

VASOPRESINA VS EPINEFRINA EN LA RESUCITACION CARDIOPULMONAR Y CEREBRAL.

Dres. Marta Sofia López Rodríguez*, Alejandro Jesús Areu Regateiro, Maykel D Ruiz Gorrin*****

Hospital Clínico Quirúrgico Joaquín Albarrán. Ciudad Habana

Artículo de revisión

- * Especialista en Anestesiología y Reanimación. Profesor Asistente.**
- ** Especialista en Medicina Interna. Diplomado en Cuidados Intensivos.**
- *** Estudiante de 6to. Año. Alumno Ayudante de Anestesiología y Reanimación. Facultad de Medicina Finlay Albarrán.**

E-mail:marlesof@infomed.sld.cu

RESUMEN

La epinefrina ha sido la droga de mayor intervención en el paro cardiorrespiratorio por lo que ha sido objeto de múltiples Investigaciones en animales y humanos. El descubrimiento de la respuesta presora de las catecolaminas y la respuesta hormonal con liberación de corticotropina, cortisol y vasopresina en sujetos sometidos a reanimación cardiopulmonar y cerebral., ha verificado la correlación existente entre los niveles endógenos de vasopresina y el retorno a la circulación espontánea y sorprendentemente la escasa probabilidad de supervivencia cuando existen niveles altos de catecolaminas. Esto nos motivó a realizar una revisión práctica, sencilla y actualizada sobre las acciones que presentan la vasopresina vs epinefrina sobre el flujo sanguíneo coronario, flujo sanguíneo renal y cerebral durante la preanimación cardiopulmonar y cerebral basado en estudios experimentales en animales y humanos. La Vasopresina apoyada en los estudios es una nueva alternativa en el tratamiento del paro cardiorrespiratorio pero la epinefrina continúa siendo la droga de elección.

Palabras claves: resucitación cardiopulmonar, vasopresina, epinefrina, perfusión.

INTRODUCCIÓN

El organismo humano requiere un suministro constante de oxígeno para poder sobrevivir a las enfermedades que afectan la respiración, el latido del corazón, o aquellas que causan sangrados. Si los pulmones no reciben el suministro suficiente de oxígeno o este no circula adecuadamente por el cuerpo, acarrea una emergencia que pone en peligro la vida de las personas.

La parada cardiorrespiratoria es la interrupción brusca e inesperada y potencialmente reversible de la circulación y la respiración espontánea, cuyo diagnóstico se basa por la presencia de inconciencia, apnea o respiración agónica y ausencia de pulso central palpable que de no ser revertida pasa de la muerte clínica a la biológica¹. La meta inmediata que debe buscarse es sustituir primero para intentar restaurar después la respiración y la circulación y evitar la muerte por lesión irreversible de órganos vitales especialmente cerebro. La totalidad de las medidas que se implementan para ello se denomina Reanimación Cardiopulmonar y Cerebral (RCPC), distinguiéndose dos niveles de complejidad creciente y consecutiva: el soporte vital básico y el soporte vital avanzado.

En las medidas que constituyen el soporte vital básico están los métodos de primeros auxilios que incluyen el diagnóstico de obstrucción de vías aéreas, paro respiratorio, cardiaco y la aplicación adecuada de las medidas de reanimación cardiopulmonar. Estas medidas consisten en abrir y conservar permeable la vía aérea, proporcionar ventilación artificial y aplicar medidas de circulación artificial por medio de compresión externa de la zona precordial. Las medidas avanzadas incluyen técnicas avanzadas de la vía aérea, ventilación, interpretación y manejo de la arritmia, acceso endovenoso y fármacos.

