

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



TESIS DOCTORAL

Parada cardíaca intrahospitalaria en la infancia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Jimena del Castillo Peral

DIRECTOR

Jesús López-Herce Cid

Madrid, 2019

PARADA CARDÍACA INTRAHOSPITALARIA EN LA INFANCIA

JIMENA DEL CASTILLO PERAL



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DIRECTOR: Profesor Dr. Jesús López-Herce Cid

Profesor Titular del Departamento de Pediatría

Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

TUTOR: Profesor Dr. Andrés Bodas Pinedo

Profesor Asociado del Departamento de Pediatría

Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

Madrid 2018

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL

El trabajo "Parada cardiaca intrahospitalaria en la infancia" realizado por la doctoranda Jimena del castillo peral bajo mi dirección cumple todos los criterios de originalidad, metodología científica rigurosa, análisis e interpretación y discusión de los resultados para optar a su presentación como Tesis Doctoral.

El estudio aborda un problema clínico muy importante en la infancia con una gran repercusión clínica sobre el que existían pocos estudios amplios.

El trabajo está basado en el primer estudio multicéntrico internacional sobre parada cardiaca en el niño que ha sido coordinado por nuestro grupo de investigación.

El trabajo ha supuesto un importante esfuerzo de coordinación ya que han participado muchos investigadores de países muy diversos y ha analizado múltiples variables y parámetros.

Además este trabajo también incluye el análisis específico en los pacientes del centro coordinador de algunos aspectos muy poco estudiados de la parada cardiaca en la infancia.

Este trabajo tiene una gran relevancia clínica ya que aporta datos novedosos sobre las características de la parada cardiaca, la reanimación cardiopulmonar, los factores pronósticos que influyen en la supervivencia y la evolución a largo plazo.

Los resultados de este estudio han dado lugar a diez publicaciones en revistas de la especialidad con elevado factor de impacto de la especialidad con un 38,75.

Este trabajo continua la línea de investigación sobre parada cardiaca y reanimación cardiopulmonar pediátrica del grupo de investigación del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y el Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal y abre nuevas líneas de trabajo para futuros estudios.



Prof. Dr. Jesús López-Herce Cid

Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid.

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Jefe de Grupo de la Red de Salud Maternoinfantil y del Desarrollo (Red SAMID).

Coordinador de la Red Iberoamericana de estudio de la Parada Cardiorrespiratoria en la Infancia (RIBEPCI).

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de este proyecto, se lo debo agradecer hoy y siempre a mi director de tesis, Jesús López-Herce Cid. A él le debo el haberme confiado este registro de parada cardíaca pediátrica, que por sus características es único. Gracias por depositar en mi tanta confianza, por alentarme y perseguirme, por no desesperar cuando la estadística nos desafiaba, por tantas enseñanzas y por creer que en algún momento lograría sentarme a darle forma a esta tesis.

A todos los miembros de la Red Iberoamericana de Estudio de la Parada Cardíaca en la Infancia, médicos de países muy dispares, que dedicaron su tiempo y esfuerzos a recoger los datos de sus pacientes, y sin cuya colaboración, este proyecto no habría sido posible, gracias por tanta entrega.

Igualmente quisiera agradecerles a mis compañeros del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Maternoinfantil Gregorio Marañón (médicos, enfermeras, auxiliares) su ayuda y su paciencia siempre que les persigo cuando tratan una parada cardíaca. En especial, al Dr. Ángel Carrillo Álvarez, cuyo entusiasmo en la enseñanza de la reanimación cardiopulmonar, ha dejado en nuestro servicio un legado que será eterno.

Gracias a Jose María Bellón por tantísima asistencia estadística en tantos momentos.

A los estudiantes de medicina que me confiaron la cotutoría de su Trabajo de Fin de Grado, cuyo desempeño dio lugar a parte de los hallazgos de esta tesis.

A todos los padres y familias de los niños participantes en este estudio; a los niños, gracias.

Finalmente, quisiera agradecer a las personas más importantes de mi vida, su confianza. A mi familia y amigos sin cuyo incondicional apoyo, nada de esto habría sido posible. A mi madre, por enseñarme a creer en mí, a perseguir los sueños, a fracasar y a triunfar. Ha sido y será siempre un ejemplo en mi vida. A mi padre, por haberme inculcado el amor al arte, a la literatura y mostrar siempre el orgullo que siente por tenerme como hija. A María Rosa por aguantarme siempre, con todas y cada una de mis manías y particularidades y apoyar mis locuras, porque sin ella ni este proyecto ni ningún otro habría sido posible.

A Olivia, porque acompañándote me enseñaste a ver la Medicina.

Ojalá te estés riendo de esto.

ÍNDICE

RESUMEN	9
I. INTRODUCCIÓN	14
1. Parada cardíaca en la infancia	14
1.1 Definición	14
1.2 Epidemiología	14
1.3 Etiología	14
1.4 Diagnóstico	15
1.5 Parada cardíaca intrahospitalaria	15
1.6 Períodos de la parada cardíaca	15
2. Tratamiento de la parada cardíaca	16
2.1 La reanimación cardiopulmonar (RCP)	16
2.2 Las recomendaciones de RCP	17
2.3 Tipos de RCP (RCP básica y avanzada)	18
2.4 Algoritmo de RCP. ABC o CAB	19
2.5 Ventilación	19
2.6 Compresiones torácicas	21
2.7 Fármacos	22
2.8 Tratamiento eléctrico (desfibrilación)	24
2.9 Cuidados postresucitación	25
2.10 Calidad de la RCP y coordinación del equipo de reanimación	28

3. PRONÓSTICO TRAS LA PARADA CARDÍACA	29
3.1 Factores dependientes del paciente	29
3.2 Factores dependientes de la parada cardiaca	30
3.3 Factores dependientes de la reanimación cardiopulmonar	30
3.4 Factores dependientes de los cuidados postresucitación	31
3.4 Indicadores del pronóstico neurológico tras la RCE	35
4. MÉTODO UTSTEIN	36
II. HIPÓTESIS	38
III. OBJETIVOS	39
1. Objetivos principales	39
2. Objetivos secundarios	39
IV. PACIENTES Y METODOS	40
1. Diseño del estudio	40
2. Sujetos de estudio	40
3. Estudio estadístico	41
V. RESULTADOS	43
1. Epidemiología de la PC en la infancia: factores del paciente, de la parada cardiaca y de la reanimación cardiopulmonar	
1.1 Estudio multicéntrico internacional	45
1.2 Parada cardiaca intrahospitalaria en España	55
1.3 Parada cardiaca intrahospitalaria en Honduras	62
1.4 Parada cardiaca en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	67
1.5 Ritmos desfibrilables en la parada cardiaca en la infancia	74
2. Factores postresucitación y evolución a largo plazo	

2.1 Factores pronósticos tras la recuperación de la circulación espontánea	79
2.2 Ventilación y oxigenación tras la recuperación de la circulación espontánea	93
2.3 Fallo multiorgánico tras la recuperación de la circulación espontánea	99
2.4 Infección tras la recuperación de la circulación espontánea	107
2.5 Evolución a largo plazo	110
VI. DISCUSIÓN	119
Epidemiología y características de la PC intrahospitalaria en la infancia	119
1.1 Continente, países e índice de desarrollo humano	120
1.2. Características de los pacientes	121
1.3 Características de la parada cardíaca	122
1.4 Parada cardíaca intrahospitalaria en la infancia en España	125
1.5 Parada cardíaca intrahospitalaria en la infancia en Honduras	126
1.6 Parada cardíaca intrahospitalaria en la UCIP	128
2. Factores postresucitación y evolución a largo plazo	130
2.1 Factores pronósticos tras la recuperación de la circulación espontánea	130
2.2. Fallo multiorgánico tras la recuperación de la circulación espontánea	132
2.3. Infección tras la recuperación de la circulación espontánea	133
2.4. Evolución a largo plazo tras el alta hospitalaria	134
VII. LIMITACIONES	138
VIII. PERSPECTIVAS DE FUTURO	141

IX. CONCLUSIONES	143
X. BIBLIOGRAFÍA	146
XI. ANEXOS	162
1. Listado de hospitales participantes en el estudio	162
2. Protocolo de estudio de la parada cardiorrespiratoria en la infancia	164
3. Definiciones, criterios de inclusión y exclusión, y escalas de valoración	176
4. Factor impacto de los trabajos publicados	178

RESUMEN

PARADA CARDÍACA INTRAHOSPITALARIA EN LA INFANCIA.

Introducción: la parada cardiorrespiratoria se define como la interrupción brusca, inesperada y potencialmente reversible de la circulación y/o respiración espontáneas. En la infancia la parada cardiorrespiratoria es un importante problema sanitario debido a su elevada mortalidad y a que un alto porcentaje de los supervivientes sufren importantes secuelas neurológicas. Hasta hace poco, existían muy pocos estudios que analizaran la incidencia, factores de riesgo y características de la parada cardiorrespiratoria en la infancia.

Objetivos: los objetivos principales de este trabajo son el estudio de la supervivencia a corto y largo plazo y el pronóstico neurológico a largo plazo de los niños entre 1 mes y 16 años que presentan una parada cardíaca en el hospital, el análisis de los factores asociados con la supervivencia y el pronóstico neurológico y la evaluación de la eficacia de las medidas de reanimación cardiopulmonar (RCP).

Métodos: se diseñó un estudio multicéntrico, internacional, prospectivo y observacional. Se recogieron los datos de pacientes de entre 1 mes y 16 años que sufrieron una parada cardíaca incluyendo variables demográficas, antecedentes familiares y personales, variables relativas a la parada cardíaca (causa, lugar donde ocurre, monitorización y tratamientos previos, tiempo de parada hasta el inicio de la RCP), de la RCP (maniobras y dosis, ritmo ECG, recuperación de la circulación y respiración espontáneas, estado neurológico al final de la RCP, tiempo de reanimación, complicaciones durante la RCP) y de la evolución (estado neurológico, mortalidad, complicaciones, evolución neurológica y funcional al alta, a los 6 meses y al año).

Resultados: un alto porcentaje (69,5 %) de los niños que sufrieron una PC intrahospitalaria lograron recuperar la circulación espontánea (RCE), sin embargo la supervivencia al alta hospitalaria fue baja (39,2 %). La probabilidad de supervivencia fue mayor en los países con mayor índice de desarrollo humano [odds ratio (OR) 2,32; IC 1,28-4,21]. En España, la supervivencia al alta (41%), fue más alta que la de un estudio realizado 10 años antes (25,9 %). En Honduras, la supervivencia fue significativamente menor (22,6 %). Los niños que sufrieron una PC en las unidades de cuidados intensivos pediátricos lograron un mayor porcentaje de RCE (69,1 %) siendo la supervivencia del 40,1 %.

Los factores relacionados con la mortalidad fueron la enfermedad oncohematológica (OR 3,33; IC 2,60-6,98), el tratamiento previo con fármacos vasoactivos (OR 2,35; IC 1,55-3,56), la enfermedad neurológica como causa de la PC (OR 5,19; IC 1,49-18,73), una duración de la reanimación cardiopulmonar (RCP) mayor de 10 minutos (OR 4,00; IC 1,49-18,73). La presencia de un ritmo desfibrilable en el momento de la PC se asoció con menor mortalidad (OR 0,26; IC 0,09-0,73). El desarrollo de un ritmo desfibrilable en el transcurso de la RCP, se asoció con peor supervivencia (21,7 %) que cuando aparecía en el momento de la PC (58,8 %).

Tras la RCE, la mortalidad se asoció con la presencia de un índice inotrópico >14 (OR 2,56; IC 1,29-5,05), una pCO₂ > 50 mmHg (OR 2,28; IC 1,30-3,98) una hora tras la RCE y a las 24 horas (OR 3,11; IC 1,51-6,41), un valor de ácido láctico > 5 mmol/L a la hora (OR 3,71; IC 1,34-10,29) y la necesidad de una FiO₂ > 80 % a las 24 horas (OR 5,78; IC 2,73-12,25). Un elevado porcentaje de los niños (56%) presentó infección tras la RCE pero este hecho no influyó en la supervivencia.

La mayoría de los supervivientes (88,9 %) presentaron una buena evolución neurológica. Al alta hospitalaria, se identificó un deterioro neurológico, evaluado por la escala PCPC, en 7,9 % de los pacientes. Al año de la PC, el 88,8 % de los supervivientes obtuvieron los mismos valores en la escala, y sólo el 6 % habían empeorado.

Conclusiones: Los factores pronósticos más importantes de mortalidad en la parada cardíaca intrahospitalaria en niños son su desarrollo en países con índice de desarrollo humano bajo, las enfermedades oncohematológicas, la parada cardíaca acontecida fuera de la UCIP, la parada cardíaca causada por enfermedad neurológica y una duración de la reanimación cardiopulmonar mayor de 10 minutos. Es muy importante centrar los esfuerzos en mejorar no sólo las técnicas y medidas específicas de reanimación cardiopulmonar, sino también la organización de la atención hospitalaria de los niños con riesgo de sufrir una parada cardíaca, tanto en la UCIP como en otras áreas del hospital, particularmente en los servicios de urgencias.

La supervivencia con un buen resultado neurológico de las PC en niños en las unidades de cuidados intensivos está mejorando. Aunque varios factores

influyen en la mortalidad, el indicador de pronóstico más importante es la duración de la reanimación cardiopulmonar. Esto subraya la importancia de una identificación temprana de los pacientes con riesgo de parada cardíaca para realizar una estrategia de resucitación adecuada.

La mortalidad hospitalaria de los niños que recuperan la circulación espontánea tras una parada cardíaca es elevada (43,5%). Los factores de riesgo de mortalidad temprana más importantes tras la recuperación de la circulación espontánea de una parada cardíaca intrahospitalaria en niños son la hipoventilación, unos requerimientos altos de FiO_2 , la necesidad de dosis elevadas de fármacos inotrópicos y unos valores elevados de ácido láctico.

La supervivencia al año de los niños que han sufrido una PC y son dados de alta del hospital es relativamente alta (73%), y un elevado porcentaje de los supervivientes tienen un buen estado neurológico (75%) manteniendo un estado neurológico estable.

Con el fin de mejorar la atención y el seguimiento de los niños que sufren una PC, se requieren nuevos estudios prospectivos amplios que evalúen los factores que influyen en la supervivencia y el pronóstico neurológico de la parada cardíaca en la infancia.

IN-HOSPITAL PEDIATRIC CARDIAC ARREST

Introduction: Cardiac arrest is defined as sudden, unexpected and potentially reversible interruption of spontaneous circulation and breathing. In children, it is considered an important health problem due to its high mortality and the high percentage of important neurological sequelae in survivors. Until recently, there were very few studies that analyzed the incidence, risk factors and characteristics of cardiorespiratory arrest in childhood.

Objectives: the main objectives of this study are the analysis of factors influencing survival to hospital discharge and long-term survival of children between 1 month and 16 years who have suffered an in-hospital cardiac arrest; the study of long-term neurological prognosis and of factors associated with neurological prognosis, and the evaluation of the efficacy of cardiopulmonary resuscitation (CPR) measures.

Methods: a multicenter, international, prospective and observational study was designed. We collected data of patients between 1 month and 16 years who suffered a cardiac arrest, including demographic variables, family and personal history, variables related to cardiac arrest (cause, place of arrest, monitor parameters and previous treatments, time to initiation of CPR), CPR (maneuvers and doses, ECG rhythm, recovery of spontaneous circulation and respiration, neurological status at the end of CPR, overall resuscitation time, complications during CPR) and evolution (neurological status, mortality, complications, neurological and functional evolution at discharge, at 6 months and at 1 year).

Results: a high percentage (69.5%) of children who underwent an in-hospital CA, managed to recover spontaneous circulation (ROSC). However survival to hospital discharge was low (39.2%). The probability of survival was higher in countries with higher human development index [odds ratio (OR) 2.32; CI 1.28-4.21]. In Spain, survival to discharge (41%) was higher than that of a study performed 10 years earlier (25.9%). In Honduras, survival was significantly lower (22.6%). Children who suffered a CA in the pediatric intensive care units (PICU) achieved a higher percentage of ROSC (69.1%) and survival (40.1%) rates.

Factors associated with mortality were oncohematological disease (OR 3.33, CI 2.60-6.98), previous treatment with vasoactive drugs (OR 2.35, CI 1.55-3.56), neurological cause of CA (OR 5.19, CI 1.49-18.73), duration of CPR greater than 10 minutes (OR 4.00, CI 1.49-18.73). The presence of a shockable rhythm at the time of CA was associated with lower mortality (OR 0.26, CI 0.09-0.73). The development of a shockable rhythm in the course of CPR was associated with worse survival (21.7%) than when it appeared as the first documented rhythm at the time of CA (58.8%).

After ROSC, mortality was associated with the presence of an inotropic index > 14 (OR 2.56, CI 1.29-5.05), a pCO₂ > 50 mmHg (OR 2.28, CI 1.30-3.98) one hour after ROSC and at 24 hours (OR 3.11, CI 1.51-6.41), a lactic acid value > 5 mmol / L one hour after ROSC (OR 3.71, IC 1.34-10.29) and the need of a FiO₂> 80% at 24 hours (OR 5.78, CI 2.73-12.25). A high percentage of children (56%) presented infection after ROSC but this did not influence survival.

The majority of survivors (88.9%) presented a good neurological evolution. At hospital discharge, a neurological deterioration was identified, evaluated by the PCPC scale, in 7.9% of the patients. A year after the CA, 88.8% of the survivors obtained the same values on the scale, and only 6% had worsened it.

Conclusions: The most important prognostic factors of mortality after in-hospital cardiac arrest in children are their occurrence in countries with low human development index, patient history of oncohematological diseases, cardiac arrest occurring outside the PICU, cardiac arrest caused by neurological disease and duration of cardiopulmonary resuscitation greater than 10 minutes. It is very important to focus efforts on improving not only techniques and specific CPR measures, but the organization of hospital care for children at risk of cardiac arrest, both in the PICU and in other areas of the hospital, particularly in the emergency services.

Survival with good neurological outcome after CA in children in intensive care units is improving. Although several factors influence mortality, the most important prognostic indicator is the duration of cardiopulmonary resuscitation. This highlights the importance of early identification of patients at risk of cardiac arrest to perform an adequate resuscitation strategy.

Hospital mortality of children who recover spontaneous circulation after cardiac arrest is high (43.5%). The most important risk factors for early mortality after ROSC are hypoventilation, high FiO₂ requirements, the need for high doses of inotropic drugs and high lactic acid levels.

One-year survival of children who have suffered CA and are discharged from the hospital is relatively high (73%), and a high percentage of survivors have a good and stable neurological state (75%).

In order to improve the care and follow-up of children suffering a CA, new comprehensive prospective studies are required to evaluate the factors that influence survival and neurological prognosis of cardiac arrest in childhood.

I. INTRODUCCIÓN

1. PARADA CARDIACA EN LA INFANCIA

1.1 Definición

La parada cardiaca (PC) se define como la interrupción brusca, inesperada y potencialmente reversible, de la circulación y la respiración espontáneas ¹. Dicha interrupción conlleva la disminución súbita del transporte de oxígeno a los tejidos y órganos vitales, de tal forma que, si no se revierte con prontitud, resulta en la anoxia celular y la muerte del individuo.

1.2 Epidemiología

La PC en la infancia es un acontecimiento raro, con una incidencia inferior a la referida en el adulto. La epidemiología de la PC depende del lugar donde sucede (dentro o fuera del hospital) ¹⁻⁴.

La incidencia de PC intrahospitalaria en niños varía entre el 0,19 y el 2,45 por cada 1.000 ingresos hospitalarios ^{2,4-7}. Dentro de los hospitales, la mayoría de las paradas cardíacas intrahospitalarias ocurren en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) ^{6,7}.

Las PC extrahospitalarias tienen una menor incidencia, que oscila entre 1 y 20 por cada 100.000 niños y año, dependiendo de si se incluyen las PC de origen traumático ^{3,8-10}.

1.3 Etiología

Las PC en los niños tienen características etiológicas distintas a las de los adultos, debido a las diferencias anatómicas, fisiológicas y patológicas que existen entre ambos. También existen diferencias entre los distintos periodos de la edad pediátrica, desde el neonatal hasta la adolescencia.

En el período neonatal, la PC ocurre principalmente como consecuencia de asfixia perinatal y anomalías congénitas, y menos frecuentemente por muerte súbita ¹¹.

En el primer año de vida, el síndrome de muerte súbita del lactante, las infecciones respiratorias y las anomalías congénitas son las causas más frecuentes de parada

cardíaca^{8,12,13}.

En los niños preescolares, las causas más frecuentes de PC son los accidentes de tráfico, las caídas, los ahogamientos, las sofocaciones por cuerpos extraños, y con menor frecuencia las infecciones y las cardiopatías¹²⁻¹⁴.

En los escolares y adolescentes, los traumatismos son la causa más frecuente de PC¹²⁻¹⁴.

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la parada cardíaca se sustenta en la presencia de la triada, pérdida de consciencia con ausencia de respuesta al dolor, interrupción de la respiración o aparición de un patrón respiratorio agónico e ineficaz, y ausencia de signos vitales o de circulación¹⁵.

1.5 Parada cardíaca intrahospitalaria.

Es aquella que tiene lugar dentro del hospital con independencia de que el paciente esté ingresado o no. También se incluyen en esta definición la parada cardíaca que ocurre en los servicios de urgencias.

La PC intrahospitalaria tiene unas características diferenciales con respecto a la PC extrahospitalaria: su incidencia es mayor, suele darse en pacientes con patología subyacente, y tiene una mayor tasa de recuperación de la circulación espontánea (RCE), mayor supervivencia y menor riesgo de secuelas neurológicas graves^{1,5,16,17}.

1.6 Períodos de la parada cardíaca

Período de riesgo: es aquel en el que aún no se ha producido la PC pero se pueden identificar los factores de riesgo que conducen a la misma. En este período es de especial importancia tomar medidas preventivas que eviten el desarrollo de la PC.

En la PC extrahospitalaria estas medidas incluyen la identificación de los factores de riesgo de la muerte súbita del lactante, la prevención de los accidentes de tráfico con medidas de educación vial y la prevención de los ahogamientos con medidas de vigilancia de los entornos acuáticos y la enseñanza de la natación^{3,19,20}.

En la PC intrahospitalaria es importante, en esta fase, el reconocimiento de los signos y síntomas que preceden al fracaso respiratorio y circulatorio, y el tratamiento precoz

de la insuficiencia respiratoria y el shock ^{18,19}.

Período de interrupción de flujo sanguíneo: comprende el tiempo desde que acontece la PC hasta que se inician las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP). Se ha relacionado con la supervivencia y el pronóstico neurológico ^{20,21}.

En el ámbito extrahospitalario, la medida más eficaz para disminuir la duración de este periodo es la enseñanza de las maniobras de RCP a la población general, haciendo especial hincapié en los cuidadores habituales de los niños en riesgo ²⁰.

En la PC intrahospitalaria este período es más corto, debido en gran medida a la mayor monitorización de los pacientes, y al hecho de que el personal que los atiende está formado en el reconocimiento de los signos y síntomas de riesgo de la PC y posee entrenamiento específico en el inicio de la RCP. Esta es la razón por la que la PC intrahospitalaria tiene mayor supervivencia, a pesar de que ocurre en niños que sufren enfermedades más graves ²²⁻²⁴.

Período de bajo flujo: se inicia con las maniobras de RCP, y está encaminado al mantenimiento de un flujo cerebral y coronario suficiente para restablecer la actividad cardíaca y recuperar la circulación espontánea con el menor daño cerebral y tisular posible. La eficacia de las maniobras de RCP para la consecución de estos objetivos va a depender de una adecuada formación y entrenamiento de los reanimadores y del correcto empleo de los recursos disponibles ^{23,25}.

Período postresucitación: comienza tras la RCE. En este período se presentan la mayoría de las complicaciones secundarias al síndrome isquemia-reperusión, tanto el daño neurológico, como la lesión de otros órganos que pueden terminar en un fallo multiorgánico ²⁶⁻²⁹. El pronóstico neurológico de los supervivientes va a depender del daño producido en los periodos de ausencia de flujo sanguíneo, bajo flujo y postresucitación.

2. TRATAMIENTO DE LA PARADA CARDÍACA

2.1 La reanimación cardiopulmonar (RCP)

La reanimación cardiopulmonar tiene como objetivo la recuperación de la circulación espontánea. La RCP incluye una serie de maniobras y tratamientos que deben ser aplicados de forma diligente y adecuada a cada paciente. En este sentido, los organismos internacionales implicados en la RCP (Consejos de Resucitación) han

realizado grandes esfuerzos para consensuar unas guías de actuación basadas en evidencias científicas, de modo que la asistencia que reciba cada víctima sea la mejor posible en cada momento. Las recomendaciones internacionales realizadas por el grupo ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) se han revisado y publicado cada 5 años hasta el año 2015 ³⁰⁻³³.

En el caso de los niños, el hecho de que un porcentaje importante de las PC sean secundarias a paradas respiratorias, hace necesaria la priorización del manejo de la vía aérea y la ventilación, a diferencia de la PC del adulto, en la que los trastornos del ritmo cardíaco son más frecuentes y requieren el uso de un desfibrilador ¹³.

2.2 Las recomendaciones de RCP. El International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), European Resuscitation Council (ERC) y El Grupo Español de RCP Pediátrica y Neonatal.

El tratamiento de la PC está basado en unas recomendaciones internacionales fundamentadas en la evidencia científica. A partir de la iniciativa de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y del Consejo Europeo de Resucitación (ERC) en 1992 se creó la Coordinación Internacional de Consejos de Reanimación (ILCOR), que siguiendo una metodología de trabajo estructurada por parte de expertos internacionales publicó el primer consenso y las recomendaciones internacionales de RCP en el año 2000 ^{34,35}.

El análisis de la información científica demostró que existían muy pocas evidencias científicas en RCP, dando lugar al desarrollo de 6 grupos de trabajo dentro de la ILCOR: soporte vital básico, soporte vital avanzado, pediátrico y neonatal, síndrome coronario agudo e infarto de miocardio, ictus y grupo multidisciplinar. Desde entonces, se ha llevado a cabo la revisión periódica de las recomendaciones, dando lugar a la publicación de las guías de 2005, 2010 y 2015 ^{33,36,37}. La ILCOR ha definido unos objetivos globales:

- Proporcionar un foro para la coordinar y debatir todos los temas relacionados con la RCP a nivel mundial.
- Fomentar la investigación en las áreas de RCP menos estudiadas y/o donde existan controversias.
- Difundir la formación y enseñanza de la RCP.
- Proporcionar un mecanismo para recoger, analizar y compartir datos científicos sobre la RCP.

