurológica (RR: 1,55; IC 95%: 1,22-1,96) y tuvieron mayor probabilidad de sobrevivir al egreso hospitalario (RR: 1,35; IC 95%: 1,10-1,65) en comparación con los pacientes que no fueron tratados con hipotermia⁴⁴.

16. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122 18 Suppl 3: S768.
17. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2012;40:3135.
18. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, et al. Study of Oxygen in Critical Care (SOCC) Group. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15:R90.
19. Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruijm J, Zijlstra JG. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci*. 2003;210:23.
20. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM, et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2009;80:418.
21. Walters JH, Morley PT, Nolan JP. The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: A systematic review. *Resuscitation*. 2011;82:508-16.
22. Holtzer M, Cerchiari E, Martens P, Roine R, Sterz F, Eisenburger P, et al. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. The hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56.
23. Bianchin A, Pellizzato N, Martano L, Castioni CA. Therapeutic hypothermia in Intensive Care units: A national survey. *Minerva Anestesiologica*. 2009;75:357-62.
24. Schaller B, Graf R. Hypothermia and stroke: The pathophysiological background. *Pathophysiology*. 2003;10:7-35.
25. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: A prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1993;21:1348-58.
26. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol*. 2009;133:223.
27. Elste T, Roessler M, Fritz H, Durnez P, Busch HJ, Inderbitzen B, et al. Study PRINCE: Pre-ROSC Intranasal Cooling Effectiveness. Intra-Arrest transnasal evaporative cooling: A randomized, prehospital, multicenter. *Circulation*. 2010;122:729-36.
28. Nagao K. Therapeutic hypothermia following resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:239-45.
29. Bernard S. Hypothermia after cardiac arrest: Expanding the therapeutic scope. *Crit Care Med*. 2009;37:227-33.
30. Kim F, Olsufka H, Carlom D, Deen S, Longstreth WT, Hanrahan M, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation*. 2007;115:3064-70.
31. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki R, Wood D, Chung W, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;62:143.
32. Tømte Ø, Drægni T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med*. 2011;39:443.
33. Adrie C, Monchin M, Cariou A, Dhainau J-F, Spalding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: A sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:208-12.
34. Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med*. 1995;23:698-704.
35. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammed P, et al. Hypothermia Network. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med*. 2011;39:57.
36. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. 2007;16:527.
37. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-63.
38. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, et al. Early risk factors after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1048-54.
39. Polderman KH. Is therapeutic hypothermia immunosuppressive? *Critical Care*. 2012;16 Suppl 2: A8.
40. Nolan JP, Morley PT, Van den Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: An advisory statement by the advance life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108:118-21.
41. Safar P. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: A review. *Circulation*. 1986;74:138-53.
42. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A. Implementation of standardised treatment protocol for postresuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73:29-39.
43. Beccaria PF, Turi S, Cristofolini M, Leggieri C, Vinciguerra F, Zangrillo A. Postcardiac arrest therapeutic hypothermia in adult patients, state of art and practical considerations. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2010;2:93-103.
44. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD004128.
45. Hassani H, Meyer S. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane for clinicians* [consultado 8 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2010/0901/p477.pdf>
46. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M, on behalf of the Collaborative Group on Induced Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33:414-8.
47. Batista LM, Lima FO, Januzzi JL, Donahue V, Snyderman C, Greer DM. Feasibility and safety of combined percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia following in cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010;81:398-403.
48. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med*. 2009;37:1101-20.
49. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the PROCAT

- (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:200-7.
50. Charalampopoulos A, Nikolaou N. Emerging pharmaceutical therapies in cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation syndrome. *Resuscitation.* 2011;82:371-7.
 51. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SM, Dhainaut JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997;336:1629-33.
 52. Kagawa E, Keigo D, Yasuki K. Percutaneous coronary intervention for postcardiac arrest syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28:689-94.
 53. Megarbane B, Leprince P, Deye N, Resiere D, Guerrier G, Rettab S, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2007;33:758-64.
 54. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, et al. High volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: A randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:432-7.
 55. Mongardon N, Dumas F, Ricome S, Grimaldi D, Hissem T, Pène F, et al. Postcardiac arrest syndrome: From immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care.* 2011;1:45-56.
 56. Hemphill JC, White DB. Clinical nihilism in neuroemergencies. *Emerg Med Clin N Am.* 2009;27:27-37.
 57. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinsky RH, Frydman H, Pulm F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA.* 1985;253:1420-6.
 58. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;67:203-10.
 59. Wada T, Jesmin S, Gando S, Yanagida Y, Mizugaky A, Sultana SN, et al. Angiogenic factors and their soluble receptors predict organ dysfunction and mortality in post-cardiac arrest symbol. *J Inflamm (Lond).* 2013;10 [consultado 8 Feb 2014] Disponible en: <http://www.journal.inflammation.com/content/10/1/6>.
 60. Annborn M, Dankiewicz J, Erlinge D, Hertel S, Rundgren M, Smith JG, et al. Procalcitonin after cardiac arrest — An indicator of severity illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation.* 2013;84:782-7.
 61. Donnino MW, Miller JD, Bivens M, Cocchi MN, Saliccioli J, Farris S, et al. A pilot study examining the severity and outcome of the post-cardiac arrest syndrome: A comparative analysis of two geographically distinct hospitals. *Circulation.* 2012;126:1478-83.
 62. Kellum MJ, Kennedy KW, Barney R, Keilhauer FA, Bellino M, Zuercher M, et al. Cardiocerebral resuscitation improves neurologically intact survival of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 2008;52:244-52.
 63. Nielsen N, Wetterslev J, al-Subaie N, Andersson B, Bro-Jeppesen J, Bishop G, et al. Target temperature management after out-of-hospital cardiac arrest — a randomized, parallel-group, assessor-blinded clinical trial-rationale and design. *Am Heart J.* 2012;163:541-8.
 64. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197-206.
 65. Rittenberger JC, Callaway CW. Temperature management and modern post-cardiac arrest care [editorial]. *N Engl J Med.* 2013;369:1557-8.
 66. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Parrillo JE, et al. Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41:1492-501.