Los fármacos utilizados en el paro cardíaco incluyen aquellos que afectan tres dimensiones del sistema cardiovascular el estado inotrópico y cronotrópico del corazón y el tono vascular. La epinefrina durante tres décadas ha sido la droga de mayor intervención en el paro cardíaco por lo que ha sido objeto de una inmensa cantidad de estudios en animales e investigaciones. El descubrimiento de la respuesta presora de las catecolaminas en modelos animales sometidos a resucitación cardiopulmonar y cerebral ha sostenido su uso. La liberación de la epinefrina y la nordrenalina en animales y humanos que sufren parada cardiorrespiratoria provoca aumento de la resistencia vascular periférica con redistribución del flujo a órganos vitales como corazón y cerebro .Se adiciona la respuesta hormonal que incluye la liberación de corticotropina, cortisol, renina y vasopresina².

Los niveles de vasopresina en pacientes sometidos a resucitación cardiopulmonar se cuantificaron y se verificó el alto grado de correlación que existe entre el nivel de vasopresina endógena y el retorno a la circulación espontánea³. Sorprendentemente, se evidenció que niveles altos de catecolaminas se relacionan con escasa probabilidad de supervivencia⁴. En base a estas observaciones sobre la vasopresina o ADH natural en seres humanos, se exploró su uso en el paro cardiorrespiratorio al convertirse en un potente vasoconstrictor cuando se la administra en dosis mucho más altas que las normalmente presentes en el organismo y posee efectos positivos que reproducen los efectos positivos de la epinefrina, pero no sus efectos adversos⁵. Este hallazgo sugirió que la vasopresina exógena podría ser beneficiosa durante el paro cardíaco. Esto nos motivo a realizar una revisión sencilla, práctica y actualizada sobre la utilización de vasopresina en comparación con la epinefrina en la Reanimación Cardiopulmonar y Cerebral (RCPC), comparando algunos aspectos relacionados con sus mecanismos de acción, farmacocinética y efectos basados en estudios experimentales en animales y humanos.

DISCUSION

La presión de perfusión coronaria, es decir el gradiente entre la presión diastólica aórtica y la presión diastólica de la aurícula derecha ha demostrado ser tanto en modelos animales como humanos, el mejor valor predictor hemodinámico de retorno a una circulación espontánea⁶⁻⁸. Con el masaje cardiaco externo se alcanza entre un 5 y un 10 % del flujo miocárdico basal, y se ha elevado cerca de un 40 % de la condición pre paro con el uso de drogas vasopresoras.

EPINEFRINA: Nombre químico (L)-1-(3,4-dihroxifenil)-2-metilamino-etanol. La epinefrina aún antes de que fuera descubierto el principio activo de la medula suprarrenal, la adrenalina, fue aislada del ma huang en forma de alcaloide: la efedrina. En 1895, Oliver y Schäfer demostraron la acción presora de los extractos suprarrenales. Esto fue seguido por la purificación del extracto y por la identificación y síntesis de la adrenalina por Abel, Von Fürth, Takamine y Stolz entre otros. En 1910, en el estudio clásico de Berger y Dale se describieron muchas de las relaciones básicas entre la estructura química y la actividad adrenérgica. Aproximadamente en 1925, Chen y Schmidt redescubrieron la adrenalina y la introdujeron en la práctica médica occidental es conocida con varios nombres: adrenalina, suprarrenina, y se encuentra en forma natural en la medula suprarrenal y en el veneno de sapo⁹. La adrenalina es liberada por la acetilcolina, en su papel de transmisor químico, mediante impulsos de las fibras autonómicas preganglionares que llegan a las células medulares. La adrenalina y los compuestos relacionados producen efectos adrenérgicos que son tanto excitadores como inhibidores. Aquellas respuestas atribuidas a la activación de un receptor *alfa* son primariamente excitadoras, con la excepción de la relajación intestinal. Las

respuestas atribuidas a la activación de un receptor *beta* son primariamente inhibitoras, con la excepción de los efectos estimulantes miocárdicos. La adrenalina provoca tres respuestas distintas en el corazón:

- Aceleración cardiaca a través del nodo sinoauricular (efecto cronotrópico).
- Aumento en la fuerza de contracción (efecto inotrópico)..
- Alteraciones en la función rítmica del ventrículo Bajo la influencia de la adrenalina, la sístole ventricular se vuelve más rápida y de mayor fuerza. La duración de la sístole se acorta y la relajación diastólica se hace más rápida. Este tipo de acción inotrópica es independiente de la frecuencia cardiaca y es un efecto adrenérgico específico.