- Elaboración de recomendaciones de RCP consensuadas internacionalmente.

Además, organiza reuniones de expertos encaminadas a la mejora de las recomendaciones, que son publicadas periódicamente ³⁸.

En Europa, el Consejo Europeo de Resucitación (ERC) es el encargado de la elaboración y difusión de las recomendaciones. Creado en 1989, con el objetivo de preservar la vida humana, haciendo que la RCP de alta calidad esté al alcance de todos. Actualmente integra a los consejos nacionales de 33 países europeos. Como integrante de la ILCOR el ERC participa en la elaboración de las recomendaciones de RCP, a la par que desarrolla funciones de formación y difusión de la RCP a la comunidad científica y a la población general.

En España, el Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal creado en 1992 se ha dedicado a promover la formación en RCP pediátrica y neonatal en nuestro país, así como a traducir y adaptar las recomendaciones internacionales de RCP a nuestro medio. Este grupo se integra dentro del Consejo Español de Resucitación Cardiopulmonar y a su vez dentro del Consejo Europeo de Resucitación, participando activamente en la elaboración de las recomendaciones de la ILCOR ^{37,39}.

2.3 Tipos de RCP (RCP básica y avanzada)

En virtud de las características y los medios disponibles se pueden distinguir dos tipos de RCP:

La RCP básica comprende los conocimientos y habilidades que permiten la identificación y comprobación de la PC y la realización de maniobras (apertura de la vía aérea, ventilación boca a boca y el masaje cardiaco externo) que sustituyan la respiración y circulación. Su objetivo es mantener la oxigenación cerebral y cardiaca hasta la llegada de los equipos especializados. Las maniobras de RCP básica son fáciles de aprender por cualquier persona tras un adecuado entrenamiento, y su ejecución no requiere ningún equipamiento médico, por lo que no precisan la intervención de personal sanitario. La RCP básica debe de iniciarse tan pronto como sea posible, y mantenerse hasta que el paciente reciba asistencia especializada o se recupere ³⁷.

La RCP avanzada abarca el conjunto de técnicas y maniobras dirigidas al restablecimiento de la respiración y la circulación espontáneas. Incluye el manejo de la vía aérea, la ventilación con oxígeno y presión positiva, la consecución de un acceso vascular, la administración de fármacos, el diagnóstico y tratamiento de las

alteraciones en el ritmo cardíaco, la estabilización tras la recuperación de la circulación espontánea y los cuidados postresucitación y el transporte. Tiene como objetivo minimizar la lesión hipóxico-isquémica derivada de la PC, y para ello precisa de un equipamiento médico adecuado y un equipo especializado y bien entrenado ³⁷. El algoritmo de la RCP avanzada en niños está recogido en la figura 1.

2.4 Algoritmo de RCP. ABC o CAB.

El algoritmo de RCP en Pediatría comprende la secuencia de pasos a llevar a cabo durante la reanimación. Es fundamental que el desempeño de los mismos sea en un orden determinado y de forma correcta. Hasta el año 2015, las recomendaciones en RCP estipulaban que el orden de las maniobras de RCP debía seguir el acrónimo ABC, del inglés: Airway (vía aérea), Breathing (ventilación), Circulation (circulación), lo que se traduce en apertura de la vía aérea, ventilación y masaje cardíaco. En el 2010 la AHA propuso la alteración del orden y el inicio de las maniobras por la C (compresiones torácicas), cambiando el algoritmo a CAB ³¹. En el momento actual no existe ninguna evidencia que demuestre que la secuencia de maniobras CAB (compresiones torácicas, vía aérea y respiración) sea mejor que la secuencia ABC (vía aérea, respiración y compresiones torácicas). Dicha modificación se fundamenta en el hecho de que un elevado porcentaje de las PC que ocurren en la población adulta, tienen una etiología cardíaca y podrían por tanto beneficiarse del bombeo prioritario de una sangre que aún está correctamente oxigenada. Sin embargo, en la mayoría de los niños que sufren una PC ésta tiene una etiología hipóxica, haciendo necesario un abordaje precoz de la vía aérea y una administración precoz de oxígeno (maniobras AB). Por otro lado, la arritmia más frecuente inicialmente en la PC en niños es la bradicardia grave, que evoluciona a la asistolia, por lo que en esta población la RCP siguiendo la secuencia ABC es más efectiva que el acceso a un desfibrilador. Por tanto, el ERC ha mantenido en sus recomendaciones de RCP pediátrica el algoritmo clásico de reanimación ABC ³⁹.

2.5 Ventilación.

2.5.1 La ventilación en la RCP pediátrica. Compresiones torácicas aisladas frente a compresiones más ventilación.

Fundamentada en el hecho de que el inicio de las maniobras de RCP por parte de los testigos de la PC mejora la supervivencia después de una PC extrahospitalaria, la AHA empezó a recomendar que se iniciasen las compresiones torácicas (sólo manos)

excluyendo la ventilación, en los casos en adultos de PC extrahospitalaria de presunto origen cardíaco ⁴⁰, basándose en que las tasas de supervivencia eran similares, y en que una RCP con compresiones torácicas exclusivas es más fácil de aprender y realizar ⁴¹⁻⁴³. No obstante, la negativa a hacer ventilación boca a boca por miedo al contagio al entrar en contacto con secreciones del paciente también influyó en ese cambio.

Sin embargo, en los niños los resultados son diferentes ^{8,44-48}. Estudios en modelos animales pediátricos han encontrado que la RCP con compresiones torácicas más ventilación, es mejor que las compresiones torácicas por sí solas ⁴⁹⁻⁵². Varios estudios amplios en niños con parada cardíaca extrahospitalaria han encontrado que la RCP con compresiones torácicas y ventilación consigue mayor supervivencia y mejor evolución neurológica que las compresiones torácicas aisladas ^{41,53}. Por lo tanto, en la RCP pediátrica se sigue recomendando la ventilación y las compresiones torácicas.

2.5.2. Frecuencia de ventilación en RCP básica y RCP avanzada.

En la RCP básica en el niño se recomienda una relación compresiones torácicas-ventilación de 15/2 para el personal sanitario y 30/2 para la población general lo que supone una frecuencia respiratoria (FR) aproximada de 6 a 12 rpm. En el caso de la RCP avanzada, la FR recomendada es de 10 respiraciones por minuto ⁴⁰.

La FR normal en los niños oscila entre 40 rpm en recién nacidos y 15 a 20 rpm en el niño mayor ⁵⁴, por lo que la frecuencia de ventilación recomendada durante la RCP de 6 a 12 rpm es mucho menor que la fisiológica. La razón teórica para el uso de FR bajas durante la RCP es que el flujo sanguíneo pulmonar obtenido con las compresiones torácicas es bajo, y por lo tanto, una FR baja debe ser suficiente para la oxigenación de la sangre y el intercambio de dióxido de carbono. Incluso se ha sugerido la posibilidad de que el movimiento de la caja torácica del paciente durante el masaje cardíaco puede ser suficiente para garantizar un adecuado intercambio gaseoso a nivel pulmonar.

Estas recomendaciones también se apoyan en la creencia de que la hiperventilación durante la RCP puede producir una presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) baja, que puede causar vasoconstricción cerebral y comprometer la perfusión cerebral. Además, la hiperventilación puede comprometer el retorno venoso sistémico y la perfusión miocárdica. Este hecho unido a las interrupciones en las compresiones torácicas durante la respiración, pueden contribuir a una reducción significativa en el

flujo sanguíneo a los tejidos. Varios estudios en pacientes adultos y en modelos animales han encontrado una asociación entre la hiperventilación y la disminución de la perfusión coronaria, la supervivencia y peores resultados neurológicos ⁵⁵⁻⁵⁹.

Otros estudios en adultos y niños muestran que tanto la hiperventilación como la hipoventilación tras la RCE se asocian con mayores tasas de mortalidad ⁶⁰⁻⁶³.

Sin embargo, en niños la mayoría de las PC tienen un componente respiratorio, con alteración en la relación de ventilación-perfusión pulmonar, que puede dificultar el intercambio gaseoso. Además, la hipoxia primaria, origen de la PC, podría condicionar la recuperación miocárdica y el pronóstico neurológico del paciente tras la recuperación de la circulación espontánea (RCE). Las recomendaciones actuales hacen hincapié en la importancia de revertir la causa principal que condujo a la PC tan pronto como sea posible ³⁷. En el caso de la asfixia, las causas que conducen a PC son la hipoxia y la hipoventilación. En estos casos, una FR más alta durante la RCP podría conseguir una normalización más rápida de la oxigenación y la ventilación y, teóricamente, facilitar la RCE.

2.6 Compresiones torácicas

El objetivo de las compresiones torácicas es generar un flujo suficiente de sangre oxigenada al corazón y al cerebro hasta que se consiga la RCE. Durante la RCP, el flujo sanguíneo se produce por el bombeo transmitido por las fuerzas de conducción.

El mecanismo que logra el flujo sanguíneo durante las compresiones torácicas ha sido ampliamente debatido, existiendo dos teorías. La teoría de la bomba cardíaca atribuye el flujo a la compresión del corazón entre el esternón y las estructuras paravertebrales, con expulsión de sangre desde los ventrículos a la circulación sistémica y pulmonar. Esta teoría sostiene que cuando la compresión se libera, cae la presión intratorácica e intracardiaca, facilitando el retorno venoso y el llenado ventricular ⁶⁴. Por otro lado, la teoría de la bomba torácica, sugiere que el flujo sanguíneo anterógrado durante la RCP se debe al aumento en la presión intratorácica, produciendo un gradiente de presión arteriovenosa en la que el ventrículo izquierdo actúa como un conducto pasivo y no como una bomba. ⁶⁵.

De cualquier manera, ambos mecanismos contribuirían a conseguir un adecuado flujo tisular a los órganos. Si las compresiones torácicas se realizan correctamente pueden producir picos de presión arterial sistólica en sangre de hasta 60 a 80 mm Hg, pero la presión diastólica se mantiene generalmente baja. Este hecho es importante porque la

perfusión coronaria en situación normal se produce durante la diástole, aunque no se sabe si esto también ocurre durante la RCP. El gasto cardíaco resultante del masaje cardíaco es sólo de un cuarto a un tercio del normal, y la presión arterial media en la arteria carótida rara vez excede de 40 mmHg ⁶⁵.

2.7 Fármacos

El flujo sanguíneo tisular no sólo depende de la bomba cardiaca sino del tono vasomotor. La administración de fármacos durante la RCP está encaminada a garantizar una presión de perfusión miocárdica y del resto de tejidos, especialmente del cerebro.

2.7.1 Adrenalina

La adrenalina continúa siendo el fármaco de elección en la RCP pediátrica y de adultos. La adrenalina es una catecolamina de origen natural producida por la médula suprarrenal, que tiene efecto cronotrópico, inotrópico y vasoconstrictor. A dosis elevadas la adrenalina aumenta las resistencias vasculares sistémicas y la presión arterial. Al aumentar la presión diastólica aórtica, se incrementa el flujo al miocardio a través de las arterias coronarias. Su administración está indicada en la RCP con cualquier tipo de ritmo electrocardiográfico.

La adrenalina aumenta el porcentaje de RCE y la supervivencia al ingreso hospitalario ⁶⁶, pero no se ha demostrado que aumente la supervivencia a las 24 horas de la PC, la supervivencia al alta hospitalaria o la recuperación con buena función neurológica.

Algunos estudios han encontrado que dosis repetidas y una mayor dosis acumulada de adrenalina durante la RCP se asocian con una menor tasa de supervivencia tras la RCE ^{67,68}, y con la alteración de la regulación del flujo cerebral, sugiriendo su sustitución por fármacos como la vasopresina o la terlipresina. Sin embargo, estudios recientes han encontrado que la administración precoz de adrenalina en la PC intrahospitalaria con ritmo no desfibrilable, mejora la RCE y la supervivencia al alta, sin perjuicio de la recuperación neurológica ⁶⁹⁻⁷¹.

Por otra parte, el intervalo de administración recomendado en las guías de RCP está en discusión, y existen estudios, tanto en adultos como en niños, que han encontrado mayores tasas de supervivencia cuando los intervalos de administración entre dosis se espacian hasta los 8-10 minutos ⁷²⁻⁷⁴.

2.7.2 Bicarbonato.

La administración de bicarbonato durante la RCP tiene como objetivo el tratamiento de la acidosis metabólica y los efectos adversos secundarios. La normalización del pH intracelular y extracelular se consideró uno de los objetivos finales de la RCP; de ahí que ya en las primeras recomendaciones se incluyese el bicarbonato sódico, y que dicho fármaco haya sido una medicación muy utilizada durante la PC hasta mediados de los años ochenta ⁷⁵⁻⁷⁷. La razón de su uso se basó en la premisa de que la acidosis afecta el rendimiento miocárdico, disminuyendo la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la respuesta a las catecolaminas. Sin embargo, no existen datos clínicos ni experimentales que confirmen estos beneficios. En los últimos años, diversos estudios en adultos como en niños, han encontrado peores resultados en la RCE y en la supervivencia al alta en los pacientes a los que se les administraron más dosis de bicarbonato sódico. Pero hay que tener en cuenta que en la mayoría de estos pacientes la RCP fue más prolongada y por tanto el tiempo de RCP puede jugar como factor de confusión ⁷⁶⁻⁷⁸.

En el momento actual las recomendaciones aceptan la administración de bicarbonato en las PC prolongadas refractarias y en los casos de intoxicación por antidepresivos tricíclicos o una hiperkaliemia ³¹, aunque no existen ensayos clínicos que hayan analizado su eficacia.

2.7.3 Antiarrítmicos.

Cuanto más se prolonga la duración de un ritmo desfibrilable, fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular sin pulso (TVSP), menor es la efectividad de la desfibrilación ⁷⁹. Los fármacos antiarrítmicos intentan disminuir el umbral de desfibrilación. Además, una vez restaurado un ritmo eficaz, los fármacos antiarrítmicos ayudan al mantenimiento del mismo y disminuyen la recurrencia del ritmo ventricular inestable. Aunque casi todos los fármacos que actúan sobre la membrana celular tienen efectos directos sobre el umbral de desfibrilación, la amiodarona y la lidocaína han sido los fármacos más utilizados en la PC con ritmos desfibrilables ⁸⁰.

2.7.3.1 *Amiodarona*

La amiodarona es un inhibidor no competitivo de los receptores adrenérgicos que provoca enlentecimiento en la conducción auriculoventricular, prolonga el período refractario y el intervalo QT, y ensancha el QRS. Se recomienda su administración en la RCP con ritmos desfibrilables refractarios a la desfibrilación, tras haber recibido 3

choques eléctricos ^{37,39}, a dosis de 5 mg/kg, hasta alcanzar una dosis total máxima de 15 mg/kg (figura 1). No obstante, para lograr el restablecimiento de un ritmo organizado su uso se encuentra actualmente en discusión ⁸⁰.

2.7.3.2 Lidocaína

La lidocaína es un fármaco antiarrítmico que disminuye la despolarización, el automatismo y la excitabilidad en los ventrículos durante la fase diastólica actuando sobre los tejidos sin involucrar al sistema autónomo. Al igual que la amiodarona, la lidocaína está indicada en la RCP con ritmos desfibrilables refractarios a la desfibrilación ^{37,39}.

Una revisión reciente, ha analizado la evidencia científica de la eficacia de la lidocaína y amiodarona en la PC con ritmos desfibrilables ⁸⁰. Valdes et al. ⁸¹ realizaron un análisis retrospectivo de la eficacia de los antiarrítmicos en la PC intrahospitalaria pediátrica, y encontraron una mayor frecuencia de RCE y supervivencia en los niños tratados con lidocaína, sin que se observasen diferencias en la supervivencia al alta entre los tratados con amiodarona o sin antiarrítmico. Por otra parte, McBride et al. ⁸⁰ que analizaron estudios realizados en adultos, encontraron que los pacientes tratados con amiodarona lograban una mayor reversión del ritmo desfibrilable pero sin diferencias significativas en la supervivencia al alta hospitalaria. Por tanto, en el momento actual no hay suficiente evidencia para sustentar la preferencia de la lidocaína o la amiodarona en la PC con ritmos desfibrilables ^{82,83}.

2.8 Tratamiento eléctrico (desfibrilación)

A diferencia de los adultos, donde la fibrilación ventricular (FV) es un ritmo frecuente en la parada cardíaca, la incidencia de arritmias susceptibles de tratamiento eléctrico en el niño es relativamente baja ^{84,85}. La FV ocurre en aproximadamente el 10% de los casos de PC en niños y la taquicardia ventricular sin pulso (TVSP) es aún más rara.

La desfibrilación se define como el paso de corriente eléctrica a través del miocardio de forma que se produzca una despolarización global del miocardio y la restauración de una actividad eléctrica espontánea organizada.

Los desfibriladores pueden ser semiautomáticos (desfibriladores externos semiautomáticos - DESA) o manuales, y pueden administrar las descargas en forma

de choques monofásicos o bifásicos.

Se desconoce cuál es la dosis de energía ideal para una desfibrilación segura y efectiva en niños ⁸⁵⁻⁸⁸. Cuando se utiliza un desfibrilador manual, las recomendaciones varían entre la administración de una energía inicial de 2 J/kg (recomendaciones americanas) o 4 J/kg (recomendaciones europeas). En los choques siguientes la dosis recomendada es de 4 J/kg. La dosis máxima por choque es de 360 J (monofásico) y 150 a 200 J (bifásico).

2.9 Cuidados postresucitación.

La reanimación cardiopulmonar no termina con el restablecimiento de la circulación espontánea, sino que debe continuar hasta que se hayan podido instaurar todas las medidas que aseguren el mantenimiento de las funciones de los distintos órganos. Un porcentaje significativo de pacientes que recuperan la circulación espontánea fallece posteriormente durante el ingreso hospitalario ^{22,26,29,88}.

En la década de los setenta se introdujo el término «síndrome postresucitación», para definir una combinación única y compleja de procesos fisiopatológicos acaecidos tras la RCE que incluyen la lesión cerebral, la disfunción miocárdica y la respuesta tisular a la isquemia-reperusión tras la PC. Sin embargo, durante muchos años no han existido recomendaciones clínicas de cuidados postresucitación. En el año 2008 la ILCOR publicó el primer documento sobre el tratamiento del síndrome postparada cardíaca ⁸⁹, y en los últimos años se han realizado diversos estudios y recomendaciones para optimizar los cuidados postresucitación ^{37,39}.

El tratamiento de los pacientes tras la RCE, debe de incluir el abordaje de la etiología de la parada cardíaca. No obstante, la parada cardíaca prolongada produce frecuentemente un daño multiorgánico, y habrá que contemplar el tratamiento de las consecuencias de la hipoxemia, las lesiones isquémicas o las lesiones por reperusión. Los cuidados postresucitación deben adaptarse a las necesidades de cada paciente incluyendo la identificación y tratamiento de la causa de la parada cardíaca, el manejo de la vía respiratoria y la ventilación, el tratamiento hemodinámico, el control de la temperatura y el control metabólico.

2.9.1 Tratamiento de la causa de la parada cardíaca

Una vez que se ha logrado la RCE, se deben identificar precozmente los factores que ocasionaron la parada cardíaca para tratar la causa precipitante. Esto incluye realizar una buena historia clínica de los acontecimientos que condujeron a la PC, un examen

físico cuidadoso y las determinaciones diagnósticas necesarias para detectar rápidamente la etiología. Algunas de estas causas pueden aparecer durante la RCP, como las 4H (Hipoxia, Hipovolemia, Hipo/Hiperkaliemia, Hipotermia) y las 4T (neumotórax a Tensión, Tóxicos, Taponamiento cardíaco, Tromboembolismo pulmonar) o bien haber sido el motivo de ingreso del paciente en el hospital (sepsis, estatus epiléptico, cardiopatía, etc.). Se recomienda utilizar en esta fase protocolos de tratamiento de las distintas patologías causantes ⁹⁰.

2.9.2 Manejo de la vía aérea y la respiración.

La consecución de una vía aérea estable durante la fase de recuperación tras la parada cardíaca es un objetivo primordial. Se recomienda la administración de oxígeno suplementario para mantener una saturación de oxígeno en la sangre (SpO₂) del 94% al 98% ³¹. Los pacientes con alteración de la conciencia deben de ser intubados y ventilados mecánicamente. Las guías recomiendan titular la administración de oxígeno suplementario para prevenir la hipoxia y evitar períodos prolongados de hiperoxia. El exceso de estrés oxidativo durante la hiperoxia puede dañar varios órganos, causando daño neuronal, así como cambios irreversibles dentro del espacio alveolar ⁹¹⁻⁹³. Estudios realizados en animales han demostrado que el exceso de oxígeno durante el período de reperfusión aumenta el daño neuronal a través de la producción de radicales libres y lesiones mitocondriales ⁹⁴. Por ello se recomienda, una vez establecida la RCE, realizar la ventilación con la fracción mínima de oxígeno inspirado (FiO₂) para lograr unos valores normales de saturación de oxígeno en sangre arterial (alrededor del 94%). Algunos estudios clínicos en pacientes adultos sugieren que la hiperoxia tras la RCE aumenta significativamente la mortalidad ^{95,96}.

Se ha sugerido que la hiperventilación empeora el resultado después de la RCE, ya que disminuye el flujo sanguíneo cerebral y aumenta la isquemia cerebral ^{57,93,97-99}. Por el contrario, la hipoventilación produce hipercapnia, la cual induce vasodilatación cerebral, aumentando el volumen sanguíneo cerebral, la presión intracraneal y pudiendo afectar a la perfusión cerebral y aumentar el daño cerebral ^{61,93,97,98}.

En niños se aconseja que tras la RCE se mantengan unos parámetros ventilatorios de protección pulmonar que garanticen presiones parciales de dióxido de carbono arteriales (PaCO₂) en rangos normales ^{99,100}.

2.9.3 Tratamiento hemodinámico.

Los pacientes que se recuperan de una PC, a menudo, están hemodinámicamente inestables. Aunque no están bien definidos cuáles son los objetivos hemodinámicos óptimos, se deben instituir medidas para mantener unas presiones de perfusión cerebral y coronaria adecuadas, así como un flujo de sangre normal a los órganos vitales. El principal objetivo del tratamiento hemodinámico es evitar la hipotensión ^{26,27,101}. Otros objetivos como la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂) o la diuresis no están bien definidos y pueden variar en función de las características de los pacientes.

El tratamiento abarca el uso de fluidos intravenosos y fármacos inotrópicos y vasoactivos. Aunque no hay un fármaco ideal, los medicamentos que se pueden utilizar incluyen la adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, milrinona y levosimendán. Las dosis deben ajustarse en base a los parámetros monitorizados ^{27,100}.

2.9.4 Control de la temperatura o hipotermia terapéutica.

Basándose en los resultados de algunos ensayos clínicos en paradas cardíacas extrahospitalarias en adultos ¹⁰², en la última década las guías de resucitación recomendaron el uso de la hipotermia en los adultos supervivientes a una PC ¹⁰³. Por otro lado, se observó que la hipotermia reducía el riesgo de muerte y discapacidad en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada ^{104,105}. Sin embargo, en los últimos años varios estudios en adultos y niños que han comparado la hipotermia terapéutica con la normotermia no han mostrado diferencias significativas en la mortalidad y el pronóstico neurológico ^{106,107}.

Estos resultados aparentemente contradictorios podrían deberse en parte al hecho de que la normotermia también es beneficiosa. En los ensayos iniciales de hipotermia en la encefalopatía anóxica neonatal y la PC extrahospitalaria en adultos, los grupos control no fueron tratados con normotermia terapéutica. En consecuencia, a la luz de la evidencia científica actual, no se puede recomendar una pauta de hipotermia terapéutica en los niños que sobreviven a la parada cardíaca intrahospitalaria, pero sí plantear como objetivo un control estricto de la temperatura para conseguir la normotermia y evitar la fiebre.

2.9.5 Control de las alteraciones metabólicas.

Las alteraciones metabólicas como la hipokalemia, la hiperkaliemia, la acidosis severa o la hipercalcemia, pueden empeorar el pronóstico y deben ser tratadas en cuanto se diagnostiquen.

Por otro lado, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia tras la RCE se han asociado con un aumento de la mortalidad y peores resultados neurológicos ¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Aunque se desconoce el rango ideal de glucemia tras la RCE, de acuerdo a los resultados de la mayoría de ensayos clínicos en pacientes críticos adultos y pediátricos, parece razonable realizar una monitorización cuidadosa de la glucemia y mantener como objetivo unos niveles de glucemia normales o ligeramente elevados, evitando el tratamiento intensivo con insulina por el riesgo de hipoglucemia.

2.10 Calidad de la RCP y coordinación del equipo de reanimación.

En los últimos años se ha destacado el papel de la calidad de la reanimación y la coordinación del equipo de reanimación como factores fundamentales para mejorar los resultados de la RCP ³⁷.

Por un lado la creación de equipos de respuesta rápida en el ámbito hospitalario tiene como objetivo la identificación de los pacientes que tienen riesgo de sufrir una PC para establecer medidas terapéuticas precoces ¹¹¹.

En cuanto al equipo de reanimación no existen recomendaciones específicas sobre el número ideal de integrantes que dependerá entre otros factores de los recursos disponibles en cada centro. En el equipo debe de haber un líder que será el reanimador más experimentado, y se responsabilizará de dirigir la reanimación, asegurar la comunicación entre los miembros, procurar la seguridad del equipo y del paciente, y decidir el momento de la finalización de la RCP ¹¹¹⁻¹¹³. En una situación ideal, el líder debería asumir como única función la coordinación de la RCP, sin encargarse de la ejecución de ninguna maniobra. En el caso de que no hubiese suficientes reanimadores con capacitación adecuada, el líder se colocará en la cabecera del paciente y asumirá también el control de la vía aérea.

Tan pronto como sea posible, el líder del equipo deberá informar a los padres del resultado de la RCP y de las expectativas con respecto al tratamiento.

Además se debe organizar una sesión de análisis de la RCP que involucre a todo el personal implicado en los cuidados del paciente. Dicha sesión evaluará la calidad de la RCP y las inquietudes del equipo, permitiendo la manifestación de las preocupaciones con respecto a lo acontecido, las dudas y los sentimientos. En la

evaluación de la RCP son de especial utilidad los dispositivos que permiten el registro de los parámetros de la RCP (frecuencia y profundidad de las compresiones torácicas, ventilación, interrupciones), los registros de la monitorización del paciente (FC, SatO₂, capnografía, TA) y de imágenes de los procedimientos ¹¹⁴⁻¹¹⁶.