Los beneficios de la adrenalina en la RCPC , son debidos a la estimulación que ejerce sobre los receptores alfa ¹⁰. La estimulación de los receptores beta pueden aumentar el trabajo miocárdico y reducir la perfusión subendocárdica. Inmediatamente después del retorno a la circulación espontánea, las concentraciones altas de adrenalina en sangre pueden provocar taquiarritmias malignas que pueden desencadenar un nuevo paro cardiorrespiratorio.

La epinefrina en dosis alta puede mejorar la perfusión coronaria y aumentar la resistencia vascular para promover RCE inicial durante la RCP, pero estos mismos efectos pueden inducir mayor disfunción miocárdica posreanimación y a veces, un estado tóxico hiperadrenérgico severo en el período posreanimación ¹¹⁻¹⁴. Las dosis altas de epinefrina no han mejorado la supervivencia a largo plazo ni el pronóstico neurológico cuando se las indica como tratamiento inicial. Tampoco han mostrado definitivamente ser nocivas^{15,16}. Por lo tanto, no se recomienda epinefrina en dosis alta para uso de rutina, pero se la puede considerar si fracasan las dosis de 1 mg.

Vasopresina: Du Vigneau en 1954 determino la estructura de la vasopresina también conocida por otros nombres hormona antidiurética (ADH), arginina-vasopresina (AVP); la que es sintetizada en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y almacenada en el lóbulo posterior de la hipófisis; obra en receptores específicos (V2) de la superficie celular en la nefrona distal para estimular la expresión de las acuaporinas, lo que hace que las células sean permeables al agua. En presencia de un gradiente de concentración medular apropiado ocasiona menor excreción de agua libre de solutos. La producción de AVP está determinada por receptores osmóticos hipotalámicos: una elevación de la osmolalidad del plasma estimula la producción y una baja, la disminuye. La producción de AVP también está regulada por mecanismos no osmóticos. Una disminución del volumen circulante y de la tensión arterial provoca liberación de AVP estimulada por presión la que reduce la excreción de sodio y el volumen de orina a manera de adaptación. La náusea y la emesis también son potentes estimulantes centrales de la liberación de AVP¹⁵⁻¹⁷. En dosis altas antinaturales –mucho más altas que las necesarias para los efectos de ADH- la vasopresina actúa como un vasoconstrictor periférico no adrenérgico, por estimulación directa de los receptores V1a presentes en el músculo liso vascular (los receptores V1b se encuentran en adenohipófisis). Esta constricción del músculo liso provoca diversos efectos, como palidez de la piel, náuseas, cólicos intestinales, deseos de defecar, broncoconstricción y en mujeres, contracciones uterinas. La vasopresina también disipa sombras de gas intestinal en la angiografía abdominal al provocar constricción del músculo liso intestinal. En modelos animales con circulación intacta, la vida media de la vasopresina es de 19 a 20 minutos, que es más prolongada que la de la epinefrina durante la RCP. La interacción de la vasopresina con receptores V1

durante la RCP causa intensa vasoconstricción periférica en piel, músculo esquelético, intestino y tejido adiposo, con vasoconstricción relativamente menor en los lechos vasculares coronario, renal, y vasodilatación de la vasculatura cerebral. La vasopresina no provoca vasodilatación en el músculo esquelético ni mayor consumo miocárdico de oxígeno durante la RCPC, porque no posee actividad beta- adrenérgica. Estudios en animales y clínicos, así como estudios *in vitro*, sugieren que la vasopresina puede ser especialmente útil cuando el paro cardíaco es prolongado, pues la respuesta a los presores adrenérgicos es menor en caso de acidosis severa, pero la respuesta a la vasopresina se mantiene intacta además de disminuir los niveles de catecolaminas endógenas¹⁸⁻²².

Vasopresina vs. Adrenalina. Acciones sobre el flujo sanguíneo cerebral. Estudios experimentales en cerdos han demostrado que la administración de vasopresina durante la RCPC mejora el flujo sanguíneo a órganos vitales incluyendo el cerebro²³⁻²⁵. Prengel y colaboradores en su estudio utilizaron 14 cerdos. El flujo sanguíneo cerebral fue determinado por microesferas radioactivas. concluyó que, comparada con la epinefrina, la vasopresina no solo aumenta el flujo sanguíneo cerebral sino que aumenta además la oxigenación cerebral y disminuye la hipercapnia venosa cerebral al ser administrada durante la RCPC²⁶. Por otra parte, no solo los beneficios de la vasopresina en comparación con la epinefrina se limitan a la reanimación cardiopulmonar después de una corta duración de fibrilación ventricular, sino que han sido comprobados también los efectos de la vasopresina durante el paro cardíaco prolongado con ausencia de actividad eléctrica. Wenzel y Babar demostraron en sus estudios que el flujo sanguíneo al ventrículo izquierdo así como el flujo sanguíneo cerebral mejoró significativamente en el grupo al cual se le administró vasopresina, en comparación con el grupo que recibió epinefrina con rápida recuperación^{27,28}. Nozari en su investigación en animales demostró por su parte que

la vasopresina durante los 5 minutos del RCE aumento el flujo sanguíneo cortical en mayor grado que la epinefrina ²⁹.

Vasopresina vs. Adrenalina. Acciones sobre el flujo coronario. Estudio prospectivos realizados Morris y colaboradores verifico que la vasopresina puede incrementar la presión de perfusión coronaria durante la Reanimación cardiopulmonar en humanos. Diez pacientes que presentaron paro cardiorrespiratorio recibieron inicialmente las medidas básicas de reanimación. Se les colocó un catéter venoso central para la administración de líquidos y drogas y un catéter por vía de la arteria femoral para medición de la presión de perfusión coronaria. Aun cuando ningún paciente mostraba signos de recuperación, se les suministró 0.1 mg de epinefrina y fue medida la presión de perfusión coronaria por 5 minutos, seguida de una dosis de vasopresina (1.0 U/Kg.). No hubo variaciones en el flujo de perfusión coronaria después de la administración de 1.0 mg de epinefrina pero si resultó un significativo incremento de la presión de perfusión coronaria con la administración de vasopresina en 4 de los 10 pacientes (40 %) ³⁰. Otro estudio al respecto fue realizado por Wenzel y colaboradores, en animales (cerdos) donde demostro que la presión de perfusión coronaria fue significativamente superior después de las dosis tempranas vasopresina en comparación con las dosis tempranas de epinefrina Además, todos los animales tratados con vasopresina sobrevivieron al menos 60 minutos, mientras que ningún animal tratado con epinefrina retornó a la circulación espontánea ³¹.

Las dosis repetidas de vasopresina fueron más efectivas que la epinefrina para mantener la presión de perfusión coronaria por encima del umbral crítico lo que se correlaciona con RCE exitosa ¹⁹. En el período posreanimación, la vasopresina no aumenta la demanda miocárdica de oxígeno, porque se mantiene intacta la bradicardia mediada por barorreceptores en respuesta a la hipertensión transitoria. La reducción del índice cardíaco

en la fase posreanimación es transitoria y completamente reversible, sin administración de más fármacos. Datos clínicos apoyados por 21/23 estudios de animales verifican un mayor flujo miocárdico y rápida recuperación con vasopresina vs epinefrina o placebo. Lindner lo comprobó en un pequeño estudio piloto de pacientes con paro cardiaco refractario utilizo 40 unidades de vasopresina comparada con 1 mg de epinefrina, la sobrevivida a las 24 horas fue mayor con la vasopresina pero no hubo diferencia significativas al alta hospitalaria ³².