3. PRONÓSTICO TRAS LA PARADA CARDÍACA.

Con el avance en las recomendaciones de la RCP y el entrenamiento de los equipos se ha logrado una progresiva mejoría del pronóstico de los pacientes que sufren una parada cardíaca. A pesar de ello, la supervivencia de la parada cardíaca intrahospitalaria varía entre el 30 y el 40% ^{16,17,117}, siendo mucho menor la de la PC extrahospitalaria ^{49,118-121}.

La mortalidad tardía de los pacientes que logran alcanzar la RCE tras una parada cardíaca se produce por daño cardíaco, daño cerebral o fallo multiorgánico. Por otra parte, un porcentaje no desdeñable de los que logran sobrevivir lo hacen con secuelas neuropsicológicas con importante morbimortalidad a corto, medio y largo plazo ^{122,123}.

Diversos estudios han analizado los factores relacionados con el pronóstico en los pacientes que sufren una parada cardíaca. Los más importantes son:

3.1 Factores dependientes del paciente.

- Edad. Se ha sugerido que las maniobras de RCP, fundamentalmente las compresiones torácicas pueden ser más sencillas y eficaces en niños pequeños. En algunos estudios la supervivencia de los lactantes fue superior a la de los niños mayores ^{124,125}, pero estos resultados no han sido ratificados por otros autores ^{7,121}.
- Obesidad: la obesidad influye negativamente en la supervivencia, encontrándose menor supervivencia que en pacientes con peso normal o incluso bajo peso ¹²⁶.
- Sexo: aunque la mayoría de los estudios refieren una incidencia mayor de PC entre la población masculina, el sexo no parece influir en la supervivencia ^{17,119,127}.
- Estado neurológico previo y otras patologías: el estado neurológico previo no se relaciona con diferencias en la supervivencia ni en el pronóstico neurológico tras la PC ¹⁷. Por el contrario la existencia de comorbilidades así como la necesidad de medicación inotrópica y ventilación mecánica previas a la PC influyen negativamente en la supervivencia ^{1,7,16,17}.

3.2 Factores dependientes de la parada cardíaca.

- Causa de la PC: los pacientes que sufren una PC secundaria a traumatismo, sepsis o ahogamiento, tienen peor pronóstico que las PC secundarias a enfermedades cardíacas o respiratorias ^{1,22,24,128}.
- Ritmo electrocardiográfico inicial: los ritmos desfibrilables se asocian con mejor pronóstico que los no desfibrilables ^{17,22,119,129,130}.
- Lugar donde se diagnostica la PC: es un factor pronóstico fundamental. La PC intrahospitalaria tiene mejor pronóstico que la extrahospitalaria ^{49,120,121,127}, fundamentalmente porque la RCP se inicia antes. Dentro de la PC intrahospitalaria tienen mejor pronóstico las PC que ocurren en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) que en otros entornos hospitalarios como las plantas de hospitalización o la urgencia ¹³¹.

3.3 Factores dependientes de la reanimación cardiopulmonar.

La relación entre las distintas maniobras de reanimación cardiopulmonar con la RCE y la supervivencia ha sido extensamente estudiada.

- Tiempo de la RCP: existe una asociación entre la duración total de la RCP y la mortalidad, encontrándose tasas de supervivencia muy bajas cuando la RCP dura más de 30 minutos ^{5,17,117,124,130}.
- Intubación endotraqueal: varios estudios recientes en niños y adultos han encontrado que la intubación durante la RCP se asocia a mayor mortalidad en comparación con el manejo no invasivo de la vía aérea ²⁵, aunque otros estudios no confirman estos resultados ¹³².
- Adrenalina: su relación con la supervivencia a corto y largo plazo ha sido extensamente investigada, con resultados dispares ^{67,69-74}. Aunque la adrenalina contribuye a lograr mejores tasas de recuperación de la circulación espontánea, un mayor número de dosis y las dosis elevadas de adrenalina se han relacionado con una menor supervivencia final ^{67,68,71,74}.
- Bicarbonato sódico: la administración de bicarbonato durante la RCP cardiopulmonar también se ha asociado a una mayor mortalidad ⁷⁶⁻⁷⁸, aunque éste fármaco, en general se administra tardíamente y en los casos que no responden a las medidas habituales.
- Otros fármacos: existen pocos estudios que hayan analizado la relación de la lidocaína y la amiodarona con la supervivencia en niños con PC ^{80-82,133}.

3.4 Factores dependientes de los cuidados postresucitación.

Tras la RCE existen muchos factores que pueden influir en la supervivencia del paciente. Estos factores son tanto dependientes de la patología que desencadena la parada cardíaca como de los cuidados postresucitación.

3.4.1. Hipotensión.

Tras la RCE, se produce un fenómeno fisiopatológico similar al desencadenado en la sepsis, en el que la liberación de citoquinas y la disfunción miocárdica favorecen el desarrollo de hipotensión arterial, lo que puede perpetuar el daño por hipoperfusión¹³⁴, aumentando la lesión de órganos y sistemas y por tanto la morbimortalidad. Estudios en adultos encontraron que la presencia de hipotensión en las primeras 6 horas tras la RCE, se asociaba con menores tasas de supervivencia^{27,101}. Esto mismo, ha sido encontrado en estudios en niños^{26,135}. Así, la presencia de una tensión arterial sistólica (TAS) por debajo del percentil 5 para la edad del paciente en las primeras 6 horas tras la RCE se ha asociado con una menor supervivencia al alta hospitalaria. Sin embargo no se ha encontrado una asociación significativa entre la hipotensión que ocurre después de las primeras 6 horas tras la RCE y la mortalidad^{26,27}.

3.4.2. Hipoventilación-hiperventilación.

En el momento actual se recomienda que tras la RCE se intente conseguir unos valores normales de dióxido de carbono arterial (PaCO_2) normales⁸⁹. La PaCO_2 es un importante regulador del flujo sanguíneo cerebral. Tras la PC, el grado de reactividad a la PaCO_2 parece que permanece intacto^{61,136}. La hipercapnia disminuye las resistencias cerebrovasculares y aumenta el flujo sanguíneo, lo que por una parte podría ser beneficioso en pacientes con lesión cerebral isquémica^{136,137}, pero por otra, la vasodilatación cerebral podría producir un aumento de la presión intracraneal y una disminución de la perfusión cerebral. Estudios recientes en pacientes pediátricos y adultos con lesión cerebral traumática y síndrome de postparada cardíaca han encontrado que la hipercapnia se asocia con menor supervivencia o supervivencia con mayores secuelas neurológicas^{92,137-139}. No obstante estos estudios han incluido pocos pacientes, por lo que no existe una evidencia concluyente.

La hipocapnia postreanimación también se asocia con peores resultados. Se ha sugerido que la asociación entre hipocapnia y mal pronóstico es secundaria a vasoconstricción cerebral secundaria, lo que resulta en una disminución del flujo

sanguíneo cerebral y un aumento de la isquemia cerebral que puede exacerbar la lesión cerebral anóxica ¹³⁸⁻¹⁴⁰. Un porcentaje elevado de las PC en los niños son secundarias a patología respiratoria y probablemente presenten un mayor grado de hipercapnia que los adultos.

Hay muy pocos estudios realizados en niños que analicen la influencia de la PaCO₂ tras la RCE. Bennett et al. no encontraron asociación entre los parámetros ventilatorios y la supervivencia ⁹².

3.4.3. Hipoxia-hiperoxia.

La oxigenoterapia siempre ha sido considerada como uno de los pilares del tratamiento de los pacientes que sufren una PC. No obstante, cada vez son más los estudios que abogan por un control estricto de los niveles de oxígeno tras la RCE, ya que durante la reperfusión, la administración de oxígeno puede contribuir a la generación de radicales libres potenciando el estrés oxidativo y aumentando así la lesión neurológica y el daño miocárdico. Estudios realizados en animales han encontrado que la hiperoxia tras la RCE exacerba el daño inducido por los radicales libres y empeora el pronóstico ¹⁴¹. La hiperoxia en adultos tras la PC también se ha asociado con una mayor mortalidad hospitalaria ^{91,142}. Sin embargo, los datos pediátricos son contradictorios. Algunos estudios han encontrado una asociación entre la hiperoxia y la mortalidad ¹⁴³, mientras que otros no pudieron confirmar dicha asociación ^{92,144,145}. Estas discrepancias pueden deberse a que no existe una definición clara de hiperoxia en este periodo postresucitación, sumado al hecho de que las poblaciones pediátricas analizadas son muy dispares, con porcentajes diversos de niños con cardiopatías cianógenas.

La hipoxia también parece ser perjudicial tras la RCE y es más frecuente en niños que en adultos ^{142,143}. En una cohorte retrospectiva de 1875 niños, el riesgo de mortalidad aumentó progresivamente a medida que la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) disminuyó por debajo de 60-70 mmHg ¹⁴³. Por estos motivos las guías pediátricas actuales recomiendan mantener la normoxemia después de la RCE procurando evitar la hipoxemia ^{37,146}.

3.4.4. Temperatura.

La influencia del control de la temperatura corporal sobre el pronóstico tras la PC ha sido ampliamente estudiada en los últimos años. Se sabe que el ascenso de la

temperatura corporal empeora el pronóstico de la lesión cerebral aguda y que la fiebre es muy frecuente tras la PC pediátrica ¹⁴⁷. En recién nacidos diversos estudios han encontrado efectos beneficiosos de la hipotermia terapéutica sobre la supervivencia y el resultado funcional después de una encefalopatía hipóxico isquémica ^{148,149}. Sin embargo los datos que respaldan la hipotermia terapéutica tras las PC en niños y adultos, son menos concluyentes. En 2002, dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados encontraron un beneficio en la supervivencia y en el estado funcional tras el establecimiento de la hipotermia terapéutica en pacientes adultos que habían sufrido una parada cardíaca y que presentaban ritmos desfibrilables ^{102,150}. Pero estos resultados no se confirmaron en estudios realizados en pacientes que presentaban ritmos no desfibrilables, ¹⁵¹. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado posterior realizado en adultos con PC con cualquier ritmo electrocardiográfico, comparó la hipotermia terapéutica con la normotermia (33°C contra 36°C) y no encontró diferencias en el resultado neurológico entre los dos grupos ¹⁵². Estos datos sugirieron la posibilidad de que el beneficio observado en estudios anteriores pudiera haberse debido a evitar la hipertermia en lugar de ser consecuencia de un beneficio específico de la hipotermia terapéutica.

En niños, varios estudios observacionales no encontraron diferencias en la mortalidad o el resultado neurológico en los pacientes que habían sufrido una PC y fueron tratados con hipotermia terapéutica ^{153,154}. El estudio "Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest" que constaba de dos ensayos aleatorizados controlados (uno para las paradas cardíacas intrahospitalarias y otro para las extrahospitalarias), comparó el resultado neurológico de los niños de entre 2 días de vida y 18 años que tras la RCE recibieron 48 h de tratamiento con hipotermia (33 °C), con aquellos que fueron tratados con control de la temperatura corporal (36 °C). En el estudio extrahospitalario, en el grupo de hipotermia se observó una tendencia no significativa hacia una mayor supervivencia y mejor función neurológica, pero no existió una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia con buen resultado funcional al año ¹⁰⁷. El estudio intrahospitalario se interrumpió por futilidad antes de alcanzar el número de pacientes previamente programado debido a que un análisis de datos intermedio no mostró diferencias en la supervivencia o el resultado neurológico funcional asociados a la hipotermia terapéutica ¹⁵⁵. Por tanto, en la actualidad, la evidencia parece sustentar el establecimiento de un control riguroso de la temperatura para intentar evitar la fiebre en lugar de la hipotermia terapéutica en niños con riesgo de lesión cerebral hipóxico isquémica después de una parada cardíaca.

3.4.5. Infección.

La PC conlleva una serie de riesgos potenciales de desarrollo de complicaciones inmediatas y diferidas, entre las cuales está la infección. La necesidad de la realización de las maniobras de resucitación como la intubación o la canalización de accesos vasculares centrales y periféricos con carácter urgente, sin poder garantizar las medidas de asepsia, así como la disminución del nivel de conciencia de los pacientes tras la RCE y la ventilación mecánica invasiva prolongada, pueden aumentar el riesgo de infección. Además, se ha sugerido que la lesión de isquemia-reperfusión a nivel gastrointestinal puede producir una translocación bacteriana del tracto digestivo al torrente sanguíneo ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Los estudios publicados en adultos muestran una elevada probabilidad de desarrollar una infección tras la RCE ^{156,157,159}, siendo la neumonía la infección más frecuente, aunque no se ha encontrado que influya en la supervivencia. En el momento actual no existen datos con respecto a las complicaciones infecciosas en los niños después de una parada cardíaca.

3.4.6. Fallo multiorgánico.

El fallo multiorgánico (FMO) se caracteriza por la disfunción simultánea de órganos o sistemas, incluidos los sistemas respiratorio, cardiovascular, neurológico, renal, hematológico y hepático ¹⁶⁰. El FMO es frecuente en los niños en estado crítico y ocurre en casi el 20% de los casos en el primer día de ingreso ¹⁶¹. El FMO aumenta el riesgo de muerte y empeora el pronóstico funcional del paciente ¹⁶¹. La mortalidad asociada al desarrollo de fallo multiorgánico durante el ingreso en UCIP oscila entre el 10 % y el 54 % ¹⁶¹⁻¹⁶⁴.

En adultos ingresados tras una PC, Roberts et al. ¹⁶⁵ encontraron que el 96% de los pacientes tenían algún grado de disfunción de un órgano distinto del cerebro y el 66% tenían un FMO, siendo los sistemas cardiovascular y respiratorio los más comúnmente afectados. Parece que el FMO se produce como consecuencia del síndrome isquemia-reperfusión, y que las alteraciones hemodinámicas y en la oxigenación son las que mayor repercusión tienen en la evolución de los pacientes. En adultos la aparición de un FMO tras la RCE de una PC se asocia con un aumento de la mortalidad ¹⁶⁵. No existen estudios que hayan analizado la incidencia y el pronóstico del FMO tras la PC pediátrica.

3.5 Indicadores del pronóstico neurológico tras la RCE.

Tras la RCE, el examen físico sigue siendo esencial para evaluar el estado neurológico de los niños. Diversos estudios ^{17,118} han documentado una asociación entre la reactividad pupilar en las primeras 12 horas y la supervivencia, si bien, la utilidad de estos hallazgos para el pronóstico neurológico es limitada particularmente en el contexto de la hipotermia terapéutica o de la termorregulación. Así, en un estudio observacional de niños tratados con hipotermia terapéutica ¹⁶⁶, la ausencia de respuestas motoras y pupilares solo fueron predictivas de un resultado negativo (entendido como una escala de PCPC de 4-6) tras la recuperación de la normotermia. El electroencefalograma continuo (EEG) también puede ayudar a pronosticar el resultado. Varios estudios pediátricos han examinado la asociación de distintos registros de EEG con la supervivencia y el pronóstico neurológico tras la PC ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Los registros isoeléctricos o suprimidos se asociaron con una disminución de la supervivencia y una mala evolución neurológica, mientras que la presencia de un registro continuo y reactivo predijo una buena evolución neurológica independientemente de si el paciente estaba siendo tratado o no con hipotermia.

Las pruebas de imagen pueden ser también de utilidad para informar sobre la extensión de la lesión cerebral. Algunos estudios han evaluado la utilidad de medir la proporción de materia gris a blanca (GWR) en una tomografía axial computerizada (TAC) para estimar el daño neurológico. En estos estudios, la pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca en la TAC cerebral en determinados cortes, se identificó como un marcador de edema cerebral y se correlacionó con una menor supervivencia y un peor estado neurológico ¹⁷⁰⁻¹⁷². Por otro lado, la presencia de lesiones de los ganglios basales y de restricción de la difusión en la corteza también se han relacionado con un peor pronóstico neurológico ^{173,174}. No obstante, existen aún cuestiones importantes pendientes de dilucidar para mejorar la utilidad de la neuroimagen en la predicción del resultado neurológico, como el momento óptimo de realizar la resonancia magnética o la tomografía axial computerizada, la utilidad de visualizar regiones puntuales frente a todo el cerebro, y la relación que puede existir entre estos hallazgos y datos de función neurocognitiva y calidad de vida a largo plazo.

Los biomarcadores séricos, enolasa neuronal específica y proteína SB-100, han sido analizados en estudios pediátricos observándose una asociación entre su elevación tras la RCE y la mortalidad, pero los resultados han sido dispares y no está claro aún en qué momento se han de analizar, por lo que precisan una mayor evaluación ^{175,176}.

Parece claro que a día de hoy, el abordaje del pronóstico debe hacerse desde una perspectiva multidisciplinar combinando datos de los exámenes clínicos seriados con medidas neurofisiológicas, estudios de imagen y biomarcadores ^{31,37}.

4. MÉTODO UTSTEIN.

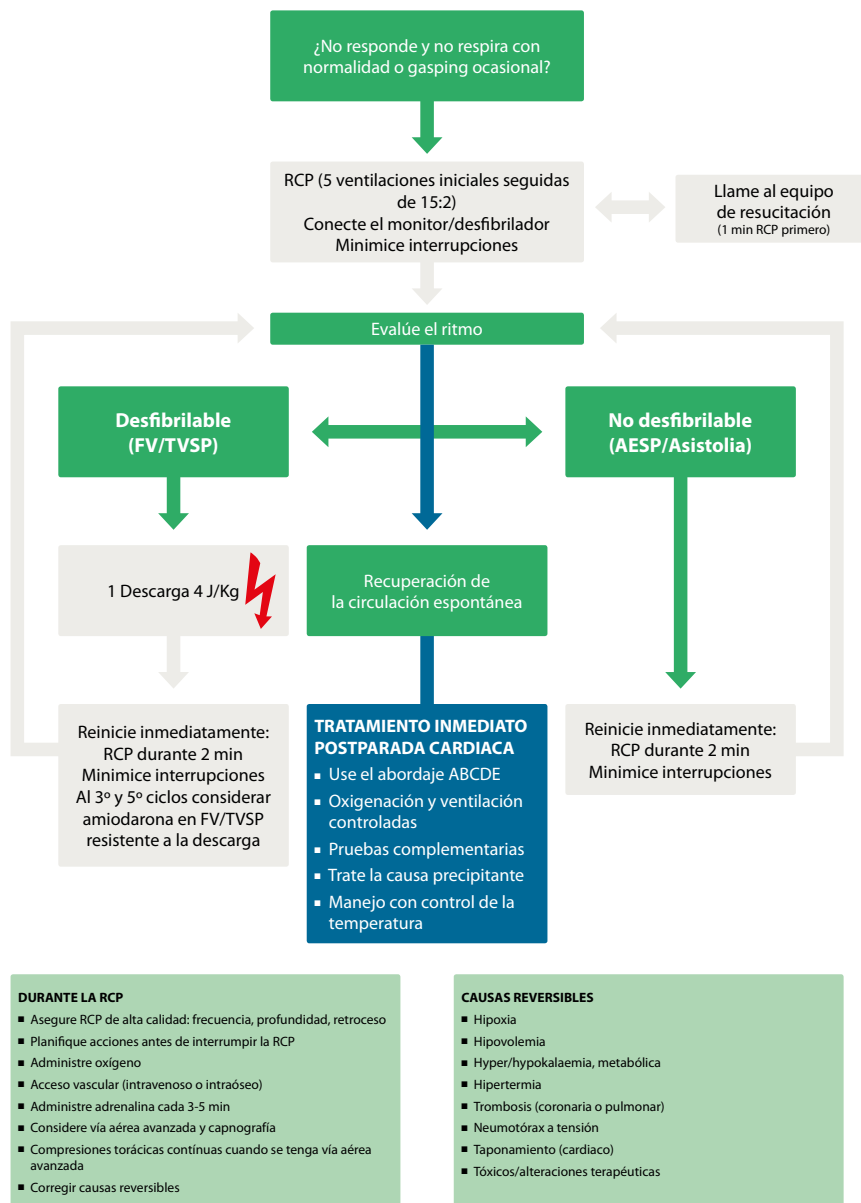
El estilo Utstein comprende un glosario de términos y un modelo para la comunicación de datos de la parada cardíaca y la reanimación cardiopulmonar. Se desarrolló en 1991 en Utstein, tras una reunión de representantes de la American Heart Association, el European Resuscitation Council, la Heart and Stroke Foundation de Canadá, y el Australian Resuscitation Council. En 1995 la American Academy of Pediatrics, American Heart Association y el European Resuscitation Council acordaron las definiciones y los términos del estilo Utstein pediátrico ^{129,177-179}.

El modelo Utstein detalla una lista de datos que deben ser incluidos en los informes, y definiciones de tiempos e intervalos relacionados con la RCP. Esta recogida uniforme de los datos permite la evaluación del proceso y la comparación de los resultados de acuerdo a criterios uniformes.

Figura 1. Algoritmo de reanimación cardiopulmonar avanzada. (Tomado de Manual del Curso de Reanimación cardiopulmonar básica y avanzada pediátrica. Guías del ERC. Edición 2015.)



Soporte Vital Avanzado Pediátrico



www.erc.edu | info@erc.edu
 Publicado Octubre 2015 por European Resuscitation Council vzw, Emile Vanderveldelaan 35, 2845 Niel, Belgium
 Copyright: © European Resuscitation Council vzw Referencia de producto: Poster_PAEDS_PALS_Algorithm_SPA_V20151214

II. HIPÓTESIS

Las hipótesis planteadas en los diferentes estudios fueron:

- El pronóstico de los niños que sufren una parada cardíaca intrahospitalaria depende de muchos factores etiológicos, nivel socioeconómico del país, lugar dentro del hospital donde ocurre la parada, y características de la reanimación cardiopulmonar.
- Las causas de parada cardíaca y el lugar dentro del hospital donde ocurren son diferentes en los países con menor nivel de desarrollo, y estos factores influyen significativamente en el pronóstico.
- La supervivencia de los niños que sufren una parada cardíaca intrahospitalaria en la infancia en España ha mejorado en los últimos 10 años.
- Los niños que sufren una parada cardíaca en la unidad de cuidados intensivos pediátricos tienen una mayor supervivencia y un mejor pronóstico neurológico que los que la presentan en otras áreas del hospital.
- Los niños que presentan ritmos desfibrilables tienen mejor pronóstico que los que presentan ritmos no desfibrilables. La dosis de desfibrilación de 4 J/kg es superior a la de 2 J/kg en la reversión de los ritmos desfibrilables en la parada cardíaca en niños.
- La presencia de hiperoxia, hipoxia, hipocapnia e hipercapnia tras la recuperación de una parada cardíaca intrahospitalaria en niños empeora el pronóstico.
- El desarrollo de fallo multiorgánico tras la recuperación de la parada cardíaca intrahospitalaria en niños es frecuente y aumenta la mortalidad.
- La presencia de una infección tras la recuperación de la circulación espontánea empeora el pronóstico.
- El pronóstico a largo plazo de los niños que sufren una parada cardíaca intrahospitalaria en la infancia es bueno, pero un porcentaje significativo queda con importantes secuelas neurológicas.

III. OBJETIVOS

1. Objetivos principales.

- Analizar la supervivencia a corto y largo plazo de los niños entre 1 mes y 16 años que presenten una parada cardíaca intrahospitalaria.
- Analizar los factores relacionados con la supervivencia y el pronóstico neurológico de la parada cardíaca intrahospitalaria en niños.

2. Objetivos secundarios.

- Estudiar la influencia del nivel socioeconómico en las causas, el tratamiento y la evolución de las paradas cardíacas intrahospitalarias en niños.
- Analizar los factores que intervienen en el pronóstico de la parada intrahospitalaria en España y sus diferencias con respecto a los encontrados 10 años antes.
- Analizar los factores que intervienen en la supervivencia tras una PC intrahospitalaria en niños en Honduras y compararlos con los de España.
- Estudiar las características de las paradas cardíacas que tienen lugar en las unidades de cuidados intensivos pediátricos su supervivencia y evolución neurológica.
- Analizar los resultados de la reanimación cardiopulmonar en las paradas cardíacas pediátricas intrahospitalarias que presentan ritmos desfibrilables.
- Analizar los factores pronósticos tras la recuperación de la circulación espontánea de una parada cardíaca intrahospitalaria en niños.
- Estudiar la incidencia del fallo multiorgánico y el valor pronóstico de las puntuaciones de valoración del fallo multiorgánico, en los niños que se han recuperado de una parada cardíaca intrahospitalaria.
- Analizar la incidencia de infección tras la recuperación de la circulación espontánea tras una parada cardíaca intrahospitalaria en niños, y su influencia en la supervivencia.
- Estudiar la supervivencia y evolución neurológica a largo plazo de los pacientes pediátricos que sufren una parada cardíaca intrahospitalaria.

IV. PACIENTES Y METODOS

1. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio observacional prospectivo multicéntrico internacional en el que se invitó a participar a los servicios de Pediatría y Cuidados Intensivos Pediátricos de los hospitales de países de Latinoamérica, España, Italia y Portugal. Los hospitales participantes están especificados en el Anexo I.

Se realizaron análisis parciales de los resultados en distintos países (Honduras y España), localizaciones dentro del hospital (unidad de cuidados intensivos), características de la parada cardíaca (ritmos desfibrilables), la evolución intrahospitalaria tras la recuperación de la circulación espontánea, y la evolución a largo plazo.

Se realizó también un estudio prospectivo observacional unicéntrico de la incidencia e influencia pronóstico de la infección y el fallo multiorgánico tras la recuperación de la circulación espontánea.

2. Sujetos de estudio.

Población diana: se consideraron como población diana todos los pacientes pediátricos ingresados en los hospitales de los países participantes.

Criterios de inclusión: se incluyeron en el estudio los niños con edades entre 1 mes y 16 años que sufrieron una PC intrahospitalaria durante el periodo de estudio.

Definición de parada cardíaca: se definió la PC como la interrupción brusca inesperada y potencialmente reversible de la circulación espontánea que requiere al menos 1 minuto de compresiones torácicas.

Criterios de exclusión: se excluyeron los niños menores de 1 mes de vida, los que sufrieron una PC como consecuencia del proceso terminal de una enfermedad irreversible, y aquellos en los existía una orden de no reanimación.

Período de estudio: la recogida de datos se inició en diciembre de 2007. La recogida de datos del estudio multicéntrico internacional finalizó en diciembre de 2009. La recogida de datos del estudio unicéntrico de fallo multiorgánico tras la RCE en junio de 2015 y la de la infección tras la RCE en enero de 2015.

Variables: la recogida de las variables del estudio se realizó conforme al cuestionario adjunto en el Anexo II. Todos los datos se ingresaron a través de un sitio web cifrado

seguro (<http://pcrpediatrica.com>) y se enviaron electrónicamente al centro de coordinación. Ese centro realizó una revisión para garantizar la calidad de los datos, y en los casos en los que fue necesario, se solicitó a los investigadores individualmente que completaran los datos que faltaban y resolvieran las discrepancias.

Las variables recogidas fueron las siguientes:

a) Del paciente: edad, sexo, peso, antecedentes familiares, antecedentes personales, diagnóstico.

b) De la parada cardíaca: causa, PC previa, lugar donde ocurre, monitorización previa, ventilación asistida previa, tratamiento inotrópico previo, tiempo de parada hasta el inicio de la reanimación cardiopulmonar.

c) De la reanimación cardiopulmonar: existencia de RCP, lugar, personal que la realiza, preparación del reanimador, RCP básica y duración, RCP avanzada, maniobras y dosis, ritmo electrocardiográfico, recuperación de la circulación y respiración espontáneas, estado neurológico al final de la reanimación, tiempo de reanimación, complicaciones durante la reanimación.

d) De la evolución tras la RCE: estado a su ingreso en el hospital y/o UCIP, gasometría, radiografía de tórax, estado neurológico, diuresis, sedación, mortalidad, causas y tiempo, muerte cerebral, donación de órganos, complicaciones en cuidados intensivos, días de ingreso en la UCIP, días de ingreso en el hospital, evolución neurológica y funcional al alta y al año.

3. Estudio estadístico.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciencies) (IBM SPSS Statistics, Chicago) en su versión número 18.0.

Se realizó un análisis descriptivo, expresándose las variables cuantitativas como media y desviación estándar o mediana y percentil 25-75 en función de la normalidad o no de su distribución. Las variables categóricas se presentan en números absolutos y porcentajes absolutos y/o relativos.

Se realizó un análisis univariante para establecer las asociaciones o diferencias entre la supervivencia (variable independiente) y los distintos factores evaluados.

Se utilizó la prueba de la T de Student en las variables cuantitativas para comparaciones de 2 grupos con muestras independientes. Se utilizó la prueba de la χ^2 de Pearson para las variables categóricas con más de 2 grupos cuando menos del 20% de las casillas tenían una frecuencia inferior a 5. La agrupación se llevó a cabo entre categorías contiguas en caso de ser ordinales. En todos los casos se comprobó la no significación estadística entre las categorías agrupadas. Se utilizó el test exacto de Fisher para las variables categóricas en tablas 2x2 con más del 20% de celdas con frecuencia esperada inferior a 5. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Se realizó posteriormente un análisis multivariante para estudiar los factores predictores o asociados a la supervivencia al alta hospitalaria, incluyéndose en el mismo todos los factores que alcanzaron significación estadística en el estudio univariante y que eran clínicamente relevantes. El análisis multivariante se realizó mediante una regresión de Cox, incluyéndose las distintas variables mediante el método de selección por pasos "hacia atrás" (razón de verosimilitud). Se realizó asimismo una evaluación de las posibles colinealidades e interacciones existentes entre las diversas variables analizadas. En el análisis multivariante se calculó la odds ratio (OR) o razón de la ventaja de cada variable independiente y sus intervalos de confianza al 95%. Las OR se expresan tanto crudas como ajustadas para las variables independientes fundamentales.

V. RESULTADOS

A continuación se presentan cada uno de los estudios publicados.

- Estudio multicéntrico internacional de parada cardíaca en niños:
 - López-Herce J, Del Castillo J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Intensive Care Med.* 2013;39:309–18.
- Parada cardíaca intrahospitalaria en España:
 - López-Herce J, del Castillo J, Cañadas S, Rodríguez-Núñez A, Carrillo A, Spanish Study Group of Cardiopulmonary Arrest in Children. In-hospital pediatric cardiac arrest in Spain. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2014;67:189–95.
- Parada cardíaca intrahospitalaria en Honduras:
 - Matamoros M, Rodríguez R, Callejas A, Carranza D, Zeron H, Sánchez C, et al. In-hospital pediatric cardiac arrest in Honduras. *Pediatr Emerg Care.* 2015;31:31–5.
- Parada cardíaca en la UCIP:
 - Del Castillo J, López-Herce J, Cañadas S, Matamoros M, Rodríguez-Núñez A, Rodríguez-Calvo A, et al. Cardiac arrest and resuscitation in the pediatric intensive care unit: a prospective multicenter multinational study. *Resuscitation.* 2014;85:1380–6.
- Ritmos desfibrilables en la parada cardíaca en la infancia:
 - Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, del Castillo J, Bellón JM, Iberian-American Paediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI. Shockable rhythms and defibrillation during in-hospital pediatric cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85:387–91.
- Factores pronósticos tras la recuperación de la circulación espontánea:
 - López-Herce J, del Castillo J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Post return of spontaneous circulation factors associated with

mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Crit Care*. 2014 3;18:607.

- Ventilación y oxigenación tras la recuperación de la circulación espontánea:
 - Del Castillo J, López-Herce J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Hyperoxia, hypocapnia and hypercapnia as outcome factors after cardiac arrest in children. *Resuscitation*. 2012;83:1456–61.

- Fallo multiorgánico tras la recuperación de la circulación espontánea:
 - Carbayo T, de la Mata A, Sánchez M, López-Herce J, Del Castillo J, Carrillo A, et al. Multiple organ failure after spontaneous return of circulation in cardiac arrest in children. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87:34–41.

- Infección tras la recuperación de la circulación espontánea:
 - Fernández A, Solís A, Cañete P, Del Castillo J, Urbano J, Carrillo A, et al. Incidence and prognosis of nosocomial infection after recovering of cardiac arrest in children. *Resuscitation*. 2017;113:87–9.

- Evolución a largo plazo:
 - Del Castillo J, López-Herce J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Long-term evolution after in-hospital cardiac arrest in children: Prospective multicenter multinational study. *Resuscitation*. 2015;96:126–34.

Jesús López-Herce
Jimena del Castillo
Martha Matamoros
Sonia Cañadas
Ana Rodríguez-Calvo
Corrado Cecchetti
Antonio Rodríguez-Núñez
Angel Carrillo Álvarez
Iberoamerican Pediatric Cardiac
Arrest Study Network RIBEPCI

Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study

Received: 18 May 2012
Accepted: 4 September 2012
Published online: 27 November 2012
© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2012

The investigators of the Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study are listed in the [Appendix](#).

J. López-Herce (✉) · J. del Castillo ·
A. C. Álvarez
Pediatric Intensive Care Department,
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón, Dr Castelo 47, 28009 Madrid,
Spain
e-mail: pielvi@hotmail.com
Tel.: +34-91-5290308
Fax: +34-91-5868018

M. Matamoros
Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras

S. Cañadas
Hospital Valle de Hebrón, Barcelona, Spain

A. Rodríguez-Calvo
Hospital Niño Jesús, Tucumán, Argentina

C. Cecchetti
Ospedale Bambinu Gesu, Rome, Italy

A. Rodríguez-Núñez
Hospital Clínico Universitario de Santiago
de Compostela, Santiago, Spain

Abstract Purpose: To analyze prognostic factors associated with in-hospital cardiac arrest (CA) in children. **Methods:** A prospective, multicenter, multinational, observational study was performed on pediatric in-hospital CA in 12 countries and included 502 children between 1 month and 18 years. The primary endpoint was survival at hospital discharge. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess the influence of each factor on mortality. **Results:** Return of spontaneous circulation was achieved in 69.5 % of patients; 39.2 % survived to hospital discharge and 88.9 % of survivors had good neurological outcome. The pre-arrest factors related to mortality were lower Human Development Index [odds ratio (OR) 2.32, 95 % confidence interval (CI) 1.28–4.21], oncohematologic disease (OR 3.33, 95 % CI 1.60–6.98), and treatment

with inotropic drugs at the time of CA (OR 2.35, 95 % CI 1.55–3.56). CA and resuscitation factors related to mortality were CA due to neurological disease (OR 5.19, 95 % CI 1.49–18.73) and duration of cardiopulmonary resuscitation greater than 10 min (OR 4.00, 95 % CI 1.49–18.73). Factors related to survival were CA occurring in the pediatric intensive care unit (PICU) (OR 0.38, 95 % CI 0.16–0.86) and shockable rhythm (OR 0.26, 95 % CI 0.09–0.73). **Conclusions:** In-hospital CA in children has a low survival but most of the survivors have a good neurological outcome. Some prognostic risk factors cannot be modified, making it important to focus efforts on improving hospital organization to care for children at risk of CA in the PICU and, in particular, in other hospital areas.

Keywords Cardiac arrest · Cardiopulmonary resuscitation · Resuscitation · Prognostic factors

Introduction

Despite the advances in prevention, training in cardiopulmonary resuscitation (CPR), and early treatment of cardiac arrest (CA), mortality after CA in children remains very high [1–14]. Out-of-hospital and in-hospital

CA in children can have different etiologies, resuscitation characteristics, prognosis, and clinical course [1–14].

There are few prospective studies that have analyzed the causes and risk factors that influence the prognosis of in-hospital CA in children. All of them have been performed in only one country (most with the same database

Original article

In-hospital Pediatric Cardiac Arrest in Spain



Jesús López-Herce,^{a,*} Jimena del Castillo,^a Sonia Cañadas,^b Antonio Rodríguez-Núñez,^c Ángel Carrillo^a and the Spanish Study Group of Cardiopulmonary Arrest in Children 

^aServicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^bSección de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^cServicio de Cuidados Intensivos Pediátricos y Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

Article history:

Received 18 May 2013

Accepted 17 July 2013

Available online 12 December 2013

Keywords:

Cardiac arrest

Cardiopulmonary resuscitation

Resuscitation

Children

ABSTRACT

Introduction and objectives: The objective was to analyze the characteristics and prognostic factors of in-hospital pediatric cardiac arrest in Spain.

Methods: A prospective observational study was performed to examine in-hospital pediatric cardiac arrest. Two hundred children were studied, aged between 1 month and 18 years, with in-hospital cardiac arrest. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess the influence of each factor on survival to hospital discharge.

Results: Return of spontaneous circulation was achieved in 74% of the patients and 41% survived to hospital discharge. The survival rate was significantly higher than that reported in a previous Spanish study 10 years earlier (25.9%). In the univariate analysis, the factors related to mortality were body weight higher than 10 kg; continuous infusion of vasoactive drugs prior to cardiac arrest; sepsis and neurological disorders as causes of cardiac arrest, the need for treatment with adrenaline, bicarbonate, and volume expansion, and prolonged cardiopulmonary resuscitation. In the multivariate analysis, the factors related to mortality were hematologic/oncologic diseases, continuous infusion of vasoactive drugs prior to cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation for more than 20 min, and treatment with bicarbonate and volume expansion.

Conclusions: Survival after in-hospital cardiac arrest in children has significantly improved in recent years. The factors related to in-hospital mortality were hematologic/oncologic diseases, continuous infusion of vasoactive drugs prior to cardiac arrest, the duration of cardiopulmonary resuscitation, and treatment with bicarbonate and volume expansion.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Parada cardíaca pediátrica intrahospitalaria en España

RESUMEN

Introducción y objetivos: Analizar las características y los factores pronósticos de la parada cardíaca intrahospitalaria en España.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyó a 200 niños, de edades entre 1 mes y 18 años, con parada cardíaca intrahospitalaria. Se realizó un estudio univariable y multivariable para analizar la influencia de los factores en la supervivencia al alta del hospital.

Resultados: En un 74% de los pacientes se logró la recuperación de la circulación espontánea y el 41% sobrevivía al alta del hospital. La supervivencia fue mayor que la del estudio realizado 10 años antes (25.9%). En el estudio univariable, los factores relacionados con la mortalidad fueron el peso superior a 10 kg, el tratamiento con fármacos vasoactivos en perfusión continua antes de la parada, la sepsis y la enfermedad neurológica como causas de la parada cardíaca, la necesidad de tratamiento con adrenalina, bicarbonato y expansión de volumen, y un tiempo de reanimación cardiopulmonar largo. En el estudio multivariable, los antecedentes hematooncológicos, el tratamiento previo con fármacos vasoactivos, la duración de la reanimación cardiopulmonar superior a 20 min, el tratamiento con bicarbonato y la expansión de fluidos fueron los factores relacionados con la mortalidad.

Conclusiones: La supervivencia a la parada cardíaca intrahospitalaria en la infancia ha mejorado significativamente en los últimos años. Las enfermedades hematooncológicas, el tratamiento previo con fármacos vasoactivos, la duración de la reanimación cardiopulmonar y el tratamiento con bicarbonato y expansión de líquidos son los factores asociados con la mortalidad al alta hospitalaria.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Palabras clave:

Parada cardíaca


Reanimación cardiopulmonar

Reanimación

Niños

* Corresponding author: Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr. Castelo 47, 28009 Madrid, Spain.

E-mail address: pielvi@hotmail.com (J. López-Herce).

 A list of the researchers participating in the Spanish Study Group for Cardiopulmonary Arrest in Children is provided in the [Appendix](#).

In-hospital Pediatric Cardiac Arrest in Honduras

Martha Matamoros, MD,* Roger Rodriguez, MD,* Allison Callejas, MD,* Douglas Carranza, MD,*
Hilda Zeron, MD,* Carlos Sánchez, MD,* Jimena del Castillo, MD,† and Jesús López-Herce, MD, PhD,†
for the Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI

Objectives: The objective of this study was to analyze the characteristic and the prognostic factors of in-hospital pediatric cardiac arrest (CA) in a public hospital Honduras.

Methods: A prospective observational study was performed on pediatric in-hospital CA as a part of a multicenter international study. One hundred forty-six children were studied. The primary end point was survival at hospital discharge. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess the influence of each factor on mortality.

Results: Cardiac arrest occurred in the emergency department in 66.9%. Respiratory diseases and sepsis were predominant causes of CA. Return of spontaneous circulation was achieved in 60% of patients, and 22.6% survived to hospital discharge. The factors related with mortality were nonrespiratory cause of CA (odds ratio [OR], 2.55; $P = 0.045$), adrenaline administration (OR, 4.96; $P = 0.008$), and a duration of cardiopulmonary resuscitation more than 10 minutes (OR, 3.40; $P = 0.012$).

Conclusions: In-hospital CA in children in a developing country has low survival. Patients with nonrespiratory causes and those who need adrenaline administration and prolonged resuscitation had worse prognosis.

(*Pediatr Emer Care* 2015;31: 31–35)

Cardiac arrest (CA) is an important cause of death in children, and its mortality remains very high.^{1–14} Several studies that have analyzed the causes and risk factors that influence the prognosis of in-hospital CA in children, but most have been performed in developed countries.^{5–9} Survival varies depending on the site of arrest, underlying disease, initial electrocardiographic (ECG) rhythm, and the duration of cardiopulmonary resuscitation (CPR),^{1–14} but also of local organization of the resuscitation.¹⁵

Mortality in developing countries such as Honduras is high. To improve the results of resuscitation in each country, it is important to know the most important factors that influence survival. The main objective of the present study has been to analyze the factors affecting mortality and outcome of in-hospital CA in children in a public hospital in Honduras.

METHODS

A prospective observational multicenter study in Latin American countries, Spain, Portugal, and Italy was performed.¹⁶ In this secondary analysis, data of CA in Honduras were analyzed.

The study was approved by the local institutional review board. A protocol was drawn up in accordance with the Utstein style.^{17,18} Children aged 1 month to 18 years who suffered

in-hospital CA between December 2007 and December 2009 were included. Neonates and all of out-of-hospital CA were excluded.

Cardiac arrest was defined as unresponsiveness, apnea, absence of signs of life, and absence of a palpable central pulse or bradycardia of less than 60 beats/min with poor perfusion in infants, requiring external cardiac compressions and assisted ventilation.

The following variables were included: patient-related variables (age, sex, weight, cause of the arrest, existence of a previous arrest, family and personal background, and clinical and neurological status according to the Pediatric Cerebral Performance Category [PCPC] and Pediatric Overall Performance Category scales¹⁹) and arrest and life support-related variables (type of initial arrest, respiratory or cardiac, hospital area where the CA occurred, monitored variables, assisted ventilation, vasoactive drugs administered before the arrest, time elapsed from onset of arrest to initiation of CPR maneuvers and procedures performed during resuscitation, initial ECG rhythm, total duration of CPR, hospital course). Variable definitions were based on Utstein style guidelines.^{17,18} The primary end point was survival at hospital discharge.

Data were collected previously in a registration on the Web site (<http://www.pcrpediatrica.com>). A protocol was drawn up in accordance with the Utstein style guidelines. All data were entered via a secure, encrypted Web site and were electronically submitted to the coordinating center. That center performed a review to ensure data quality, and site investigators were queried to complete missing data and resolve discrepancies.

Statistical analyses were conducted using SPSS software version 18.1 (SPSS Inc, Chicago, Ill). Outcomes were compared between groups using the χ^2 test or Fisher exact test for categorical variables. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess the influence of each one of the factors on mortality. A logistic regression model was constructed including variables available before and during the arrest. All individual factors with statistical significance in the univariate analysis and $P < 0.1$ were eligible for inclusion in the logistic regression model. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals were calculated for each model. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

One hundred forty-six patients (54.7% male) with in-hospital CA were studied. Return of spontaneous circulation was achieved in 60% of patients, but only 33 (22.6%) survived to hospital discharge.

Characteristics of Patients and Pre-CA Clinical State

The characteristics of the patients and their relationship with survival at hospital discharge (univariate analysis) are summarized in Table 1.

The mean age was 52 months (range, 1 month to 17 years), and the mean weight was 17.2 kg (range, 2–80 kg). Fifty-four percent of the patients were boys. There are no differences in mortality between sexes or ages.

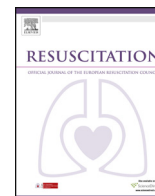
From the *Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras; and †Pediatric Intensive Care Department, Instituto de Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.

Reprints: Jesús López-Herce, MD, PhD, Pediatric Intensive Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr Castelo 47 28009, Madrid, Spain (e-mail: pielvi@hotmail.com).

This study was supported in part by grant RT02377 from the Science and Technology for Development (CYTED) Program and by grant PI081167 from Carlos III Institute of Health, Spain.

Copyright © 2015 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0749-5161



Clinical Paper

Cardiac arrest and resuscitation in the pediatric intensive care unit: A prospective multicenter multinational study[☆]



Jimena del Castillo^a, Jesús López-Herce^{a,*}, Sonia Cañadas^b, Martha Matamoros^c, Antonio Rodríguez-Núñez^d, Ana Rodríguez-Calvo^e, Angel Carrillo^a, Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI¹

^a Pediatric Intensive Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^b Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Valle de Hebro'n, Barcelona, Spain

^c Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras

^d Pediatric Intensive Care Department, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, Spain

^e Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Niño Jesús, Tucumán, Argentina

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 February 2014

Received in revised form 13 May 2014

Accepted 20 June 2014

Keywords:

Cardiac arrest

Resuscitation

Pediatric intensive care unit

Critically ill children

Long-term outcome

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to analyze the mortality and neurological outcome factors of in-pediatric intensive care unit (in-PICU) cardiac arrest (CA) in a multicenter international study.

Patients and methods: It was a prospective observational multicenter study in Latin-American countries, Spain, Portugal, and Italy. A total of 250 children aged from 1 month to 18 years who suffered in-PICU CA were studied. Countries and patient-related variables, arrest life, support-related variables, procedures, and clinical and neurological status at hospital discharge according to the Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) scale were registered. The primary endpoint was survival at hospital discharge and neurological outcome at the same time was the secondary endpoint. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed.

Results: Return of spontaneous circulation maintained longer than 20 min was achieved in 172 patients (69.1%) and 101 (40.4%) survived to hospital discharge. In the univariate analysis, oncohematologic diseases, inotropic infusion at the time of CA, sepsis and neurologic causes of CA, primary cardiac arrest, need of adrenaline, bicarbonate or volume expansion during resuscitation, and long duration of resuscitation were related with mortality. In the multivariate logistic regression analysis, factors related to mortality were hemato-oncologic illness and previous treatment with vasoactive drugs at the time of CA event, neurological etiology of CA, and cardiopulmonary resuscitation (CPR) duration for more than 10 min. One year after CA, neurological status was assessed in 65 patients; among them, 81.5% had mild disabilities or none.

Conclusions: Survival with good neurological outcome of CA in the PICU is improving. The most important prognostic indicator is the duration of resuscitation.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

[☆] A Spanish translated version of the summary of this article appears as Appendix in the final online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.06.024>.

* Corresponding author at: Pediatric Intensive Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr Castelo 47, 28009 Madrid, Spain.

E-mail addresses: pielvi@hotmail.com, jesuslopezherce@hotmail.com

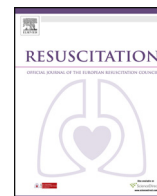
(J. López-Herce).

¹ Investigators of the Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network are listed in Appendix.

1. Introduction

Cardiac arrest (CA) in children has specific etiology, resuscitation characteristics, and outcome.^{1–18} Although advances in prevention, cardiopulmonary resuscitation (CPR) training, and early CPR have decreased pediatric CA mortality,¹⁹ that one remains high.^{1–19}

Although critically ill children are a CA high-risk population, the pediatric intensive care unit (PICU) setting (monitoring, staff presence and training, and immediate treatment) should influence positively the CPR results and outcome. There are few prospective studies that have analyzed the causes, risk factors, and outcome



Clinical paper

Shockable rhythms and defibrillation during in-hospital pediatric cardiac arrest[☆]

Antonio Rodríguez-Núñez^{a,*}, Jesús López-Herce^b, Jimena del Castillo^b,
José María Bellón^b, Iberian-American Paediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI¹

^a Paediatric Emergency and Critical Care Division, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Spain

^b Paediatric Intensive Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 September 2013

Received in revised form 22 October 2013

Accepted 9 November 2013

Keywords:

Cardiac arrest

Cardiopulmonary resuscitation

Children

Ventricular fibrillation

Defibrillation

Outcome

ABSTRACT

Objective: To analyze the results of cardiopulmonary resuscitation (CPR) that included defibrillation during in-hospital cardiac arrest (IH-CA) in children.

Methods: A prospective multicenter, international, observational study on pediatric IH-CA in 12 European and Latin American countries, during 24 months. Data from 502 children between 1 month and 18 years were collected using the Utstein template. Patients with a shockable rhythm that was treated by electric shock(s) were included. The primary endpoint was survival at hospital discharge. Univariate logistic regression analysis was performed to find outcome factors.

Results: Forty events in 37 children (mean age 48 months, IQR: 7–15 months) were analyzed. An underlying disease was present in 81.1% of cases and 24.3% had a previous CA. The main cause of arrest was a cardiac disease (56.8%). In 17 episodes (42.5%) ventricular fibrillation (VF) or pulseless ventricular tachycardia (pVT) was the first documented rhythm, and in 23 (57.5%) it developed during CPR efforts. In 11 patients (27.5%) three or more shocks were needed to achieve defibrillation. Return of spontaneous circulation (ROSC) was obtained in 25 cases (62.5%), that was sustained in 20 (50.0%); however only 12 children (32.4%) survived to hospital discharge. Children with VF/pVT as first documented rhythm had better sustained ROSC (64.7% vs. 39.1%, $p = 0.046$) and survival to hospital discharge rates (58.8% vs. 21.7%, $p = 0.02$) than those with subsequent VF/pVT. Survival rate was inversely related to duration of CPR. Clinical outcome was not related to the cause or location of arrest, type of defibrillator and waveform, energy dose per shock, number of shocks, or cumulative energy dose, although there was a trend to better survival with higher doses per shock (25.0% with $<2\text{ J kg}^{-1}$, 43.4% with $2\text{--}4\text{ J kg}^{-1}$ and 50.0% with $>4\text{ J kg}^{-1}$) and worse with higher number of shocks and cumulative energy dose.

Conclusion: The termination of pediatric VF/pVT in the IH-CA setting is achieved in a low percentage of instances with one electrical shock at 4 J kg^{-1} . When VF/pVT is the first documented rhythm, the results of defibrillation are better than in the case of subsequent VF/pVT. No clear relationship between defibrillation protocol and ROSC or survival has been observed. The optimal pediatric defibrillation dose remains to be determined; therefore current resuscitation guidelines cannot be considered evidence-based, and additional research is needed.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Ventricular fibrillation (VF) and pulseless ventricular tachycardia (pVT) may occur in 7–25% of children with in-hospital cardiac

arrest (IH-CA), as the first or subsequent rhythm.^{1–6} VF and pVT must be immediately treated with electric shock(s) and good quality cardiopulmonary resuscitation (CPR).^{7,8}

Although defibrillators are widely used and evidence-based guidelines exist for adults, defibrillation in children is based on limited evidence and unanswered questions still persist about the optimal treatment of pediatric shockable rhythms.^{2,4,9,10}

In terms of shock dose, from the 2005 guidelines the European Resuscitation Council (ERC) recommends 4 J kg^{-1} ^{7,11} while American Heart Association (AHA) guidelines recommend 2 J kg^{-1} for the first shock and 4 J kg^{-1} for subsequent shocks.^{8,12} Up to now, the results from the few studies that include patients treated with 2 J kg^{-1} indicate that such a dose is suboptimal^{1,2,4,10} but no

[☆] A Spanish translated version of the abstract of this article appears as Appendix in the final online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.11.015>.

* Corresponding author at: Paediatric Emergency and Critical Care Division, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Choupana, s/n, 15706 Santiago de Compostela, Spain.

E-mail address: Antonio.Rodriguez.Nunez@sergas.es (A. Rodríguez-Núñez).

¹ See Appendix A for the list of collaborators.

RESEARCH

Open Access

Post return of spontaneous circulation factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study

Jesús López-Herce^{1,2*}, Jimena del Castillo^{1,2}, Martha Matamoros³, Sonia Canadas⁴, Ana Rodríguez-Calvo⁵, Corrado Cecchetti⁶, Antonio Rodríguez-Núñez⁷, Ángel Carrillo^{1,2} and Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI⁸

Abstract

Introduction: Most studies have analyzed pre-arrest and resuscitation factors associated with mortality after cardiac arrest (CA) in children, but many patients that reach return of spontaneous circulation die within the next days or weeks. The objective of our study was to analyze post-return of spontaneous circulation factors associated with in-hospital mortality after cardiac arrest in children.

Methods: A prospective multicenter, multinational, observational study in 48 hospitals from 12 countries was performed. A total of 502 children aged between 1 month and 18 years with in-hospital cardiac arrest were analyzed. The primary endpoint was survival to hospital discharge. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess the influence of each post-return of spontaneous circulation factor on mortality.