Vasopresina vs Adrenalina. Acciones sobre el flujo sanguíneo renal. Dado le efecto vasopresor profundo y duradero de la vasopresina, Lindner y colaboradores probaron la hipótesis de que la vasopresina dada durante RCP podría resultar en una hipoperfusión renal en el periodo de post-resucitación comparada con la epinefrina. Después de 4 minutos de fibrilación ventricular, 16 cerdos fueron aleatoriamente divididos en 2 grupos iguales, para recibir 0.045 mg/kg de epinefrina ó 0.4 U/kg de vasopresina antes de desfibrilar. El flujo sanguíneo renal fue medido antes del paro y 30, 90 y 240 min después de la restauración de la circulación espontánea en el grupo de la epinefrina y de la vasopresina y en un grupo control de 8 cerdos usando microesferas radioactivas. El flujo hepático fue medido antes del paro 30, 90 y 240 minutos después de la restauración de la circulación espontanea, por medio de una infusión de indocaina verde. Treinta minutos después de la restauración cardiopulmonar, el flujo sanguíneo renal fue significativamente menor en el grupo de la vasopresina, comparado con el grupo de la adrenalina. Los flujos sanguíneos hepático, pancreático e intestinal no fueron significativamente diferentes en los animales después de la administración de vasopresina o epinefrina. En su estudio, Lindner concluyó que en comparación con la epinefrina, la vasopresina dada durante el paro

cardiorrespiratorio, disminuye temporalmente la perfusión renal pero no ocasiona hipoperfusión hepática o intestinal en la fase post-resucitación ^{33,34}

Después de la reanimación exitosa con vasopresina, disminuye el flujo sanguíneo esplácnico, pero éste recupera su nivel basal dentro de los 60 minutos al infundir dopamina en dosis bajas después de la RCP. Al respecto, Wenzel y colaboradores evaluaron los beneficios potenciales que, sobre órganos vitales, tiene la vasopresina en comparación con la epinefrina en el paro cardiorrespiratorio y en el shock hemorrágico y la posibilidad de reanimación. En 18 cerdos, el 35% del volumen sanguíneo estimado fue extraído y la fibrilación ventricular fue inducida 5 minutos después. La circulación espontánea fue restaurada en 7 de los animales del grupo de la vasopresina, en 6 de los 7 cerdos con epinefrina y en 0 de los 4 cerdos con placebo. A los 5 minutos y a los 30 minutos después del retorno a la circulación espontánea, fue medido el flujo sanguíneo renal en los animales de los grupos tratados con vasopresina y epinefrina. El tratamiento del paro cardíaco de causa hipovolémica con vasopresina, resultó en una sostenida perfusión a los órganos vitales y en una supervivencia prolongada, en modelos animales, no siendo así con altas dosis de epinefrina y placebos ³⁵.

Voelckel verifico la disminución del flujo esplacnico y renal al utilizar la vasopresina en mayor grado que la epinefrina pero de manera temporal y con recuperación al retorno a la circulación espontánea. (36)

Efectos sinérgicos. Hasta hace aproximadamente 3 años era desconocido si la combinación de la vasopresina y la epinefrina podía ser superior al uso de la vasopresina solamente. Wenzel y colaboradores en un estudio al respecto con 16 cerdos, los valores en el flujo sanguíneo al ventrículo izquierdo y en la presión de perfusión coronaria, no fueron significativamente diferentes, sin embargo los valores en el flujo sanguíneo cerebral fue

significativamente superiores en el grupo de los animales tratados con vasopresina solamente, en comparación con el grupo de animales tratados con ambas drogas combinados ³⁷.

Mulligan demostró la superioridad del uso combinado de epinefrina y vasopresina, en modelos animales (cerdos) donde la presión de perfusión coronaria máxima durante la RCP fue similar entre todos los grupos, sin embargo el tiempo de la acción fue diferente en cada grupo, con epinefrina + vasopresina el incremento en la presión de perfusión coronaria fue significativamente más rápida ³⁸. La desfibrilación es exitosa con la combinación de vasopresina y epinefrina versus vasopresina ³⁹⁻⁴⁰.

En estudios realizados por Kono , Kern demostraron que la sobrevivencia con vasopresina y epinefrina es similar ^{41,42}.