Results: Return of spontaneous circulation was achieved in 69.5% of patients; 39.2% survived to hospital discharge and 88.9% of survivors had good neurological outcome. In the univariate analysis, post- return of spontaneous circulation factors related with mortality were pH, base deficit, lactic acid, bicarbonate, FiO₂, need for inotropic support, inotropic index, dose of dopamine and dobutamine at 1 hour and at 24 hours after return of spontaneous circulation as well as Pediatric Intensive Care Unit and total hospital length of stay. In the multivariate analysis factors associated with mortality at 1 hour after return of spontaneous circulation were PaCO₂ < 30 mmHg and >50 mmHg, inotropic index >14 and lactic acid >5 mmol/L. Factors associated with mortality at 24 hours after return of spontaneous circulation were PaCO₂ > 50 mmHg, inotropic index >14 and FiO₂ ≥ 0.80.

Conclusions: Secondary in-hospital mortality among the initial survivors of CA is high. Hypoventilation, hyperventilation, FiO₂ ≥ 0.80, the need for high doses of inotropic support, and high levels of lactic acid were the most important post-return of spontaneous circulation factors associated with in-hospital mortality in children in our population.

* Correspondence: pielvi@hotmail.com

¹Pediatric Intensive Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr Castelo 47, 28009 Madrid, Spain

²Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (Red SAMID), Dr Castelo 47, 28009 Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 López-Herce et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Introduction

Most studies have analyzed pre-arrest and resuscitation factors associated with mortality after cardiac arrest (CA) in children [1-13]. Previous studies have shown that lower human development index of countries, characteristics of the hospital, CA that occurred out of hospital and out of the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), oncohematologic disease, treatment with inotropic drugs at the time of the CA, CA due to neurological disease or sepsis, time to the initiation of resuscitation, asystole as the initial electrocardiographic (ECG) rhythm, need for adrenaline, bicarbonate or fluid expansion and the duration of cardiopulmonary resuscitation (CPR) are associated with higher mortality [1-13].

An important percentage of patients that reach return of spontaneous circulation (ROSC) die within the next days or weeks. However, there are no multicenter, multinational prospective studies on CA in children to have analyzed post-ROSC prognostic factors. In previous studies performed on the same prospective register we have analyzed the pre-arrest and resuscitation factors [11] and the ventilation and oxygenation factors associated with mortality [14]. The objective of the present study was to analyze the factors affecting mortality and neurological outcome of in-hospital CA in children. The hypothesis was that respiratory status and hemodynamic status are the most important prognosis factors after ROSC in children.

Methods

An open multicenter prospective study was designed and information and an invitation to participate were sent to the pediatric departments and PICUs of hospitals in Latin-American countries, Spain, Portugal, and Italy. The study was approved by local Institutional Review Boards (Additional file 1). Registration on the website [15] was necessary to participate in the study. Consent of parents of patients was not considered necessary because it was an observational study during and after CA and it is necessary to obtain data immediately.

A protocol was drawn up in accordance with the Utstein style [16,17]. Children aged from 1 month to 18 years who suffered in-hospital CA between December 2007 and December 2009 were included. CA was defined by the presence of all the following signs: unresponsiveness, apnea, absence of signs of life and absence of a palpable central pulse or bradycardia with less than 60 beats per minute (bpm) with poor perfusion in infants requiring external cardiac compressions and assisted ventilation.

All data were entered via a secure, encrypted website and were electronically submitted to the coordinating center. That center performed a review of all records to ensure data quality, and site investigators were queried to complete missing data and resolve discrepancies.

Patient-related variables and arrest and life support-related parameters have been previously published [11] and also the relationship between ventilation and oxygenation with mortality [14]. In the present study we analyzed the influence on survival of several post-ROSC parameters, such as arterial gasometry and lactic acid at the first hour and 24 hours after ROSC, the need for mechanical ventilation, recovery of spontaneous breathing (although mechanical ventilation could be needed), the need for vasoactive drugs and doses of vasoactive drugs, vasoactive-inotropic index (VIS) [18], and ECG rhythm after ROSC. Hospital course and clinical and neurological status at hospital discharge according to the pediatric cerebral performance category [PCPC] were registered [19]. Variable definitions were based on Utstein-style guidelines [16,17]. The primary endpoint was survival to hospital discharge. The secondary outcome measure was neurological status at hospital discharge; a good neurological status was defined as a PCPC score of 1 or 2 [19].

Statistical analyses were conducted using SPSS software version 18.1 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Outcomes were compared between groups using the chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test for categorical variables. Univariate and multivariate logistic regression analysis was performed to assess the influence of each one of the factors on mortality. A logistic regression model was constructed for variables at 1 hour and at 24 hours after ROSC. All individual factors with statistical significance in the univariate analysis and $P < 0.1$ were eligible for inclusion in the logistic regression model. Receiver operator characteristic (ROC) curves were used to decide cutoff values for VIS and lactic acid. Ventilation and oxygenation cutoff values were chosen according to previous studies [20,21] and normal limits of pH, ventilation and oxygenation. Finally a logistic regression model was constructed including patient-related variables, arrest- and life support-related parameters, and post-ROSC parameters. Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated for each model. ROC curves were used to assess the predictive capacity of each model.

Results

Forty-eight hospitals from twelve countries participated in the study. The analysis included 563 episodes of in-hospital CA in 502 patients. CA occurred in the PICU in 50% of cases, in the emergency department in 26.8%, and in other hospital areas in 23.2%.

Return of spontaneous circulation (ROSC) for more than 20 minutes was achieved in 349 patients (69.5%), but 152 (30.3%) patients died later in hospital due to new CA (32.9%), multiple organ dysfunction (27%), limitation of medical therapy (25%) or brain death (15.1%): 197 patients (39.2%) survived to hospital discharge. Five patients were rescued with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) during CPR and four

of them survived to hospital discharge. The characteristics of the 502 patients, pre-arrest factors, and cardiac arrest and resuscitation factors associated with mortality have been previously published [11].

Post-ROSC factors associated with mortality

Table 1 shows the comparison between survivors and non-survivors in post-ROSC factors. Non-survivors had lower pH, higher base excess, higher lactic acid levels and higher inspired oxygen fraction (FiO₂) at 1 and 24 hours after ROSC than survivors. A greater percentage of non-survivors needed inotropic support, and they required higher doses of dopamine and dobutamine, and had a higher inotropic score than survivors did. Nevertheless, the percentage of patients receiving milrinone was lower in non-survivors than in survivors. When patients without inotropic support before CA were analyzed separately, children who required inotropic support after ROSC had

42.1% higher mortality than those who did not need it 26.9% ($P = 0.036$). Finally, the length of PICU stay and total hospital stay was shorter in non-survivors.

Table 2 summarizes post-ROSC factors and their relationship with survival to hospital discharge in the univariate regression analysis. The need for inotropic support, an inotropic index greater than 14, the absence of spontaneous breathing, PaCO₂ < 30 mmHg or >50 mmHg, FiO₂ ≥ 0.80 and lactic acid levels >5 mmol/L at 1 hour after ROSC, as well as pH <7.30, PaCO₂ > 50 mmHg and FiO₂ > 50% at 24 hours after ROSC were significantly associated with higher mortality rates. There were no significant differences in post-ROSC PaO₂ between survivors and non-survivors patients, even when the 24 patients with cyanotic heart disease and 6 patients on ECMO were excluded of analysis.

In the multivariate analysis, factors associated with mortality at 1 hour after ROSC were PaCO₂ < 30 mmHg

Table 1 Comparison between survivors and non-survivors

	Number of patients	Non-survivors Median (IQR)	Survivors Median (IQR)	P-value
Gasometry at 1 h				
pH	259	7.23 (7.03 to 7.35)	7.29 (7.17 to 7.38)	0.004
PaO ₂ , mmHg	253	78.5 (45.0 to 125.0)	81.0 (47.0 to 136.0)	0.476
PaO ₂ /FiO ₂	231	85.5 (50.75 to 189.5)	111 (63 to 242)	0.101
PaCO ₂ , mmHg	255	46 (32 to 63)	42 (34 to 52)	0.314
HCO ₃ mEq/L	241	18 (12.0 to 24.5)	21 (15 to 25)	0.064
BE	233	-8 (-2 to -15)	-6 (-0.75 to -12)	0.049
Lactic acid, mmol/L	136	7.2 (7 to 13)	4.1 (1.89 to 8)	0.002
FiO ₂	249	100 (72.5 to 100)	100 (50 to 100)	0.034
Gasometry at 24 h				
pH	209	7.35 (7.26 to 7.42)	7.40 (7.34 to 7.45)	0.001
PaO ₂ , mmHg	205	77 (50 to 124)	82 (49.75 to 119.25)	0.924
PaO ₂ /FiO ₂	178	125 (70.25 to 242.08)	111 (63 to 242)	0.031
PaCO ₂ , mmHg	208	42.5 (34.25 to 53.5)	41 (35 to 46)	0.175
HCO ₃ , mEq/L	205	22 (19 to 27)	25 (21 to 29)	0.009
BE	186	-2 (-5 to 3.1)	1 (-3 to 5)	0.031
Lactic acid, mmol/L	123	2 (1.2 to 6.47)	1.4 (0.9 to 2.25)	0.007
FiO ₂	191	80(50 to 100)	45 (30 to 65)	0.001
Lactic acid clearance, %	99	60 (25 to 75)	68.63 (27.81 to 84.70)	0.385
Mechanical ventilation after ROSC, %	215	94.4	93.5	0.756
Vasoactive treatment				
Patients with vasopressors after ROSC, %	173	76.3	63.9	0.039
Inotropic score after ROSC	154	80.7 (121.6)	38.3 (78.7)	0.001
Length of stay				
Days in the PICU	224	7.9 (14.7)	17.4 (19.4)	0.001
Days in hospital ward	118	4.5 (6.9)	17.3 (19.4)	0.001

Significant values marked in bold. BE, base excess; PICU, Pediatric ICU; ROSC, return of spontaneous circulation; FiO₂, inspired oxygen fraction; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen.

Table 2 Univariate analysis of mortality according to post-return of spontaneous circulation factors

	Patients, number	Patients, %	Mortality, %	Odds ratio	95% CI	P-value
Mechanical ventilation						
No	42	6.1	41.2	1		
Yes	173	93.9	45	3.273	0.713 to 15.027	0.127
Vasoactive drugs						
No	79	31.3	29.1	1		
Yes	173	68.7	42.8	1.820	1.028 to 3.222	0.040
Vasoactive-inotropic score						
<14	62	40.3	29	0.390		
>14	92	59.7	51	2.564	1.288 to 5.050	0.007
Electrocardiographic rhythm after ROSC						
Sinus rhythm	230	72.8	43.5	1		
Other rhythms	86	27.2	53.5	1.495	0.909 to 2.459	0.113
Recovery of spontaneous breathing						
Yes	86	26	22.1	1		
No	245	74	57.1	4.694	2.659 to 8.333	0.001
pH 1 h						
7.30 to 7.50	96	37.1	37.5	1		
<7.30	154	59.5	48.7	1.582	0.941 to 2.662	0.084
>7.50	9	3.5	22.2	0.476	0.094 to 2.418	0.371
PaO₂ 1 h						
60 to 200 mmHg	123	48.6	44.7	1		
<60 mmHg	96	37.9	43.8	0.962	0.562 to 1.646	0.887
>200 mmHg	34	13.4	32.4	0.591	0.265 to 1.318	0.199
PaCO₂ 1 h						
30 to 50 mmHg	133	52.2	33.1	1		
<30 mmHg	37	14.5	62.2	3.323	1.560 to 7.079	0.002
>50 mmHg	85	33.3	52.9	2.276	1.302 to 3.978	0.004
CO₃H 1 h						
20 to 26 mEq/L	75	31.1	36	1		
<20 mEq/L	118	49	46.6	1.552	0.857 to 2.812	0.147
>26 mEq/L	48	19.9	41.7	1.27	0.604 to 2.669	0.528
Base excess 1 h						
+4 to -4	48	20.6	37.5	1		
<-4	154	66.1	46.8	1.463	0.753 to 2.844	0.261
> +4	31	13.3	41.9	1.204	0.479 to 3.027	0.694
FiO₂ 1 h						
<0.50	42	16.7	12.1	1		
0.50 to 0.79	41	16.3	12.9	1.150	0.468 to 2.847	0.756
≥0.80	169	67.1	75	2.120	1.044 to 4.311	0.038
PaO₂/FiO₂ 1 h						
>300	166	16.7	45.5	1		
200 to 300	37	11.7	25.8	0.417	0.154 to 1.134	0.087
<200	28	71.6	46	1.024	0.530 to 1.978	0.945

Table 2 Univariate analysis of mortality according to post-return of spontaneous circulation factors (Continued)

Lactic acid 1 h						
<2 mmol/L	27	19.9	22.2	1		
2 to 5 mmol/L	39	28.7	28.2	1.375	0.438 to 4.318	0.585
>5 mmol/L	70	51.5	51.4	3.706	1.335 to 10.29	0.012
pH 24 h						
7.30 to 7.50	158	75.6	27.8	1		
<7.30	39	18.7	53.8	3.023	1.472 to 6.205	0.003
>7.50	70	5.7	33.3	1.295	0.371 to 4.520	0.685
PaO₂ 24 h						
60 to 200 mmHg	121	59	32.2	1		
<60 mmHg	70	34.1	28.6	0.841	0.442 to 1.601	0.598
>200 mmHg	14	6.8	57.1	2.803	0.910 to 8.636	0.073
PaCO₂ 24 h						
30 to 50 mmHg	123	68.3	25.2	1		
<30 mmHg	14	7.8	35.7	1.649	0.513 to 5.294	0.401
>50 mmHg	43	23.9	51.2	3.109	1.508 to 6.409	0.002
CO₃H 24 h						
20 to 26 mEq/L	90	43.9	36.7	1		
<20 mEq/L	41	20	43.9	1.352	0.638 to 2.865	0.432
>26 mEq/L	74	36.1	24.3	0.555	0.281 to 1,099	0.091
Base excess 24 h						
+4 to -4	90	48.4	30	1		
<-4	52	28	40.4	1.581	0.774 to 3.229	0.209
> + 4	44	23.7	22.7	0.686	0.297 to 1.585	0.378
FiO₂ 24 h						
<0.50	80	41.9	22.1			
0.50 to 0.79	48	25.1	25	2.376	1.051 to 5.371	0.038
≥0.80	63	33	52.9	5.778	2.726 to 12.245	0.001
PaO₂/FiO₂ 24 h						
>300	116	18.2	21.6	1		
200 to 300	34	16.3	30.3	2.327	0.988 to 5.481	0.053
< 00	28	65.5	39.1	1.576	0.536 to 4.636	0.408
Lactic acid 24 h						
<2 mmol/L	73	59.3	23.3	1		
2 to 5 mmol/L	29	23.6	37.9	2.013	0.798 to 5.081	0.139
>5 mmol/L	21	17.1	47.6	2.995	1.086 to 8.254	0.034
Lactic acid clearance						
>50%	56	55.9	28.8	1		
≤50%	43	44.1	30.8	1.099	0.497 to 2.433	0.841

Significant values marked in bold. Lactid acid clearance: (lactate after ROSC minus lactate 24 hours after ROSC) × 100/lactate after ROSC. ROSC, return of spontaneous of circulation; FiO₂, inspired oxygen fraction; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen.

and >50 mmHg, inotropic index >14 and lactic acid >5 mmol/L (Table 3). Factors associated with mortality at 24 hours after ROSC were PaCO₂ > 50 mmHg, inotropic index >14 and FiO₂ ≥ 0.8 (Table 3).

The logistic regression model at 1 hour after ROSC had an AUC of 0.733 (CI 0.681 to 0.785; *P* =0.001). The logistic regression model at 24 hours after ROSC had an AUC of 0.769 (CI 0.720 to 0.819; *P* =0.001), (Figure 1).

Table 3 Multivariate logistic regression study including mortality risk factors at 1 hour and 24 hours after return of spontaneous circulation

	Odds ratio	95% CI	P-value
1 hour after return of spontaneous circulation			
PaCO ₂ < 30 mmHg	2.640	1.190 to 5.857	0.017
PaCO ₂ > 50 mmHg	1.950	1.063 to 3.576	0.031
Lactic acid >5 mmol/L	2.021	0.926 to 4.413	0.077
Vasoactive-inotropic score >14	2.454	1.252 to 4.810	0.009
24 hours after ROSC			
PaCO ₂ > 50 mmHg	2.541	1.156 to 5.587	0.020
FiO ₂ ≥ 0.80	3.864	1.698 to 8.794	0.001
Vasoactive-inotropic score >14	2.070	1.008 to 4.249	0.047

Post-ROSC factors associated with neurological outcome

Neurological status at hospital discharge was assessed in 120 patients (60.9%), and 107 of them (89%) had a normal neurological status or showed mild disability (PCPC 1 or 2). PCPC before CA and at hospital discharge was compared. Only 2.8% of patients with PCPC 1 or 2 before CA presented a PCPC >2 at hospital discharge.

When comparing patients with good and bad neurological outcome (PCPC >2), at 1 hour after ROSC those with a bad outcome had significantly lower levels of bicarbonate (19.1 (7.4) mEq/L versus 21.8 (6.9) mEq/L; *P* =0.025), higher lactic acid levels (8.1 (6.5) mmol/L versus 5.8 (11.3) mmol/L; *P* =0.003) and higher base excess (BE) (-7.1 (9.4) mEq/L versus -3.4 (9.6) mEq/L; *P* =0.042) (Table 4). A higher percentage of patients with bad neurological outcome received dobutamine (40.9%) than those with good neurological outcome (19%) *P* =0.007 (Table 4).

The univariate analysis showed that dobutamine administration and lactic acid levels >5 mmol/L at 1 hour, and pH >7.50, PaCO₂ > 50 mmHg and BE >4 mEq/L at 24 hours after ROSC were associated with poor neurological evolution (Table 5).

In the multivariate analysis the only factor associated with poor neurological outcome at 1 hour after ROSC was lactic acid above 5 mmol/L (OR 9.902, CI (1.992 to 51.008); *P* =0.006). None of the factors at 24 hours after ROSC showed statistical significance in the multivariate analysis.

Pre-arrest, resuscitation and post-ROSC factors

The multivariate analysis including pre-arrest factors, resuscitation factors and post-ROSC factors is shown in Table 6. Factors associated with in-hospital mortality were hemato-oncologic illness, neurologic cause of arrest, CA in the emergency department, treatment with

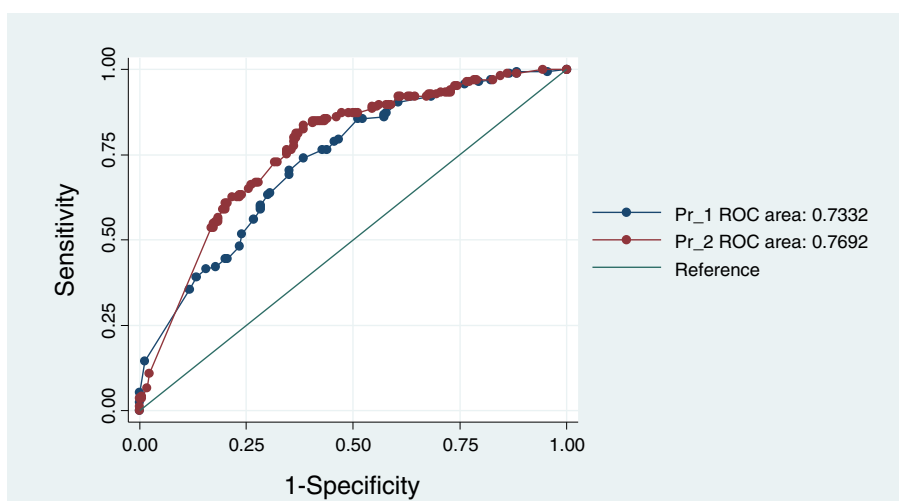


Figure 1 Receiver operator characteristic (ROC) curves of mortality-associated factors at 1 hour after return of spontaneous circulation (ROSC) (area under the curve (AUC) 0.733, CI (0.681 to 0.785); *P* =0.001) and at 24 hours after ROSC (AUC 0.769, CI (0.720 to 0.819); *P* =0.001).

Table 4 Comparison between patients with pediatric cerebral performance category (PCPC) 1 to 2 and those with PCPC >2

	PCPC 1 to 2 Mean (SD)	PCPC >2 Mean (SD)	P-value
Gasometry 1 h			
pH	7.29 (0.14)	7.24 (0.17)	0.120
PaO ₂ , mmHg	118.0 (104.9)	88.3 (58.8)	0.330
PaO ₂ /FiO ₂	175.1 (143.1)	121.2 (89.8)	0.111
PaCO ₂ , mmHg	46.1 (14.5)	45.6 (19.4)	0.297
CO ₃ H mEq/L	21.8 (6.9)	19.1 (7.4)	0.025
Base excess	-3.4 (9.6)	-7.1 (9.4)	0.042
Lactic acid, mmol/L	5.8 (11.3)	8.1 (6.5)	0.003
FiO ₂	77.9 (27.8)	76.8 (26.8)	0.867
Gasometry 24 h			
pH	7.39 (0.08)	7.39 (0.12)	0.546
PaO ₂ , mmHg	96.7 (66.0)	77.4 (40.3)	0.094
PaO ₂ /FiO ₂	207.1 (132.7)	162.5 (119.8)	0.053
PaCO ₂ , mmHg	42.7 (10.7)	43.8 (13.1)	0.681
CO ₃ H, mEq/L	25.2 (5.0)	26.2 (6.7)	0.389
Base excess	0.6 (5.2)	1.5 (7.7)	0.710
Lactic acid, mmol/L	2.2 (2.9)	6.8 (20.7)	0.405
FiO ₂	53.3 (24.4)	57.9 (26.4)	0.425
Lactic acid clearance, %	37.1 (81.9)	72.6 (19.2)	0.009
Mechanical ventilation, %	94.4	97.4	0.667
Vasoactive treatment			
Patients with pressors after ROSC, %	57.9	77.5	0.033
Inotropic score after ROSC	45.3 (78.4)	36.4 (52.6)	0.693
Patients with dopamine, %	34	43.2	0.349
Dopamine dose, mcg/kg/min	9.4 (4.9)	10.7 (5.9)	0.518
Patients with dobutamine, %	19	40.9	0.007
Dobutamine dose, mcg/kg/min	13.7 (8.1)	9.2 (4.9)	0.070
Patients with adrenaline, %	20	18.2	1.000
Adrenaline dose, mcg/kg/min	0.6 (0.6)	0.4 (0.1)	0.667
Patients with noradrenaline, %	12	13.6	0.789
Noradrenaline dose, mcg/kg/min	0.8 (0.7)	1.3 (0.9)	0.312
Patients with milrinone, %	20	11.4	0.241
Milrinone dose, mcg/kg/min	0.8 (0.2)	0.8 (0.3)	0.812
Length of stay			
Days in the Pediatric ICU	17.3 (17.9)	22.3 (24.6)	0.610
Days in hospital ward	16.3 (18.1)	21.0 (26.0)	0.648

Significant values marked in bold. ROSC, return of spontaneous circulation.

inotropic drugs before CA, administration of sodium bicarbonate, PaCO₂ < 30 mmHg 1 hour after ROSC, PaCO₂ > 50 mmHg one hour after ROSC and FiO₂ ≥ 0.80 24 hours after ROSC.

Discussion

To our knowledge, this is the first multicenter multinational study that analyzed the association of early post-ROSC factors with outcome of in-hospital cardiac

Table 5 Univariate analysis of bad neurologic evolution (pediatric cerebral performance category (PCPC) >2) according to post-return of spontaneous circulation (ROSC) factors

	Patients, %	PCPC >2, %	Odds ratio	95% CI	P-value
Patients					
Mechanical ventilation					
No	4.7	16.7	1.000		
Yes	95.3	30.9	2.235	0.252 to 19.791	0.470
Vasoactive drugs					
No	42.1	18.4	1.000		
Yes	57.9	36	1.739	0.793 to 3.186	0.167
Adrenaline					
No	80.6	31	1.000		
Yes	19.4	28.6	0.889	0.358 to 2.207	0.800
Noradrenaline					
No	87.5	30.2	1.000		
Yes	12.5	33.3	1.158	0.405 to 3.313	0.785
Dopamine					
No	63.2	27.5	1.000		
Yes	36.8	35.8	1.475	0.714 to 3.049	0.294
Dobutamine					
No	74.3	24.3	1.000		
Yes	25.7	48.6	2.951	1.351 to 6.448	0.007
Milrinone					
No	82.6	32.8	1.000		
Yes	17.4	20	0.513	0.179 to 1.469	0.213
Vasoactive-inotropic score					
<14	48.1	43.2	1.000		
>14	51.9	35	0.707	0.282 to 1.772	0.459
Echocardiographic rhythm after ROSC					
Sinus rhythm	74	27.8	1.000		
Other rhythms	26	36.8	1.497	0.685 to 3.274	0.312
Recovery of spontaneous breathing					
Yes	65.3	25.5	1.000		
No	34.7	33.3	1.340	0.648 to 2.767	0.430
pH 1 h					
7.30 to 7.50	40.8	21.6	1.000		
<7.30	54.4	32.4	1.739	0.752 to 4.023	0.196
>7.50	4.8	33.3	1.818	0.293 to 11.265	0.521
PaO₂ 1 h					
60 to 200 mmHg	45.2	33.3	1.000		
<60 mmHg	40.5	29.4	0.833	0.368 to 1.885	0.661
>200 mmHg	14.3	16.7	0.400	0.103 to 1.553	0.186
PaCO₂ 1 h					
30 to 50 mmHg	62.1	23.4	1.000		
<30 mmHg	9.7	50	3.278	0.940 to 11.425	0.062
>50 mmHg	28.2	37.1	1.937	0.815 to 4.601	0.134

Table 5 Univariate analysis of bad neurologic evolution (pediatric cerebral performance category (PCPC) >2) according to post-return of spontaneous circulation (ROSC) factors (Continued)

CO₃H 1 h						
20 to 26 mEq/L	34.7	23.8	1.000			
<20 mEq/L	44.6	38.9	2.036	0.831 to 4.991	0.120	
>26 mEq/L	20.7	20	0.800	0.239 to 2.683	0.718	
BE						
+4 to -4	24.8	25	1.000			
<-4	61.1	33.3	1.500	0.557 to 4.041	0.423	
> +4	14.2	18.8	0.692	0.152 to 3.163	0.635	
FiO₂ 1 h						
<0.50	50.9	25.5	1.000			
0.50 to 0.79	25.9	32.1	1.125	0.324 to 3.909	0.853	
≥0.80	23.1	44	1.125	0.409 to 3.097	0.820	
PaO₂/FiO₂ 1 h						
>300	15.9	16.7	1.000			
200 to 300	12.4	14.3	3.049	0.083 to 11.149	0.092	
<200	71.7	34.6	1.286	0.224 to 7.370	0.778	
Lactic acid 1 h						
<2 mmol/L	21.3	6.2	1.000			
2 to 5 mmol/L	37.3	25	3.520	0.675 to 18.366	0.135	
>5 mmol/L	41.3	41.9	9.263	1.883 to 45.560	0.006	
pH 24 h						
7.30 to 7.50	80.6	26	1.000			
<7.30	12.9	43.8	2.214	0.749 to 6.545	0.151	
>7.50	6.5	62.5	4.744	1.059 to 21.248	0.042	
PaO₂ 24 h						
60 to 200 mmHg	58.5	29.2	1.000			
< 60 mmHg	36.6	37.8	1.474	0.670 to 3.243	0.334	
>200 mmHg	4.9	0	0			
PaCO₂ 24 h						
30 to 50 mmHg	76.9	24.1	1.000			
<30 mmHg	5.6	50	3.150	0.589 to 16.859	0.180	
>50 mmHg	17.6	52.6	3.500	1.248 to 9.819	0.017	
CO₃H 24 h						
20 to 26 mEq/L	43	26.9	1.000			
<20 mEq/L	15.7	26.3	0.969	0.295 to 3.189	0.959	
>26 mEq/L	41.3	36	1.527	0.658 to 3.544	0.325	
BE 24 h						
+4 to -4	50	19.6	1.000			
<-4	23.2	38.5	2.557	0.914 to 7.155	0.774	
> +4	26.8	46.7	3.580	1.351 to 9.482	0.010	
FiO₂ 24 h						
<0.50	21.4	28	1.000			
0.50 to 0.79	19.7	30.4	1.387	0.511 to 3.765	0.521	
≥0.80	59	30.4	2.301	0.850 to 6.229	0.100	

Table 5 Univariate analysis of bad neurologic evolution (pediatric cerebral performance category (PCPC) >2) according to post-return of spontaneous circulation (ROSC) factors (Continued)

PaO₂/FiO₂ 24 h					
>300	21	13.6	1.000		
200 to 300	17.1	22.2	3.128	0.974 to 10.049	0.056
<200	61.9	40	1.312	0.284 to 6.067	0.728
Lactic acid 24 h					
<2 mmol/L	66.7	26.9	1.000		
2 to 5 mmol/L	20.5	31.2	1.234	0.364 to 4.187	0.736
>5 mmol/L	12.8	40	1.810	0.444 to 7.380	0.408

Significant values marked in bold.

arrest in children according to the Utstein style guidelines. Sustained ROSC was achieved in 69.5% patients but secondary in-hospital mortality among the initial survivors of CA was 43.5% and survival to hospital discharge was therefore 39.2%.

Oxygenation and ventilation parameters

Several studies, including our previous analysis, showed that alterations in ventilation and oxygenation during the first hours after ROSC are associated with prognosis [14,20-24]. Our study shows that PaCO₂ < 30 mmHg and >50 mmHg at 1 hour and PaCO₂ > 50 mmHg at 24 hours after ROSC are mortality indicators [14]. Our results differ from those reported in a retrospective study in 195 children after CA, in which no relationship was found between ventilation and mortality [20]. Hyperventilation may increase mortality and brain damage by reducing cerebral blood flow and tissue perfusion resulting in ischemia [22]. On the other hand, hypoventilation may increase the risk of cerebral edema and intracranial hypertension due to cerebral vasodilation [23]. In addition, hypercapnia can impair myocardial function and induce vasoconstriction of the pulmonary vascular bed [23]. Our findings highlight the importance of monitoring ventilation using capnography and blood gas analysis in order to rapidly achieve an appropriate ventilation status after ROSC,

although capnography values can be altered in patients with abnormal PaO₂/FiO₂.

PaO₂ was not associated with mortality in the univariate or in the multivariate analysis at 1 hour and at 24 hours after ROSC. Two recent retrospective studies in children did not find this association between mortality and oxygenation either [20,24]. Nevertheless, another retrospective study that analyzed 1,875 pediatric patients found a correlation between mortality in the PICU and hypoxia and, to a lesser extent, with hyperoxia. This study did not analyze the relationship between ventilation and mortality [21].

In our study, non-survivors had higher FiO₂ than survivors, and the univariate analysis showed that FiO₂ ≥ 0.80 was associated with mortality. The multivariate logistic regression study showed that high FiO₂ could be considered a risk factor only at 24 hours after ROSC. Elevated FiO₂ may cause cellular toxicity as shown in previous studies in neonates [25]. On the other hand, elevated FiO₂ could also indicate a greater need for oxygen, as worse tissue oxygenation may exist. Nevertheless, no relationship was found between PaO₂ or PaO₂/FiO₂ and mortality in the patients in our study, and it may be that these patients did not require such a high FiO₂. On the other hand we did not find association between ventilation and oxygenation parameters and neurologic outcome. This may be because the number of patients with hypoxia and hyperoxia was

Table 6 Multivariate logistic regression study including pre-arrest, resuscitation and post-return of spontaneous circulation (ROSC) mortality risk factors

Mortality risk factors	Odds ratio	95% CI	P-value
Hemato-oncologic illness	2.633	1.072 to 6.469	0.035
Neurologic cause of cardiac arrest	5.528	1.726 to 17.701	0.004
Place of arrest (emergency department)	3.170	1.707 to 5.887	<0.001
Inotropic drugs prior to cardiac arrest	2.191	1.194 to 4.020	0.011
Sodium bicarbonate administration during resuscitation	3.241	1.850 to 5.677	<0.001
PaCO ₂ < 30 mmHg 1 h after ROSC	2.623	1.076 to 6.397	0.034
PaCO ₂ > 50 mmHg 1 h after ROSC	2.004	1.011 to 3.970	0.046
FiO ₂ ≥ 0.80 24 hours after ROSC	4.611	1.934 to 10.993	<0.001

insufficient to detect significant differences, or that only important alterations in oxygenation could influence neurologic outcome.

We think that it is possible that ventilation and oxygenation could influence the prognosis of children who suffer CA. However, multicenter controlled studies with a sufficient number of patients are needed because many other factors besides ventilation and oxygenation may influence outcome in CA patients.

Lactid acid

Lactic acid is one of the most commonly used parameters to assess and monitor hypoperfusion or tissue hypoxia in critically ill patients, as it has been demonstrated to have good prognostic capacity and it is easy and fast to measure [26]. Lactate levels in patients who have recovered from CA probably reflect the severity of the ischemia-reperfusion syndrome. Nevertheless, high lactic acid levels may exist without the presence of tissue hypoperfusion due to the administration of adrenaline or to the presence of hyperglycemia, which are very common after CA [26].

Several studies have found that lactate levels in the first 48 hours after CA is lower in survivors and in patients without neurological damage [27-29]. The levels of lactate after ROSC and 12 or 24 h later were significantly higher in non survivors adults and children after out-of-hospital and in-hospital CA [9,30-33]. Lactate clearance within the first 24 hours (lactate after ROSC minus lactate 24 hours after ROSC) \times 100/lactate after ROSC) is significantly higher in survivors than in non-survivors [30-32].

In our study, non-survivors had more acidosis both at 1 hour and at 24 hours after ROSC. Acidosis was mainly due to metabolic acidosis, with lower bicarbonate levels and higher base deficit in non-survivors than in survivors. Nevertheless, the only factor associated with mortality in the logistic regression analysis was lactic acid at 1 hour and at 24 hours after ROSC. Non-survivors presented significantly higher levels of lactic acid at 1 and 24 hours after ROSC, and lactic acid levels >5 mmol/L were associated with higher mortality in the univariate and multivariate analysis.

Although lactate at 1 and at 24 hours after ROSC was higher in non-survivors, no significant differences were found in lactate clearance, because lactate acid levels significantly decreased in the first 24 hours in both groups (from 16.9 to 5.8 mmol/L in non-survivors and from 6.7 to 3.7 mmol/L in survivors).

Vasoactive treatment

Hemodynamic alterations after ROSC are also late mortality risk factors. Cardiac rhythm after ROSC and need for vasoactive drugs in the first 24 hours were

analyzed in order to assess hemodynamic alterations. Other hemodynamic parameters, such as heart rate, blood pressure or central venous pressure were not registered. The non-surviving group had a greater percentage of patients requiring vasoactive support and at higher doses (higher inotropic index) than the surviving group. The univariate and multivariate studies showed that vasoactive-inotropic score >14 was significantly associated with mortality.

Several studies have found that the need for pressors previous to CA is a mortality risk factor, both in adults [34-37] and in children [4,6,8,11]. Our study shows that the need for pressors and at higher doses (vasoactive-inotropic score) after CA is associated with higher risk of mortality. This fact has also been found by Meert *et al.* [9]. This highlights the influence of early hemodynamic alterations on outcome in children after CA, and the importance of treating these alterations as they appear.

On the other hand, a large percentage of patients received more than one vasoactive agent after ROSC. That may be the cause for not finding a significant association between mortality and the administration or dosage of any specific vasoactive drug, but with the intensity of vasoactive treatment in general. Inotropic score has proved to be appropriate in assessing vasoactive support and its relationship with mortality in several studies in children in shock, after open heart surgery and after heart transplantation [18,38,39]. Rhodes *et al.* found that the inotropic score was higher in non-survivors than in survivors with CA after congenital heart surgery [39]. Our study also suggests that the vasoactive-inotropic score may be a useful prognostic indicator in children after CA.

A recent retrospective study in adults showed that the combination of elevated lactate levels and the need for vasoactive support had a good mortality predictive capacity in patients that recovered from CA [40]. Our results agree with those from the mentioned study, although in our study the dose of vasoactive support also proved to have mortality predictive capacity. Furthermore, PaCO₂ levels, which were not registered in the study in adults, also proved to have prognostic capacity in our study. On the other hand, lactic acid levels >5 mmol/L at 1 hour after ROSC was the only factor that was associated with bad neurological outcome in our study.

Pre-arrest, resuscitation and post-ROSC multivariate analysis

Meert *et al.* [9] performed a multivariate analysis including pre-arrest, resuscitation and 12 h post-ROSC factors. In this study the only post-ROSC factor associated with survival at hospital discharge was the responsive pupils after ROSC.

Conversely, our multivariate analysis, including pre-arrest, resuscitation and post-ROSC factors, showed that the post-ROSC factors associated with mortality were hypoventilation and hyperventilation 1 hour after ROSC and high FiO₂ 24 hours after ROSC, highlighting the importance of the control of ventilation and oxygenation after ROSC.

Limitations

Our study has several limitations. One of them is that hemodynamic variables such as heart rate, blood pressure and central venous pressure in the first 24 hours after ROSC were not registered, making it impossible to accurately assess the presence of shock in these patients. In a recent study hypotension after ROSC was related to bad prognosis [41]. Hypothermia or hyperthermia and the parameters of mechanical ventilation were not registered neither.

Pre-arrest values of lactate or vasoactive-inotropic score could influence post-ROSC values but we did not register pre-arrest lactate and VIS data in our patients. On the other hand, our study has only analyzed prognostic factors in the first 24 hours after ROSC, which may be the most important but not the only ones. Other factors that affect prognosis but may appear in the following days, such as nosocomial infections or multiple organ failure, were not analyzed. Actually, the median PICU stay for non-survivors was 8 days, and many of these patients died because of complications due to multi-organ failure.

Finally, only 61% of patients have neurologic outcome evaluation, although there were no differences in baseline characteristics between patients with and without a neurologic outcome measure. On the other hand, only a small number of patients had bad neurological outcomes. This is why the power of the statistical analysis in relationship with neurological outcome is poor, so results must be interpreted with caution. Therefore, more studies are needed to prospectively assess both early and late post-ROSC mortality and neurologic outcome risk factors in children after CA.

Conclusions

We conclude that secondary in-hospital mortality among the initial survivors of CA is high (43.5% in our study). The most important early mortality risk factors after ROSC in in-hospital CA in children are hyperventilation, hypoventilation, high FiO₂ requirements need for high doses of inotropic drugs and high lactic acid levels. High lactic acid levels at 1 hour after ROSC were associated with bad neurological outcome.

Key messages

- Secondary in-hospital mortality among the initial survivors of CA is high (43.5% in our study)

- The most important early mortality risk factors after ROSC in-hospital CA in children were hyperventilation, hypoventilation, need for high doses of inotropic drugs, high lactic acid levels and high FiO₂ requirements
- High lactic acid levels at 1 hour after ROSC were associated with bad neurological outcome
- Early treatment of hemodynamic and respiratory disturbances after ROSC could improve mortality in initial survivors of CA

Additional file

Additional file 1: List of Hospital Review Boards.

Abbreviations

BE: base excess; bpm: beats per minute; CA: cardiac arrest; CPR: cardiopulmonary resuscitation; ECG: electrocardiographic; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; FiO₂: inspired oxygen fraction; OR: adjusted odds ratios; PaO₂: arterial partial pressure of oxygen; PCPC: pediatric cerebral performance category; PICU: Pediatric Intensive Care Unit; ROC: receiver operator characteristic; ROSC: return of spontaneous circulation; VIS: vasoactive-inotropic index.

Competing interests

All authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JLH: conceived, designed and coordinated the study, analyzed data and drafted the manuscript. JC: participated in the design and coordination of the study, in the statistical analysis of data and helped to draft the manuscript. MM: participated in the coordination of the study, analysis of data and helped to draft the manuscript. SC: participated in the coordination of the study, analysis of data and helped to draft the manuscript. ARC: participated in the coordination of the study, analysis of data and helped to draft the manuscript. CC: participated in the coordination of the study, analysis of data and helped to draft the manuscript. ARN: participated in the design and coordination of the study and helped to draft the manuscript. AC: participated in the design and coordination of the study and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This study was supported in part by grant RT02377 from the Science and Technology for Development (CYTED) Program and by grant PI081167 from Carlos III Institute of Health, Spain. They did not participate in design, collection, analysis, interpretation of data, writing of the manuscript or the decision to submit the manuscript for publication. List of the investigators of the Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network: Jesús López-Herce, Jimena del Castillo, Javier Urbano, Angel Carrillo, Jose Maria Bellon, Sarah Fernández (Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain), Martha Matamoros, Roger Rodríguez, Allison Callejas, Douglas Carranza, Hilda Zerón (Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras), Sonia Canadas, Pedro Dominguez (Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain), Ana Rodriguez Calvo, Lorenzo Marcos (Hospital Nino Jesus, Tucuman, Argentina), Corrado Cechetti (Ospedale Bambinu Gesu, Roma, Italy), Marta Silva (Hospital San Joao, Porto, Portugal), Regina Grigolli Cesar (Irmandade da Santa Casa de Misericórdia, Sao Paulo, Brasil), Javier Pilar Orive (Hospital de Cruces, Baracaldo, Spain), Ana Maria Nieva (Hospital de Ninos Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina), Antonio Rodriguez-Nunez (Hospital Clinico Universitario, Santiago de Compostela, Spain), Marta Parada (Hospital Pediatrico, Coimbra, Portugal), Maria Angeles Garcia Teresa (Hospital Nino Jesus, Madrid, Spain), Di Prietro Pasquale (Ospedale Gaslini, Genova, Italy), Miguel Angel Delgado (Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain), Mauricio Fernandez, Hospital Pablo Tobon Uribe, Medellin, Colombia), Roxana Flavia Jaen (Hospital Britanico, Buenos Aires, Argentina), Juan Garbayo Solana (Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain), Raul Borrego Dominguez (Hospital

Virgen de la Salud, Toledo, Spain), Victor Monreal (Hospital Roberto del Rio, Santiago de Chile, Chile), Cristina Molinos (Hospital de Cabueñes, Asturias, Spain), Iolster Thomas (Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina), Ricardo Iramain (Hospital Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay), Juan Carlos de Carlos (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain), Corsino Rey Galán (Hospital Central de Asturias, Oviedo, Spain), Custodio Calvo Macías, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain), Olivia Pérez Quevedo (Hospital Materno Infantil de Las Palmas, Las Palmas de Gran Canaria, Spain), Adriana Koliski (Hospital da Clinicas da UFPR, Curitiba, Brasil), Santiago Campos (Hospital SOLCA, Quito, Ecuador), Alfredo Reparaz (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain), Sivia Sanchez Perez (Corporacion Parc Taul, Sabadell, Spain), Deolinda Matos (Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal), Claudia Carolina Benaroya Hospital Regional Rio Gallegos, Rio Gallegos, Argentina), Jessica Ortiz Rodríguez (Hospital San Juan de Dios, Barcelona, Spain), Pedro Pablo Oyagüez (Complejo Asistencial de Burgos, Spain), Juan Carlos de Carlos (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain), Mario José Sánchez Fernández (Hospital Josep Trueta, Gerona, Spain), Cristina Molinos (Hospital de Cabueñes, Asturias, Spain), Concepción Goñi Orayen (Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Spain), Asunción Pino Vázquez (Hospital Clínico de Valladolid, Spain), M^a Elena May Llanas (Hospital Mutua de Tarraça, Barcelona, Spain), Abián Montesdeoca Melián (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain), Isabel Lucía Benítez Gómez (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain), Antonio de Francisco (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain), Santiago Hermógenes Esquivel (Hospital Oscar Alende, Lomas de Zamora; Vicente López y Planes, General Rodríguez, Argentina), Cecilia Andrea Chede (Hospital de Clínicas UBA, Caba, Argentina), Gabriel Cassaletti Bustillo (Clínica Shaio, Bogota, Colombia), Lourdes Marroquin Yanez (Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico, Spain).

Author details

¹Pediatric Intensive Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr Castelo 47, 28009 Madrid, Spain. ²Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (Red SAMID), Dr Castelo 47, 28009 Madrid, Spain. ³Hospital Escuela, Boulevard Suyapa, Tegucigalpa, Honduras. ⁴Hospital Valle de Hebrón, Passeig Vall d'Hebrón, 119-129 08035 Barcelona, Spain. ⁵Hospital Nino Jesús, Hungría 750, 4000 San Miguel de Tucumán, Argentina. ⁶Ospedale Bambinu Gesu, Via della Torre di Palidoro, 00050 Fiumicino Roma, Italy. ⁷Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Travesía de Choupana, s/n, 15706 A Coruña, Spain. ⁸Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPIC, Dr Castelo 47, 28009 Madrid, Spain.

Received: 30 May 2014 Accepted: 20 October 2014

Published online: 03 November 2014

References

1. Suominen P, Olkkola KT, Voipio V, Korpela R, Palo R, Rasanen J: **Utstein style reporting of in-hospital paediatric cardiopulmonary resuscitation.** *Resuscitation* 2000, **45**:17–25.
2. Reis AG, Nadkarni V, Perondi MB, Grisi S, Berg RA: **A prospective investigation into the epidemiology of in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation using the International Utstein reporting style.** *Pediatrics* 2002, **109**:200–209.
3. López-Herce J, Garcia C, Dominguez P, Carrillo A, Rodriguez-Nunez A, Calvo C, Delgado MA, and the Spanish Study Group of Cardiopulmonary Arrest in Children: **Characteristics and outcome of cardiorespiratory arrest in children.** *Resuscitation* 2004, **63**:311–313.
4. Rodriguez-Nunez A, Lopez-Herce J, Garcia C, Carrillo A, Dominguez P, Calvo C, Delgado MA, and the Spanish Study Group of Cardiopulmonary Arrest in Children: **Effectiveness and long-term outcome of cardiopulmonary resuscitation in paediatric intensive care units in Spain.** *Resuscitation* 2006, **71**:301–309.
5. Tibballs J, Kinney S: **A prospective study of outcome of in-patient paediatric cardiopulmonary arrest.** *Resuscitation* 2006, **71**:310–318.
6. De Mos N, van Litsenburg RR, McCrindle B, Bohn DJ, Parshuram CS: **Pediatric in-intensive-care-unit cardiac arrest: incidence, survival, and predictive factors.** *Crit Care Med* 2006, **34**:1209–1215.
7. Meaney PA, Nadkarni VM, Cook EF, Testa M, Helfaer M, Kaye W, Larkin GL, Berg RA, National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators: **Higher survival rates among younger patients after pediatric intensive care unit cardiac arrest.** *Pediatrics* 2006, **118**:2424–2433.
8. Wu ET, Li MJ, Huang SC, Wang CC, Liu YP, Lu FL, Ko WJ, Wang MJ, Wang JK, Wu MH: **Survey of outcome of CPR in pediatric in-hospital cardiac arrest in a medical center in Taiwan.** *Resuscitation* 2009, **80**:443–448.
9. Meert KL, Donaldson A, Nadkarni V, Tieves KS, Schleien CL, Brill RJ, Clark RS, Shaffner DH, Levy F, Statler K, Dalton HJ, van der Jagt EW, Hackbarth R, Pretzlaff R, Hernan L, Dean JM, Moler FW, Pediatric Emergency Care Applied Research Network: **Multicenter cohort study of in-hospital pediatric cardiac arrest.** *Pediatr Crit Care Med* 2009, **10**:544–553.
10. Berens RJ, Cassidy LD, Matchey J, Campbell D, Colpaert KD, Welch T, Lawson M, Peterson C, O'Flynn J, Dearth M, Tieves KS: **Probability of survival based on etiology of cardiopulmonary arrest in pediatric patients.** *Paediatr Anaesth* 2011, **21**:834–840.
11. López-Herce J, Del Castillo J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, Rodríguez-Núñez A, Alvarez AC, Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPIC: **Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study.** *Intensive Care Med* 2013, **39**:309–318.
12. Moler FW, Meert K, Donaldson AE, Nadkarni V, Brill RJ, Dalton HJ, Clark RS, Shaffner DH, Schleien CL, Statler K, Tieves KS, Hackbarth R, Pretzlaff R, van der Jagt EW, Levy F, Hernan L, Silverstein FS, Dean JM, Pediatric Emergency Care Applied Research Network: **In-hospital versus out-of-hospital pediatric cardiac arrest: a multicenter cohort study.** *Crit Care Med* 2009, **37**:2259–2267.
13. Donoghue AJ, Nadkarni VM, Elliott M, Durbin D, American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators: **Effect of hospital characteristics on outcomes from pediatric cardiopulmonary resuscitation: a report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation.** *Pediatrics* 2006, **118**:995–1001.
14. Del Castillo J, López-Herce J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, Rodríguez-Núñez A, Alvarez AC, Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPIC: **Hyperoxia, hypocapnia and hypercapnia as outcome factors after cardiac arrest in children.** *Resuscitation* 2012, **83**:1456–1461.
15. **Iberoamerican study of cardiac arrest in children.** [www.pcrpediatrica.es]
16. Cummins R, Chamberlain D, Hazinski MF, Nadkarni V, Kloek W, Kramer E: **Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital "Utstein style".** *Resuscitation* 1997, **34**:151–183.
17. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, Cassan P, Coovadia A, D'Este K, Finn J, Halperin H, Handley A, Herlitz J, Hickey R, Idris A, Kloek W, Larkin GL, Mancini ME, Mason P, Mears G, Monsieurs K, Montgomery W, Morley P, Nichol G, Nolan J, Okada K, Perlman J, Shuster M, Steen PA, Storz F, et al: **Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcomes reports: update and simplification of the utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American heart association, European resuscitation council, Australian resuscitation council, New Zealand resuscitation council, heart and stroke foundation of Canada, InterAmerican heart foundation, resuscitation councils of southern Africa.** *Circulation* 2004, **110**:3385–3397.
18. Gales MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC: **Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass.** *Pediatr Crit Care Med* 2010, **11**:234–238.
19. Fiser DH, Long N, Roberson PK, Heffley G, Zolten K, Brodie-Fowler M: **Relationship of pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scores at pediatric intensive care unit discharge with outcome measures collected at hospital discharge and 1- and 6-month follow-up assessments.** *Crit Care Med* 2000, **28**:2616–2620.
20. Bennett KS, Clark AE, Meert KL, Topjian AA, Schleien CL, Shaffner DH, Dean JM, Moler FW, Pediatric Emergency Care Medicine Applied Research Network: **Early oxygenation and ventilation measurements after pediatric cardiac arrest: lack of association with outcome.** *Crit Care Med* 2013, **41**:1534–1542.
21. Ferguson LP, Dunward A, Tibby SM: **Relationship between arterial partial oxygen pressure after resuscitation from cardiac arrest and mortality in children.** *Circulation* 2012, **126**:335–342.
22. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG: **Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit.** *Crit Care Med* 2010, **38**:1348–1359.
23. Curley G, Laffey JG, Kavanagh BP: **Bench-to bedside review: carbon dioxide.** *Crit Care* 2010, **14**:220.
24. Guerra-Wallace MM, Casey FL 3rd, Bell MJ, Fink EL, Hickey RW: **Hyperoxia and hypoxia in children resuscitated from cardiac arrest.** *Pediatr Crit Care Med* 2013, **14**:e143–e148.