Nosotros concluimos, que la vasopresina constituye en estos momentos, dado los múltiples estudios experimentales en animales y algunos pocos en humanos, una *nueva alternativa* para el tratamiento del Paro Cardiorespiratorio, tales como la mejoría en el flujo sanguíneo a cerebro, corazón y riñón y el rápido retorno a la circulación espontánea. La epinefrina administrada por vía endovenosa (1mg), continúa siendo la droga vasoactiva de elección en el paro cardíaco, aun cuando múltiples estudios experimentales con otras drogas agonistas “puras” como la vasopresina, muestran mejores resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pérez Vela, JL., Perales y Rodríguez de Viguri N., Cantalapiedra Santiago JA., Alvarez Fernández JA. Recomendaciones en resucitación cardiopulmonar. En Principios de Urgencias y emergencias de cuidados críticos. 2000:1-2
- 2- Lindner KH, Strohmenger HU, Engineer H, Hazel WD, Handfed FW, Georgia M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology*. 1992;77:662-668.
- 3- Lindner KH, Haak T, Keller A, Bothner U, Lurie KG. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart*. 1996;75:145-150.
- 4- Brown CG, Martín DR, Pepe PE, Stueven H, Cummins RO, Gonzalez E, Jastremski M. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med*. 1992;327:1051-1055.
- 5- Lindner KH, Prengel AW, Strohmenger HU, Lurie KG. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med*. 1996;124:1061-1064.
- 6- Song L, Weil MH, Tang W, Sun S, Pellis T. Cardiopulmonary resuscitation in the mouse. *J Appl Physiol* 2002; 93(4):1222-6.
- 7- Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990 .263(8):1106-13
- 8- Kern KB, Lancaster L, Goldman S, Ewy GA. The effect of coronary artery lesions on the relationship between coronary perfusion pressure and myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Am Heart J* .1990;120(2):324-33
- 9--Hoffman BB, Lefkowitz. Catecholamin sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonist. In Goodman Gilman A. The pharmacological basis of therapeutic. 1995. Interamerican eds.:200-1.
- 10- Yakaitis RW, Otto CW, Blitt CD. Relative importance of alpha and beta adrenergic receptors during resuscitation. *Crit Care Med* 1979; 7:293-296
- 11-. Berg RA, Otto CW, Kern KB, Hilwig RW, Sanders AB, Henry CP, Ewy GA. A randomized, blinded trial of high-dose epinephrine versus standard-dose epinephrine in a swine model of pediatric asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med* 1996;24:1695-1700
12. Hornchen U, Lussi C, Schuttler J. Potential risks of high-dose epinephrine for resuscitation from ventricular fibrillation in a porcine model. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:184-187

- 13-. Neumar RW, Bircher NG, Sim KM, Xiao F, Zadach KS, Radovsky A, Katz L, Ebmeyer E, Safar P. Epinephrine and sodium bicarbonate during CPR following asphyxial cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 1995; 29:249-263
- 14- Schmitz B, Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M, Hossmann KA. Resuscitation from cardiac arrest in cats: influence of epinephrine dosage on brain recovery. *Resuscitation* 1995;30:251-262
- 15-. Rivers E, Wortsman J, Rady M, Blake H, McGeorge F, Buderer N. The effect of the total cumulative epinephrine dose administered during human CPR on hemodynamic, oxygen transport, and utilization variables in the postresuscitation period. *Chest* 1994;106:1499-1507
- 16-. Behringer W, Kittler H, Sterz F, Domanovits H, Schoerhuber W, Holzer M, Mullner M, Laggner AN. Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome . *Ann Intern Med* 1998; 129:450-456
- 17--Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In Goodman Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutic.* 1995 .Interamerican eds.:269-271.
- 18- Wenzel V, Krismer AC, Voelckel WG. The use arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. An análisis of experimental and clinical experience and a view of the future. *Anaesthesist*;2002;51(3):191-202.
- 19- Wenzel V, Lindner KH. Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation: Laboratory evidence, clinical experience and recommendation, and a view to the future. *Crit Care Med*: 2002; 30(4):157-161.
- 20 Wenzel V, Lindner KH; Baubi MA. Vasopressin decrease endogenous catecholamine plasma concentration during cardiopulmonary resuscitation en pigs. *Crit Care Med*;2000(4):1236-8.
- 21-Krismer Ac, Lindner KH, Wenzel V. The effect of endogeneous and exogenous vasopressin during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Anal*;2001;92(6):1499-504.
- 22-Chugs SS, Lurie kG, Lindner Kh. Using vasopressing in cardiopulmonary arrest. *Circulation*;1997;96:2453-6.
- 23-Voelckel WG, Lurie KG, Mc Knite S. Effect of epinephrine and vasopressin in a piglet model of prolonged ventricular fibrillation ans cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*;2002;30(5):1158-9.
- 24-Wenzel V, Lindner Kh. Prengel AW. Vasopressin improve vital organ flow after prolonged cardiac arrest with ppost countershock pulseless elecytrical activity in pigs. *Crit Care Med*;1999;27(3):441-50.