25. Saugstad OD: Resuscitation of newborn infants: from oxygen to room air. *Lancet* 2010, **376**:1970–1971.
26. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J: Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 2009, **37**:2827–2839.
27. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Holzer M, Zeiner A, Havel C, Laggner AN: Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)* 2004, **83**:274–279.
28. Müllner M, Sterz F, Domanovits H, Behringer W, Binder M, Laggner AN: The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 1997, **23**:1138–1143.
29. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Watanabe E, Tateishi Y, Nakanishi K, Kitamura N, Sato Y, Hirasawa H: Blood ammonia and lactate levels on hospital arrival as a predictive biomarker in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2011, **82**:404–409.
30. Karagiannis C, Georgiou M, Kouskouni E, Iacovidou N, Santos T: Association of lactate levels with outcome after in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012, **83**:e175–e176.
31. Grossestreuer A, Perman S, Napoli A, Abella B, Becker L, Leary M, Gaieski D: Association between serum lactate levels, lactate clearance and survival to discharge in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2012, **83**:e2.
32. Starodoub R, Abella B, Grossestreuer A, Shofer FS, Perman SM, Leary M, Gaieski DF: Association of serum lactate levels and survival outcomes in patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2012, **83**:e2.
33. Topjian AA, Clark AE, Casper TC, Berger JT, Schleien CL, Dean JM, Moler FW, Pediatric Emergency Care Applied Research Network: Early lactate elevations following resuscitation from pediatric cardiac arrest are associated with increased mortality. *Pediatr Crit Care Med* 2013, **14**:e380–e387.
34. Tian J, Kaufman DA, Zarich S, Chan PS, Ong P, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA, American Heart Association National Registry for Cardiopulmonary Resuscitation Investigators: Outcomes of critically ill patients who received cardiopulmonary resuscitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, **182**:501–506.
35. Grigoriyan A, Vazquez R, Palvinskaya T, Bindelglass G, Rishi A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA: Outcomes of cardiopulmonary resuscitation for patients on vasopressors or inotropes: A pilot study. *J Crit Care* 2009, **24**:415–418.
36. Levy PD, Ye H, Compton S, Chan PS, Larkin GL, Welch RD: Factors associated with neurologically intact survival for patients with acute heart failure and in-hospital cardiac arrest. *Circ Heart Fail* 2009, **2**:572–581.
37. Larkin GL, Copes WS, Nathanson BH, Kaye W: Pre-resuscitation factors associated with mortality in 49,130 cases of in-hospital cardiac arrest: a report from the national registry for cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2010, **81**:302–311.
38. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kauffman J: Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 2012, **38**:1184–1190.
39. Rhodes JF, Blaufox AD, Seiden HS, Asnes JD, Gross RP, Rhodes JP, Griep RB, Rossi AF: Cardiac arrest in infants after congenital heart surgery. *Circulation* 1999, **100**:II194–II199.
40. Cocchi MN, Miller J, Hunziker S, Carney E, Saliccioli J, Farris S, Joyce N, Zimetbaum P, Howell MD, Donnino MW: The association of lactate and vasopressor need for mortality prediction in survivors of cardiac arrest. *Minerva Anestesiol* 2011, **77**:1063–1071.
41. Topjian AA, French B, Sutton RM, Conlon T, Nadkarni VM, Moler FW, Dean JM, Berg RA: Early postresuscitation hypotension is associated with increased mortality following pediatric cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014, **42**:1518–1523.

doi:10.1186/s13054-014-0607-9

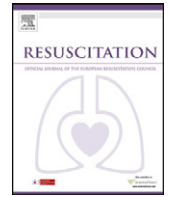
Cite this article as: López-Herce et al.: Post return of spontaneous circulation factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Critical Care* 2014 **18**:607.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit





Clinical paper

Hyperoxia, hypocapnia and hypercapnia as outcome factors after cardiac arrest in children[☆]

Jimena del Castillo^a, Jesús López-Herce^{a,*}, Martha Matamoros^b, Sonia Cañadas^c, Ana Rodríguez-Calvo^d, Corrado Cechetti^e, Antonio Rodríguez-Núñez^f, Angel Carrillo Álvarez^a, The Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI^g

^a Pediatric Intensive Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^b Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras, United States

^c Hospital Valle de Hebrón, Barcelona, Spain

^d Hospital Niño Jesús, Tucumán, Argentina

^e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

^f Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 May 2012

Received in revised form 24 June 2012

Accepted 18 July 2012

Keywords:

Cardiac arrest
Children
Hyperoxia
Hypoxia
Hypercapnia
Hypocapnia

ABSTRACT

Purpose: Arterial hyperoxia after resuscitation has been associated with increased mortality in adults. The aim of this study was to test the hypothesis that post-resuscitation hyperoxia and hypocapnia are associated with increased mortality after resuscitation in pediatric patients.

Methods: We performed a prospective observational multicenter hospital-based study including 223 children aged between 1 month and 18 years who achieved return of spontaneous circulation after in-hospital cardiac arrest and for whom arterial blood gas analysis data were available.

Results: After return of spontaneous circulation, 8.5% of patients had hyperoxia (defined as PaO₂ > 300 mmHg) and 26.5% hypoxia (defined as PaO₂ < 60 mmHg). No statistical differences in mortality were observed when patients with hyperoxia (52.6%), hypoxia (42.4%), or normoxia (40.7%) ($p = 0.61$). Hypocapnia (defined as PaCO₂ < 30 mmHg) was observed in 13.5% of patients and hypercapnia (defined as PaCO₂ > 50 mmHg) in 27.6%. Patients with hypercapnia or hypocapnia had significantly higher mortality (59.0% and 50.0%, respectively) than patients with normocapnia (33.1%) ($p = 0.002$). At 24 h after return of spontaneous circulation, neither PaO₂ nor PaCO₂ values were associated with mortality. Multiple logistic regression analysis showed that hypercapnia (OR, 3.27; 95% CI, 1.62–6.61; $p = 0.001$) and hypocapnia (OR, 2.71; 95% CI, 1.04–7.05; $p = 0.04$) after return of spontaneous circulation were significant mortality factors.

Conclusions: In children resuscitated from cardiac arrest, hyperoxemia after return of spontaneous circulation or 24 h later was not associated with mortality. On the other hand, hypercapnia and hypocapnia were associated with higher mortality than normocapnia.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Current rates of return of spontaneous circulation (ROSC) after in-hospital cardiac arrest (CA) range from 50% to 73%; however, final survival is significantly lower.^{1–7} Consequently,

stabilisation interventions after initially successful resuscitation must be improved in order to reverse post-CA syndrome.

Post-CA syndrome is the result of the prolonged period of systemic ischaemia during CA and the subsequent reperfusion response that occurs after resuscitation and ROSC.^{8,9}

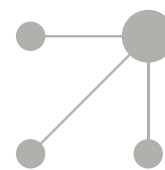
Previous studies in animals have shown that excessive oxygen during the reperfusion period increases neuronal damage through production of free radicals and mitochondrial injury.¹⁰ Once ROSC is achieved, ventilation with the minimum fraction of inspired oxygen (FiO₂) required to maintain adequate oxygen saturation of arterial blood (around 94%) may facilitate survival and favourable neurological outcome.^{11–16} Several clinical studies of adult patients admitted to the intensive care unit after CA have analysed the

[☆] A Spanish translated version of the summary of this article appears as Appendix in the final online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.07.019>.

* Corresponding author. Tel.: +34 915290308; fax: +34 915868018.

E-mail address: pielvi@hotmail.com (J. López-Herce).

^g See Appendix A.



ORIGINAL

Fallo multiorgánico tras la recuperación de la circulación espontánea en la parada cardíaca en el niño

Tania Carbayo^{a,b,c}, Alba de la Mata^{a,b,c}, Marina Sánchez^{a,b,c},
Jesús López-Herce^{a,b,c,*}, Jimena del Castillo^{a,b,c}, Angel Carrillo^{a,b,c}
y Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal[◇]

^a Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 21 de marzo de 2016; aceptado el 20 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Parada cardíaca;
Reanimación
cardiopulmonar;
Recuperación de la
circulación
espontánea;
Fracaso
multiorgánico;
Pronóstico

Resumen

Objetivo: Estudiar la incidencia del fallo multiorgánico (FMO) y el valor pronóstico de las puntuaciones de FMO en los niños que se han recuperado de una parada cardíaca (PC) intrahospitalaria

Pacientes y métodos: Estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo, en niños menores de 16 años, que presentaron una PC intrahospitalaria y alcanzaron la recuperación de la circulación espontánea (RCE). Se registraron las puntuaciones de las escalas de gravedad (PRISM y PIM II) y FMO (PELOD y P-MODS), la mortalidad y la causa del fallecimiento.

Resultados: Se estudió a 41 niños (70,7% varones), con una mediana de edad de 38 meses. Durante el ingreso falleció el 41,5% (el 14,6% en las primeras 48 h y un 7,3% en los siguientes 5 días). En las primeras 48 h, las puntuaciones de gravedad clínica y de FMO fueron más altas en los fallecidos que en los supervivientes (PRISM 29 frente a 21), $p=0,125$, PIM II (26,8% frente a 9,2%), $p=0,021$, PELOD (21 frente a 12), $p=0,005$, y P-MODS (9 frente a 6), $p=0,001$. Entre el 5.º y el 7.º día las puntuaciones de las 4 escalas fueron también mayores en los fallecidos, pero solo las escalas PELOD (20,5 frente a 11), $p=0,002$, y P-MODS (6,5 frente a 3), $p=0,003$, alcanzaron significación estadística.

Conclusiones: La mortalidad de los niños que se recuperan de una PC es elevada. El FMO tras la RCE de una PC en el niño se asocia a una mayor mortalidad.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: pielvi@hotmail.com, jesuslopezherce@hotmail.com (J. López-Herce).

◇ Red de Salud Maternoinfantil y del Desarrollo (RedSAMID). RETICS financiada por el PN I+D+I 2008-2011, ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), ref. RD12/0026.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.06.010>

1695-4033/© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cardiac arrest;
 Cardiopulmonary
 resuscitation;
 Return of
 spontaneous
 circulation;
 Multiple organ
 failure;
 Prognosis

Multiple organ failure after spontaneous return of circulation in cardiac arrest in children**Abstract**

Objective: To assess the frequency of the multiple organ failure and the prognostic value of multiple organ failure scores in children who have recovered from an in-hospital cardiac arrest. **Patients and methods:** A single centre, observational, and retrospective study was conducted on children between 1 month and 16 years old who suffered an in-hospital cardiac arrest and achieved return of spontaneous circulation (ROSC). In the first 24-48 hours and between the fifth and the seventh day after ROSC, a record was made of the scores on paediatric severity (PRISM and PIM II) and multiple organ failure scales (PELOD and P-MODS), along with the clinical and analytical data, and including monitoring and treatment, mortality and cause of death.

Results: Of the total of 41 children studied, 70.7% male were male, and the median age was 38 months. The overall mortality during admission was 41.5%, with 14.6% dying in the first 48 hours, and 7.6% in the following 3 to 5 days. In the first 48 hours, clinical severity and multiple organ failure scores were higher in the patients that died than in survivors (PRISM 29 vs. 21) $P=.125$, PIM II (26.8% vs. 9.2%) $P=.02$, PELOD (21 vs. 12) $P=.005$, and P-MODS (9 vs. 6) $P=.001$. Between the fifth and seventh day, the scores on the four scales were also higher in patients who died, but only those of the PELOD (20.5 vs. 11) $p=.002$ and P-MODS (6.5 vs. 3) $P=.003$ reached statistical significance.

Conclusions: Mortality in children after return of spontaneous circulation after cardiac arrest is high. The multiple organ failure after return of spontaneous circulation after cardiac arrest in children is associated with increased mortality.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La parada cardíaca (PC) se define como la interrupción brusca, inesperada y potencialmente reversible de la circulación y la respiración espontánea¹. La incidencia de PC intrahospitalaria en niños varía de 0,19 al 2,45 por cada 1.000 ingresos hospitalarios².

La reanimación cardiopulmonar (RCP) tiene como objetivo la recuperación de la circulación espontánea (RCE). En adultos, más de la mitad de los pacientes que logran la RCE no sobreviven al alta, siendo las causas de muerte más frecuentes la muerte cerebral y el fallo multiorgánico (FMO)³.

El FMO se define como el fallo de 2 o más sistemas orgánicos que no pueden mantener de forma espontánea su actividad. El FMO constituye la causa principal de muerte en unidades de cuidados intensivos, tanto en niños como en adultos⁴.

Tras una PC todos los órganos se ven afectados por un fenómeno de isquemia-reperusión, que predispone al desarrollo de un FMO. Diversos estudios en adultos han referido que la aparición de fallo renal agudo⁵, insuficiencia suprarrenal aguda^{6,7}, coagulación intravascular diseminada, mayor puntuación en las escalas de valoración de gravedad, como el APACHE II^{8,9}, o de FMO se asocian a una mayor mortalidad¹⁰. Sin embargo, solo existe un estudio en adultos en el que se observó que el FMO es frecuente tras una PC y se asocia a una mayor mortalidad, que parece estar relacionada con la disfunción hemodinámica y el déficit de oxigenación³.

En niños, no existen estudios que hayan analizado la prevalencia de FMO tras la PC ni si el desarrollo de FMO tras una PC se asocia a un peor pronóstico.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la evolución de los niños que recuperan la circulación espontánea tras una PC, estudiar la incidencia de FMO y analizar la capacidad pronóstica de las escalas de gravedad clínica Pediatric Risk of Mortality (PRISM)¹¹ y Pediatric Index of Mortality II (PIM II) y de FMO pediátrico, Pediatric Multi Organ Dysfunction Score (P-MODS)¹² y Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)¹³ y otros parámetros de monitorización y analíticos que pueden estar alterados tras la RCE¹⁴⁻²⁴, y las causas de fallecimiento²⁵.

Pacientes y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo, observacional, unicéntrico en el que se incluyó a los niños que presentaron una PC intrahospitalaria y alcanzaron la RCE entre diciembre del 2007 y junio del 2013.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: edad entre un mes y 16 años, y haber presentado una PC intrahospitalaria con RCE tras la RCP. Se excluyó a los niños con PC extrahospitalaria y a aquellos que no lograron la RCE tras la RCP.

Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, peso, antecedentes personales de prematuridad, cardiopatía, patología respiratoria, neurológica, digestiva, renal, oncológica, hematológica, malformaciones congénitas e intervenciones quirúrgicas. Se registró la existencia de una PC anterior, si el paciente precisaba tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la presencia de fracaso orgánico previo a la PC, la causa y el tipo de PC (cardíaca o respiratoria), el ritmo electrocardiográfico, el lugar donde se diagnosticó (UCI pediátrica, planta

de hospitalización, quirófano, urgencias u otros), el tiempo de parada antes de iniciar RCP y la duración de la misma.

Durante las primeras 24-48 h y entre el 5.º y el 7.º días tras la PC, se recogieron los siguientes datos: ritmo electrocardiográfico predominante, ecocardiografía en caso de haberse procedido a su realización, presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis, tratamiento y dosis de inotrópicos, sedantes, insulina, antibióticos, tipo de nutrición, ventilación mecánica, pico de presión máximo, FiO_2 y la presión espiratoria final, técnicas de depuración extrarrenal continua (TDEC), asistencia ventricular y oxigenación extracorpórea (ECMO), presencia de infección y su localización, hemorragia y/o neumotórax.

También se registraron los siguientes datos analíticos: gasometría arterial y/o venosa (PO_2 , PCO_2 , saturación de O_2 , pH, bicarbonato y exceso de bases), bioquímica (glucemia, iones, transaminasas, bilirrubina total, bicarbonato, láctico, creatinina, urea, proteína C reactiva, procalcitonina, BNP, troponina, CPK-MB, cortisol hematológicos (hemoglobina, leucocitos, plaquetas) y coagulación (INR, TTPA, fibrinógeno, dímero D). De la evolución neurológica se registró la existencia de convulsiones, reacción pupilar, monitorización con registro electroencefalográfico continuo, índice bispectral (BIS), saturación cerebral, los datos de la tomografía axial computarizada o resonancia magnética cerebral, y de la inducción de hipotermia, el tiempo de inicio con respecto a la PC y la duración. En caso de fallecimiento, se recogió el motivo del mismo y la fecha con respecto a la PC.

Se calcularon las puntuaciones pronósticas en las primeras 24-48 h tras la RCE y entre el 5.º y 7.º día, según las escalas pediátricas PRISM¹¹, PELOD¹³, P-MODS¹² y PIM II.

El estudio estadístico se llevó a cabo con el sistema SPSS, versión 21. Las variables se expresan en mediana y rango intercuartil (RIQ), debido a que la muestra no sigue una distribución normal. Se analizó la relación de la puntuación de PRISM, PELOD, P-MODS y PIM II con la mortalidad comparando a los pacientes fallecidos y los supervivientes mediante las pruebas no paramétricas de Wilcoxon y Mann-Whitney. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se analizó la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier. El análisis multivariante se realizó por medio de la regresión de Cox con exclusión de las variables de confusión del modelo reducido seleccionado.

Resultados

Se estudió a 41 pacientes con mediana de edad de 38 meses (RIQ 5,5-94 meses), y mediana de peso de 12 kg (RIQ 5-22 kg) (70% varones).

Antecedentes

El 90% de los niños presentaban antecedentes patológicos (el 75% cardiopatía, el 15% prematuridad, el 7,5% patología respiratoria, el 5% neurológica, el 10% digestiva, el 5% renal, el 2,5% oncológica; el 17,1% presentaba malformaciones congénitas, el 10% había presentado infecciones repetición, el 46,3% había presentado múltiples intervenciones quirúrgicas y un 9,6% presentaba desnutrición). El 17,5% tenía antecedentes de una PC previa al episodio actual. El

27,5% estaba en tratamiento con fármacos IECA. El 47,5% presentaba FMO antes de la PC.

Características de la parada cardíaca y la reanimación cardiopulmonar

La causa de la PC fue cardíaca en el 62,5% de los pacientes, respiratoria en el 27,5%, sepsis en el 5%, neurológica en el 2,5% y por otras causas en el 2,5% restante. En el 74,4% de los niños la parada fue inicialmente cardíaca y en el 25,6% respiratoria.

En el 69,2% de los casos la PC se produjo en la UCI pediátrica, en el 12,8% en el quirófano, en el 2,6% en el Servicio de Urgencias y en el 15,4% en otros lugares del hospital.

En el 97,4% de los niños las maniobras de RCP se iniciaron antes de un minuto tras ocurrir la PC y en el 2,6% entre los 4-10 min.

El ritmo de inicio en el momento de la parada fue asistolia o bradicardia severa en un 65% de los pacientes, actividad eléctrica sin pulso en el 22,5% y fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso en el 12,5%. En el 69,7% de los pacientes, la duración de la PC fue menor de 10 min, con una mediana de duración de 4 min (RIQ 1,5-15 minutos).

Evolución tras la recuperación de la circulación espontánea

Diecisiete niños (un 41,5%) fallecieron durante el ingreso. El tiempo desde la RCE hasta el fallecimiento fue 9,5 días (RIQ 2-19,7 días).

Evolución en las primeras 24-48 h

La evolución de los pacientes se muestra en la [figura 1](#).

En las primeras 24-48 h tras la RCE, 12 pacientes (29,3%) presentaron una nueva PC. Seis pacientes (14,6%) fallecieron en las primeras 24-48 h después de la RCE (2 por una nueva PC sin RCE, 2 por muerte cerebral, uno por FMO y otro por limitación del esfuerzo terapéutico).

Las puntuaciones PIM II, PELOD y P-MODS de los niños que fallecieron fueron significativamente más altas que las de los supervivientes. La puntuación PRISM también fue más elevada en los niños que fallecieron que en los supervivientes pero las diferencias no alcanzaron significación estadística ([tabla 1](#)).

El 97,6% de los pacientes recibieron sedación, tratamiento inotrópico y ventilación mecánica. Se observaron pupilas dilatadas bilateralmente en el 5,4% de los pacientes, y medias y poco reactivas en el 16,2%. El 4,9% de los pacientes presentaron convulsiones.

Los valores del índice inotrópico fueron mayores en los pacientes que fallecieron (mediana 50) que en los supervivientes (mediana 41), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,2$). Tampoco existieron diferencias en el aclaramiento de láctico (0,85 en supervivientes frente a 0,75 en los fallecidos, $p = 0,11$).

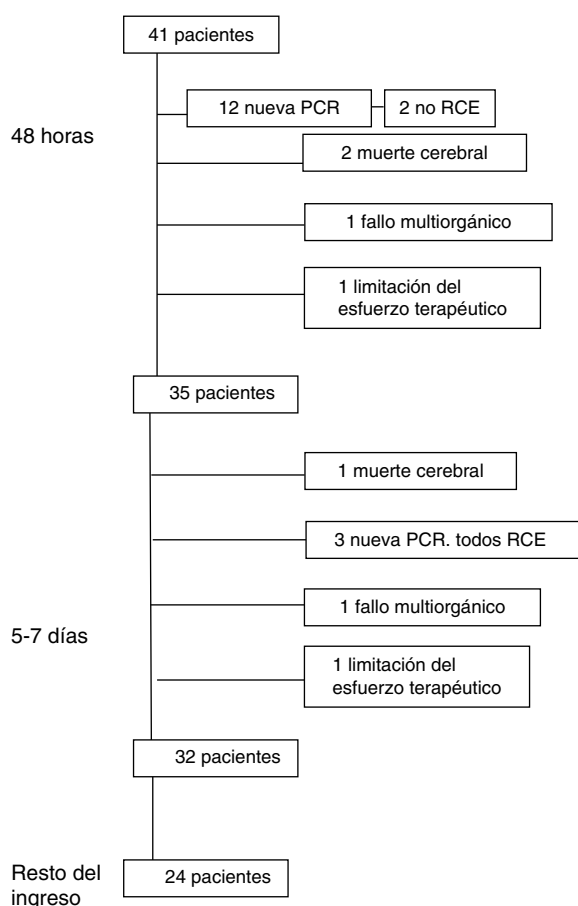
Evolución a los 5-7 días

Entre el 5.º y 7.º día tras la RCE, 3 pacientes (7,3%) presentaron una nueva PC, recuperándose todos de la misma.

Tabla 1 Comparación de las puntuaciones de gravedad y fallo multiorgánico entre los pacientes que fallecieron y los supervivientes

Variable	24-48 h						P
	Global		Fallecidos		Supervivientes		
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
PRISM	22	16-31	29	16,5-35,5	21	15-27	0,125
PIM II	14,9	5,3-36,4	26,8	14,9-44,3	9,2	4,6-28,3	0,021
PELOD	20	12-22	21	16,5-30,5	12	11-21	0,005
P-MODS	7	5-9	9	7,5-10	6	4-7	0,001

Variable	5-7 días						P
	Global		Fallecidos		Supervivientes		
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
PRISM	14	8,5-18,5	17	13,5-20,2	11	8-18	0,114
PIM II	6,9	2,7-19,4	14	4,8-31,6	6,5	2,1-16,9	0,103
PELOD	11	11-20	20,5	13,2-21,7	11	10-11	0,002
P-MODS	4	3-6	6,5	4,5-10	3	2-4,2	0,003

**Figura 1** Evolución de los pacientes.

Tres pacientes (7,3% del total) fallecieron entre el 5.º y 7.º día (uno por FMO, otro por muerte cerebral y el tercero por limitación del esfuerzo terapéutico). Después de los 7 días fallecieron 8 pacientes (4 por FMO, 2 de una nueva PC de

la que no se recuperaron, otro de una hemorragia cerebral y el cuarto de una hemorragia pulmonar).

Las puntuaciones PELOD y P-MODS en los niños que fallecieron fueron significativamente más altas que en los supervivientes. Las puntuaciones PRISM y PIM II también fueron más altas en los pacientes fallecidos pero las diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 1).

Los niños que fallecieron presentaron un índice inotrópico a los 5-7 días significativamente más elevado (43,5, RIQ 40-65) que los supervivientes (25, RIQ 18,2-30,2) ($p=0,001$). No existieron diferencias en el aclaramiento de láctico entre los supervivientes (0,36) y los fallecidos (0,28) ($p=0,122$).

Existían pupilas medias y poco reactivas en el 3,7% de los pacientes, siendo normales en el resto. En este momento precisaba sedación el 89,3% de los pacientes, el 92,9% tratamiento inotrópico y el 75% ventilación mecánica.

Comparación de parámetros durante la evolución

En la tabla 1 se recogen las puntuaciones de las escalas pediátricas de gravedad PRISM y PIM II, y de FMO PELOD y P-MODS. Existió un descenso en las puntuaciones de las 4 escalas entre el 24-48 h y el 5.º-7.º día (PRISM $p<0,001$, PIM II $p=0,011$, PELOD $p=0,004$ y PMODS $p=0,001$).

En la tabla 2 se muestran la mediana y el RIQ de los principales parámetros a las 24-48 h y entre el 5.º y 7.º día tras la RCE.

No existieron diferencias significativas en las constantes hemodinámicas (PA y FC) y la dosis de los fármacos inotrópicos administrados entre ambos momentos. La FiO_2 fue más elevada en las primeras 48 h que a los 5-7 días ($p=0,036$). Ninguno del resto de parámetros respiratorios mostró diferencias estadísticamente significativas. En 19 pacientes se realizó hipotermia en las primeras 48 h. Los parámetros del BIS y de la saturación cerebral no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos períodos. A los 5-7 días el fibrinógeno era mayor ($p=0,025$) y el INR

Tabla 2 Evolución de los parámetros hemodinámicos, respiratorios, neurológicos y analíticos

Variable	24-48 h		5-7 días		P
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
PAS (mmHg)	67	56,5-74	71	66-74	0,299
PAD (mmHg)	42	38-45	41	38,5-48,5	0,500
PAM (mmHg)	49,7	44,2-54,3	53,3	48,5-56,8	0,872
Frecuencia cardíaca (lpm)	152	137-169	145	125-155	< 0,001
Dosis dopamina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	10	5-10	9	5-10	0,016
Dosis adrenalina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,2	0,1-0,4	0,14	0,08-0,25	0,005
Frecuencia respiratoria (rpm)	33	22-41	32	25-45	0,979
Pico presión máximo (cmH_2O)	27,5	24-35	27	22-32,5	0,170
PaO ₂ arterial (mmHg)	50	41-68	58	39-67	0,179
FiO ₂	70	50-100	50	40-82,5	0,036
PaO ₂ /FiO ₂	69	48,5-108,3	104	62,2-134	0,942
PaCO ₂ arterial (mmHg)	49	43,2-62,7	48	44-59	0,387
Saturación arterial, %	90,9	79,6-93,1	88,4	75,6-94,9	0,360
PaO ₂ venosa (mmHg)	24	11,7-33,3	25,5	18,5-32,5	1
PCO ₂ venosa (mmHg)	62,5	52,7-87	58,5	51-63,7	1
Saturación venosa, %	45,9	21,2-62,4	48,8	38,1-72,8	1
Índice biespectral	28	23-38	31	21,5-34	0,889
Saturación cerebral, %	40	33-81,5	47,5	27,8-83	0,655
Temperatura predominante, °C	36	34,5-36	36,5	36-37	0,320
Temperatura mínima, °C	34,5	34-35,3	36	35,3-36	0,004
Tiempo de hipotermia (h)	32	21-47	0		
Temperatura máxima, °C	37	36-38	37,4	36,8-37,9	0,346
pH	7,22	7,1-7,3	7,37	7,3-7,4	< 0,001
CO ₃ H mínimo	20,1	15,5-22,7	26,9	24,3-28,7	0,002
CO ₃ H máximo	30,6	26-33,7	33	29,1-34,1	0,606
EB	-8,4	(-14,3)-(-1,2)	3,3	1,6-8,2	0,068
Láctico máximo	7,9	3,1-13,6	1,5	1,2-2,2	< 0,001
Lactato mínimo	1	0,7-2,3	0,9	0,8-1,1	0,417
Glucemia máxima	256	174,7-322,2	148,5	123-162,2	< 0,001
Glucemia mínima	97	75-128	101,5	86,7-112	0,925

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaO₂/FiO₂: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; PAS: presión arterial sistólica; PCO₂: presión de anhídrido carbónico.