- 25- Wenzel V, Lindner KH, Krismer Ac. Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary with vasopressin in pigs. *JAM. Coll Cardiol*;2000; (5):27-33.
- 26--Prengel Aw, Lindner Kh; Keller A, Lurie KG. Cardiovascular function during the postresuscitation phase after cardiac arrest in pigs: a comparison of epinephrine vs vasopressin. *Crit Care Med*;1996;24(12):2014-9.
- 27- Babar SI, Berg RA, Hilwig RW. Vasopressin vs. epinephrine during cardiopulmonary resuscitation; a randomized swine outcome study. *Resuscitation*; 1999; 41(2):185-192.
- 28-Wenzel V, Ewy GA, Lindner KH. Vasopressin and endothelin during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*,2000; 28(11)233-5.
- 29-Nozari A, Rubertsson S, Wiklund L.. Differences in the pharmacodynamic of epinephrine and vasopressin during and after experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*,2002;49(1):59-72.
- 30--Morris DC, Dereczyk BE, Grzybowski M. Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med* 1997;20:609-614
- 31-Wenzel V, Lindner Kh;Krismer Ac. Repeated administration of vasopressin but no epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*;1999;99:1379-1384.
- 32- Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG. Randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients in out-of-hospital ventricular tachycardia. *Lancet*. 1997;349:535-537.
- 33-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.
- 34-Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger HU, Georgieff M, Lurie KG. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*. 1995;91:215-221.
- 35- Wenzel V, Lindner KH, Augenstein S. Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during CPR in pigs. *Stroke* 1998;29:1467-1468
- 36- Voelckel WG, Lindner KH, Wenzel V. Effect of vasopressin and epinephrine on splanchnic blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pig. *Crit Care Med*;2000;28(4):1083-8
- 37-Wenzel V, Lindner Kh, Augenstein S. Vasopressin combined with epinephrine decrease cerebral pressure compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Stroke*;1998;29:1462-8.

38-Mulligan KA, McKnite SH, Lindner Kh.Synergistic effects of vasopressin plus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation.Resuscitation ;1997;35(3) 269-271.

39-Achlleitner V, Wenzel V,Strohmenger HV.The effect of repeated dose of vasopressin or epinephrinein ventricular fibrillator in a porcine model of prolonged cardiopulmonary resuscitation.Anesth Analg;2000;90(5):1067-75.

40- Amann, A., Rheinberger, K., Achleitner, U., Krismer, A. C., Lingnau, W., Lindner, K. H., Wenzel, V. The Prediction of Defibrillation Outcome Using a New Combination of Mean Frequency and Amplitude in Porcine Models of Cardiac Arrest. Anesth Analg ;2002;95: 716-722

41-Kern KB, Halperin HR, Field J..New Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency care.Change in the management of cardiac arrest.JAMA.2001;285(10):1267-9

42-Kono S, Bito H, Susuki A.Vasopressin and epinephrine are equally effective for CPR in a rat model.Resuscitation ;2002 52(2):215-9.