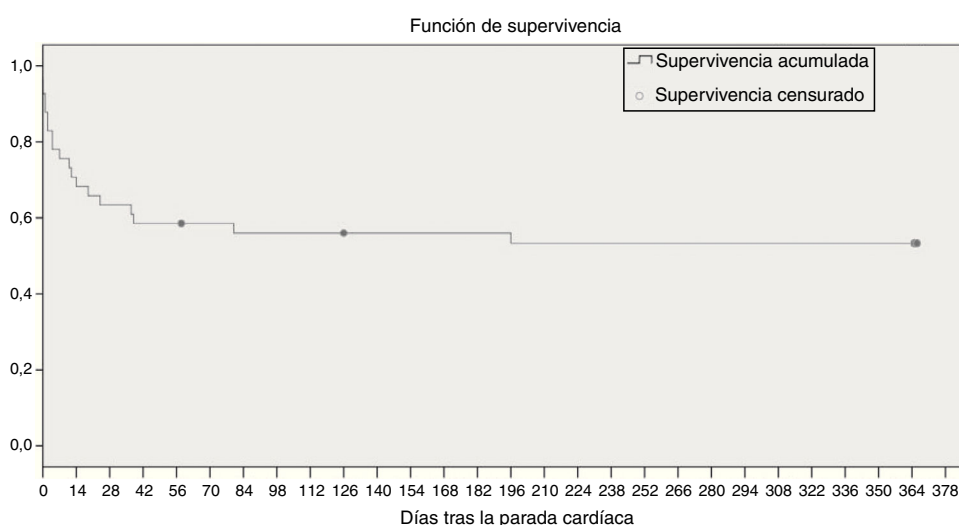
**Figura 2** Función de supervivencia.

Tabla 3 Diferencias más relevantes entre fallecidos y supervivientes

	N	Supervivientes	Fallecidos	p
<i>Edad (meses)</i>	40	Mediana (RIQ) 31,0 (6,0-95,0)	Mediana (RIQ) 44,0 (4,0-91,5)	0,880
<i>Lugar de la PC</i>				
UCIP	26	65,4%	34,6%	0,263
Urgencias/planta	1	0%	100%	
Otros	13	45,5%	54,5%	
<i>Causa de PC</i>				
Respiratoria	11	63,6%	36,4%	
Cardiaca	24	50,0%	50,0%	0,697
Sepsis	2	50,0%	50,0%	
Neurológica	1	100%	0%	
Otros	1	100%	0%	
<i>Tipo de PC</i>				
Respiratoria	10	50%	50%	0,556
Cardiaca	28	60,7%	39,3%	
<i>Duración de la PC</i>				
≤ 10 min	23	69,6%	34,6%	0,110
> 10 min	10	40,0%	60,0%	
<i>Ritmo</i>				
Asistolia-bradicardia	26	53,8%	46,2%	0,793
TVSP o FV	5	60,0%	40,0%	
Otros	6	66,7%	33,3%	
<i>PAS (mmHg) 24 h tras RCE</i>	39	Mediana (RIQ) 69 (62-81)	Mediana (RIQ) 57 (50,5-71,0)	0,017
<i>PAM (mmHg) 24 h tras RCE</i>	39	Mediana (RIQ) 52,4 (45,2-57,1)	Mediana (RIQ) 45,0 (42,2-52,5)	0,062
<i>FC (lpm) 24 h tras RCE</i>	40	Mediana (RIQ) 162 (140-170)	Mediana (RIQ) 145 (132-161)	0,075
<i>PaO₂ (mmHg) 24 h tras RCE</i>	39	Mediana (RIQ) 60,0 (43,5-79,0)	Mediana (RIQ) 45,0 (37,0-49,0)	0,009
<i>PaCO₂ (mmHg) 24 h tras RCE</i>	39	Mediana (RIQ) 47,0 (41,8-51,8)	Mediana (RIQ) 62,0 (45,5-66,0)	0,100
<i>TDEC</i>				
Sí	12	25,0%	75,0%	0,006
No	28	71,4%	28,6%	
<i>ECMO</i>				
Sí	15	26,7%	73,3%	0,002
No	25	76,0%	24,0%	

menor ($p=0,037$). La diuresis era mayor en las primeras 48 h ($p=0,005$). En cuanto a la función hepática, la GOT era mayor ($p=0,035$) y la GGT era menor ($p<0,001$) en las primeras 48 h. Los valores del ionograma y la gasometría, el pH ($p<0,001$) y el bicarbonato ($p=0,002$) eran menores en las primeras 48 h, siendo mayores los valores de láctico y de glucemia ($p<0,001$ para ambos).

Análisis de la supervivencia

El análisis de la supervivencia mediante la estimación de Kaplan-Meier mostró una supervivencia del 82,9% de los sujetos en los 7 días tras la PC. La media de supervivencia

fue de 207 días (IC 154-260). La [figura 2](#) muestra la función de supervivencia.

La [tabla 3](#) resume las diferencias más importantes en los parámetros entre los pacientes fallecidos y supervivientes. En los niños que fallecieron la PA sistólica y la PaO₂ a las 24 h fueron significativamente inferiores y la necesidad de ECMO y TDEC mayores.

La [tabla 4](#) muestra la influencia de los índices de valoración de la gravedad y FMO sobre la supervivencia. El P-MODS fue el índice que presentó mayor relación con la supervivencia. En las primeras 24 h, el incremento de una unidad en el valor de dicho índice incrementa la probabilidad de fallecer por 30,9% ($p=0,001$) frente al 2% por unidad del PELOD ($p=0,019$) y del PRISM ($p=0,021$). El

Tabla 4 Análisis de la supervivencia

	Exp(B)	IC	p
P-MODS (24 horas)	1,310	1,111-1,545	0,001
P-MODS (5-7 días)	1,409	1,141-1,740	0,001
PELOD (24 horas)	1,017	1,003-1,031	0,019
PELOD (5-7 días)	1,023	1,002-1,044	0,029
PRISMS (24 horas)	1,019	1,003-1,035	0,021
PRISMS (5-7 días)	1,055	0,985-1,130	0,129
PIM II (24 horas)	1,031	0,999-1,063	0,056
PIM II (5-7 días)	1,048	0,987-1,112	0,124

IC: intervalo de confianza.

Tabla 5 Análisis multivariante de la supervivencia

	Exp(B)	IC	p
P-MODS (24 h)	1,310	1,094-1,568	0,003
Pico máximo de presión inspiratoria (24 h) (mmHg)	1,075	1,003-1,153	0,040
Presión arterial sistólica (24 h) (mmHg)	0,956	0,905-1,009	0,103
P-MODS (5-7 días)	2,342	1,196-4,589	0,013
Pico máximo de presión inspiratoria (5-7 días) (mmHg)	1,142	0,974-1,339	0,101
Índice inotrópico (5-7 días)	0,963	0,927-1,000	0,053

IC: intervalo de confianza.

análisis del PIM II no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Entre el 5.º y el 7.º día, el incremento en la probabilidad de defunción para el P-MODS fue del 40,9% por unidad ($p=0,001$) frente al 2,3% del PELOD ($p=0,029$), no siendo estadísticamente significativo para el PRISM y el PIM II.

El análisis multivariante en ambos periodos queda recogido en la [tabla 5](#).

En las primeras 24 h, solo el pico máximo de presión del respirador se relacionó con la supervivencia, aumentando la probabilidad de fallecer en un 7,5% por cada unidad de incremento del mismo (IC: 1,003-1,153; $p=0,04$). Ninguna de las variables analizadas a los 5-7 días obtuvo significación estadística.

Discusión

La parada cardiorrespiratoria intrahospitalaria en la edad pediátrica tiene una elevada mortalidad. El porcentaje de niños que sobreviven a una PC es muy variable^{1,26-30}. Un porcentaje importante no se recupera de la PC y otros recuperan la circulación espontánea pero fallecen en los días o semanas posteriores.

La supervivencia de los niños que recuperan la circulación espontánea tras una PC en nuestro estudio fue del 58,5%, que es similar a la de otros estudios pediátricos recientes²⁶⁻³⁰.

Este es el primer estudio que analiza la importancia pronóstica del FMO tras la RCE en la PC pediátrica. El FMO fue la causa principal de fallecimiento en el 35,3% de los pacientes de nuestro estudio. Las puntuaciones de las escalas de FMO PELOD y P-MODS a las 24-48 h y a los 5-7 días se relacionaron de manera significativa con la mortalidad, lo que confirma la importancia del FMO en el pronóstico de los

niños que recuperan la circulación espontánea después de una PC.

Los valores de las 4 escalas fueron mayores a las 24-48 h del ingreso que a los 5-7 días. Esto probablemente refleje la mayor gravedad inicial tras la RCE de una PC. Pero por otra parte también hay que tener en cuenta que algunos de los pacientes más graves y por tanto con puntuaciones más elevadas inicialmente fallecieron los primeros días y no fueron valorados a los 5-7 días.

En un estudio realizado en adultos se encontró que el 66% de los pacientes presentaron FMO tras la RCE de una PC intrahospitalaria y que los fallos orgánicos más comunes y con peor pronóstico eran el cardiovascular y respiratorio³.

En nuestro estudio, los valores de presión inspiratoria máxima en el ventilador a las 24-48 h de la PC fueron mayores en los pacientes que fallecieron. Sin embargo, a los 5-7 días no se halló ningún factor que se relacionase con mayor mortalidad.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Es un análisis retrospectivo, unicéntrico, con un tamaño muestral relativamente pequeño y, por tanto, son necesario estudios multicéntricos prospectivos que confirmen estos hallazgos. Por otra parte, en nuestro estudio solo se valoró a los pacientes en 2 momentos, en las primeras 24-48 h y a los 5-7 días de la PC. Sin embargo, el mayor porcentaje de los niños que fallecieron lo hicieron después de los 7 días, y en ellos el 50% lo hicieron por FMO. Por ello, en estudios futuros sería necesario realizar controles después de los 7 días de la PC para valorar mejor la evolución de estos pacientes.

Conclusiones

La mortalidad de los niños que se recuperan de una PC es elevada. El desarrollo de FMO tras la recuperación de la PC intrahospitalaria en el niño se asocia a una mayor mortalidad.

Son necesarios estudios que identifiquen los sistemas orgánicos que se afectan más frecuentemente tras la RCE, para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que disminuyan el daño multiorgánico y mejoren el pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Carrillo A, López-Herce J. Definitions and prevention of cardiorespiratory arrest in children. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:140–6.
- Van Voorhis KT, Willis TS. Implementing a pediatric rapid response system to improve quality and patient safety. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:919–33.
- 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.
- Forero Gómez J. Síndrome de disfunción orgánica múltiple en pediatría. *MedUNAB*. 2004;7:21–8.
- Yanta J, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC. Post cardiac arrest service. Renal dysfunction is common following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1371–4.
- Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: A sepsis-like syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:208–12.
- Miller JB, Donnino MW, Rogan M, Goyal N. Relative adrenal insufficiency in post-cardiac arrest shock is under-recognized. *Resuscitation*. 2008;76:221–5.
- Wada T, Jesmin S, Gando S, Yanagida Y, Mizugaki A, Sultana SN, et al. Angiogenic factors and their soluble receptors predict organ dysfunction and mortality in post-cardiac arrest syndrome. *Crit Care*. 2012;16:R171.
- Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: Implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:21–8.
- Rittenberger JC, Tisherman SA, Holm MB, Guyette FX, Callaway CW. An early, novel illness severity score to predict outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2011;82:1399–404.
- Prieto Espuñes S, López-Herce Cid J, Rey Galán C, Medina Villanueva A, Concha Torre A, Martínez Cambor P. Índices pronósticos de mortalidad en cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:345–50.
- Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir BP. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): Development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med*. 2005;33:1484–91.
- Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: Prospective, observational, multicentre study. *Lancet*. 2003;362:192–7.
- Kilgannon JH, Roberts BW, Reihl LR, Chansky ME, Jones AE, Dellinger RP, et al. Early arterial hypotension is common in the post-cardiac arrest syndrome and associated with increased in-hospital mortality. *Resuscitation*. 2008;79:410–6.
- Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH, Milcarek B, Hunter K, Shapiro NI, et al. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2009;37:2895–903.
- Gebhardt K, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC. Post cardiac arrest service. Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1062–7.
- Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S. Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Circulation*. 2013;127:2107–13.
- Beiser DG, Carr GE, Edelson DP, Peberdy MA, Hoek TL. Derangements in blood glucose following initial resuscitation from in-hospital cardiac arrest: A report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80:624–30.
- Geppert A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Siostrzonek P, Heinz G, et al. Plasma concentrations of von Willebrand factor and intracellular adhesion molecule-1 for prediction of outcome after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2003;31:805–11.
- Chua HR, Glassford N, Bellomo R. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83:721–7.
- Reynolds JC, Lawner BJ. Management of the post-cardiac arrest syndrome. *J Emerg Med*. 2012;42:440–9.
- Wada T, Gando S, Mizugaki A, Yanagida Y, Jesmin S, Yokota H, et al. Coagulofibrinolytic changes in patients with disseminated intravascular coagulation associated with post-cardiac arrest syndrome—Fibrinolytic shutdown and insufficient activation of fibrinolysis lead to organ dysfunction. *Thromb Res*. 2013;132:64–9.
- Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al., American Heart Association. Part 9: Post-Cardiac Arrest Care 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S768–86.
- Manole MD, Kochanek PM, Fink EL, Clark RS. Post-cardiac arrest syndrome: Focus on the brain. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:745–50.
- Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2004;30:2126–8.
- López-Herce J, del Castillo J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: A prospective multicenter multinational observational study. *Intensive Care Med*. 2013;39:309–18.
- López-Herce J, del Castillo J, Matamoros M, Canadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Post return of spontaneous circulation factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: A prospective multicenter multinational observational study. *Crit Care*. 2014;18:607.
- Meaney PA, Nadkarni VM, Cook EF, Testa M, Helfaer M, Kaye W, et al. Higher survival rates among younger patients after pediatric intensive care unit cardiac arrest. *Pediatrics*. 2006;118:2424–33.
- Meert KL, Donaldson A, Nadkarni V, Tieves KS, Schleien CL, Brilli RJ, et al. Multicenter cohort study of in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:544–53.
- Berens RJ, Cassidy LD, Matchey J, Campbell D, Colpaert KD, Welch T, et al. Probability of survival based on etiology of cardiopulmonary arrest in pediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:834–40.



Clinical paper

Incidence and prognosis of nosocomial infection after recovering of cardiac arrest in children^{☆,☆☆}

Andrés Fernández, Ana Solís, Paloma Cañete, Jimena del Castillo, Javier Urbano, Ángel Carrillo, Jesús López-Herce^{*}, Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 October 2016

Received in revised form 13 January 2017

Accepted 2 February 2017

Keywords:

Cardiac arrest

Cardiopulmonary resuscitation

CPR

Return of spontaneous circulation

ROSC

Infection

ABSTRACT

Objective: to analyze the incidence of infection in children who have suffered an in-hospital cardiac arrest (CA) and the association with mortality.

Methods: A retrospective unicenter observational study on a prospective database with children between one month and 16 years old, who have suffered an in-hospital CA was performed. Clinical, analytical and monitorization data, treatment, mortality and cause of death were recorded.

Results: 57 children were studied (57.6% males). Recovery of spontaneous circulation (ROSC) was achieved in 50 children (87.7%) and 32 (59.3%) survived. After ROSC, 28 patients (56% of those who achieved ROSC) were diagnosed of infection. There were not significant differences in mortality between patients infected (42.9%) and uninfected (27.3%) $p=0.374$. Only one died in consequence of a sepsis with multiorgan failure.

Conclusions: The frequency of infection in children after recovering of a cardiac arrest is high. There were no statistically significant differences in mortality between patients with and without infection after ROSC.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

An important percentage of patients who present return of spontaneous circulation (ROSC) after cardiac arrest (CA) subsequently die, the majority from brain death or organ failure.^{1–4} Infection in adults after CA is a complication that can affect more than half of the patients.^{5–10} The most common infections are pneumonia,^{6,8–11} followed by bacteremia^{8,9} and the most frequently isolated organism is *Staphylococcus aureus*.^{8–10}

Infection after ROSC can cause multiple organ failure and ischemia-reperfusion syndrome and increase mortality.^{5,7,12,13} However, the incidence of infection and the prognosis of children who achieved ROSC after an in-hospital cardiac arrest are unknown.

The aim of this study was to analyze the incidence of infection in children after ROSC and its relationship with mortality.

Patients and methods

A retrospective unicenter observational study was performed in a prospective database. The study was approved by the local ethics committee.

Inclusion and exclusion criteria: patients aged 1 month to 16 years who underwent an in-hospital CA and regained spontaneous circulation between January 2008 and January 2015 were included. Out of hospital CA, neonates and patients who did not achieve ROSC for at least 20 min, were excluded.

The following data was collected:

General patient data: age, sex, weight, history of previous illnesses diagnosed and prior treatment received.

[☆] A Spanish translated version of the abstract of this article appears as Appendix in the final online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.02.002>.

^{☆☆} Red de Salud Materno-infantil y del Desarrollo (RedSAMID). RETICS financiada por el PN I+D+I 2008–2011, ISCIII—Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), ref. RD12/0026.

^{*} Corresponding author at: Pediatric Intensive Care Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr. Castelo 47, 28009 Madrid, Spain. Fax: +34 915868018.

E-mail addresses: pielvi@hotmail.com, jesuslopezherce@hotmail.com (J. López-Herce).

VI. DISCUSIÓN

1. Epidemiología y características de la PC intrahospitalaria en la infancia.

Este es el primer estudio multicéntrico internacional prospectivo de parada cardíaca intrahospitalaria realizado en población pediátrica.

Nuestro estudio analiza las PC de un gran número de pacientes de una amplia gama de hospitales diferentes en varios países. Aunque probablemente no todos los que sufrieron una PC hayan sido incluidos, nuestros datos probablemente sean una muestra representativa de las PC pediátricas intrahospitalarias.

El 69,5 % de los pacientes alcanzaron una RCE mantenida y el 39,2% sobrevivieron al alta hospitalaria. Nuestras cifras son similares a la de otros estudios multicéntricos publicados en niños ^{5,7,16,17,22,24,84,119,125,129,130,180-182} que se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación de estudios de PC intrahospitalaria en niños

Autor	País	Años	Tipo de estudio	Número de pacientes	Localización	RCE (%)	Supervivencia al alta (%)	Buen resultado neurológico (%)	Supervivencia al año (%)
Slonim	EEUU	1997	Prospectivo	205	UCIP	NR	13.7	NR	NR
Suominen	Finlandia	2000	Retrospectivo	118	IH	62.7	19.5	12.7	17.8
Reis	Brasil	2002	Prospectivo	129	IH	64	16.2	15	14.7
Guay	Canadá	2004	Retrospectivo	203 ^a	IH	73.8	40.8	23.4	26
Rodríguez	España	2006	Prospectivo	116	UCIP	59.5	35.3	31	34.5
Tibballs	Australia	2006	Prospectivo	111	IH	76	36	NR	34
Nadkarni	EEUU y Canadá	2006	Prospectivo	880	IH	52	27	18	NR
De Mos	Canadá	2006	Retrospectivo	91	UCIP	82	25	18	NR
Meaney	EEUU	2006	Prospectivo	411	UCIP	48.9	21.4	14	NR
Wu	Taiwan	2009	Retrospectivo	316	IH	72.2	20.9	15.5	NR
Meert	EEUU	2009	Retrospectivo	353 ^b	IH	NR ^a	48 ^a	46 ^a	NR
Olotu	Kenia	2009	Prospectivo	114 ^c	IH	NR	15.(7 % en PC)	NR	NR
Berens	EEUU	2011	Retrospectivo	257	IH	56.8	31.1	19.8	NR
RIBEPCI	Multinacional	2012	Prospectivo	502	IH	69.5	39.2	34.8	NR

PC: parada cardíaca, IH: intrahospitalaria, NR: no registrado, UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos, RCE: recuperación de la circulación espontánea. ^a Incluye pacientes con parada respiratoria, sólo 55 con PC. ^b No se incluyeron todos los pacientes con PC, sólo los que lograron mantener la RCE. ^c Incluye neonatos y niños con parada cardíaca o respiratoria.

1.1 Continente, países e índice de desarrollo humano.

En nuestro estudio, los niños de los países europeos tuvieron una mortalidad significativamente menor que aquellos que sufrieron una PC en países de Latinoamérica. Sin embargo, en el análisis de regresión logística multivariante el continente en el que había tenido lugar la PC no se identificó como un factor de riesgo significativo de mortalidad.

Por otra parte, los pacientes de países con índice de desarrollo humano (IDH) alto tuvieron una menor mortalidad que aquellos de países con IDH medio, y este factor de riesgo mantuvo su significación estadística en el análisis multivariante.

Estas diferencias en cuanto a la supervivencia pueden deberse a múltiples causas. El acceso a los recursos de hospitalización pediátrica en países con IDH medio es más difícil, lo que en ocasiones condiciona que los pacientes que acuden a los servicios de urgencias lo hagan en un estado de mayor gravedad. Así, en nuestro estudio el porcentaje de niños que sufrieron una PC en el servicio de urgencias en los países con IDH medio fue más alto que en los países con IDH alto.

Aunque otros factores pueden haber influido en los resultados, en estos países la falta de camas de cuidados intensivos pediátricos, la escasez de recursos materiales, la ausencia de protocolos de actuación en la atención a la PC intrahospitalaria, junto con la menor preparación de los equipos de RCP son factores frecuentes que podrían explicar esta menor supervivencia. Por lo tanto, es esencial que cada país y hospital evalúe sus necesidades de UCIP e intente ajustar su dotación de camas con monitorización y vigilancia estrecha para la asistencia del paciente crítico y en riesgo de sufrir una PC.

Es necesario el desarrollo de programas específicos de entrenamiento en la cadena de prevención hospitalaria ¹⁸³ y de equipos de respuesta rápida para prevenir la PC en pacientes hospitalizados fuera de la UCIP ^{111,183}. Esta necesidad es más acuciante en hospitales con una menor disponibilidad de camas de UCIP ¹⁸⁵.

1.2. Características de los pacientes.

1.2.1. Edad, sexo, peso.

El número de niños que sufrieron una PC fue mayor que el de niñas, dato que ha sido referido previamente en otros estudios ^{119,129,130,180}. No se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos de edad. Por otro lado, en congruencia con los resultados encontrados por otros autores, los pacientes con peso inferior a 10 kg presentaron una mortalidad menor que aquellos que pesaban más de 10 kg ^{119,125}.

Sin embargo, el sexo, la edad y el peso no resultaron factores de riesgo significativos de mortalidad en el estudio multivariante.

Es posible que la etiología de la PC haya podido influir en los resultados, ya que las causas respiratorias fueron más frecuentes en los lactantes y las enfermedades oncohematológicas más frecuentes en los niños más mayores. Sin embargo, en el estudio de Meaney ¹²⁵ la mayor supervivencia de los pacientes más pequeños persistió incluso después de controlar todas las posibles variables de confusión.

1.2.2. Enfermedades preexistentes, estado neurológico y tratamiento previo.

Al igual que en otros estudios ^{5,7,17,119}, la mayoría de los pacientes que sufrieron una PC presentaban patología previa, aunque en nuestra serie, sólo las enfermedades hematológicas y oncológicas se identificaron como factores de riesgo significativos de mortalidad en el análisis multivariante. Este hallazgo también ha sido encontrado por otros autores ^{17,119,130}.

El estado neurológico previo a la PC era normal en la mayoría de los pacientes, y la puntuación en la escala de estado cerebral pediátrico (PCPC) antes de la PC no se asoció con la supervivencia, al igual que lo descrito en un estudio previo ¹⁷.

La mortalidad no fue mayor en los pacientes que ya estaban monitorizados y con ventilación mecánica (la mayoría de ellos ingresados en la UCIP), probablemente porque el diagnóstico de la PC en estos pacientes fue rápido y no requirieron maniobras adicionales de manejo de la vía aérea durante la reanimación.

Por otro lado, los niños que estaban recibiendo fármacos inotrópicos en el momento de la PC, presentaron una mortalidad más alta, al igual que lo encontrado en otros estudios en adultos y niños ^{7,16,130}. Este hallazgo indica que éstos son los pacientes

más gravemente enfermos, con importantes trastornos hemodinámicos, y por lo tanto tienen un peor pronóstico, a pesar de que se encuentran en unidades de cuidados intensivos y reciben una RCP temprana y adecuada.

1.3 Características de la parada cardíaca.

1.3.1. Etiología.

Las causas más frecuentes de PC fueron las enfermedades respiratorias y cardíacas, coincidiendo con los hallazgos de otros autores^{22,119}. Sin embargo, en nuestro estudio, la sepsis fue una causa mucho más frecuente de PC que la referida en esos trabajos^{22,119}. La sepsis fue más común en países con un IDH menor, como había sido descrito en un estudio en adultos¹⁸⁴. Este hallazgo es muy importante porque la sepsis fue uno de los factores con mayor riesgo de mortalidad¹⁶ y subraya la importancia de establecer medidas para el diagnóstico precoz y el tratamiento de la sepsis.

1.3.2. Lugar de la parada cardíaca.

Al igual que lo hallado en otros estudios, la mayoría de las PC ocurrieron en la UCIP^{13,17,22,84,119,129,130}, aunque en nuestra serie, como ya hemos comentado previamente, en los países con un menor IDH un porcentaje mayor de niños sufrió una PC en el servicio de urgencias. Este es un hallazgo importante porque las PC en el servicio de urgencias tuvieron una mortalidad más alta que las que ocurrieron en otras áreas del hospital¹⁸⁵. Esto puede deberse a que los servicios de urgencias probablemente tengan menos medios y capacitación para monitorizar y tratar a pacientes con PC, y que los que sufren una PC en la urgencia son niños que aún no han sido estabilizados. Además, se debe tener en cuenta que en algunos países con pocas camas de UCIP, muchos niños en estado crítico son tratados en el servicio de urgencias. Esto subraya la importancia de contar con áreas de estabilización y monitorización en la urgencia pediátrica, con personal específicamente capacitado para prevenir y tratar la PC.

1.3.3. Ritmo electrocardiográfico.

En nuestra serie, la asistolia fue el ritmo cardíaco inicial documentado con más frecuencia, en contraste con los hallazgos de otros estudios recientes en niños, en los que la bradicardia fue más común^{22,119,130}. Esto sugiere que el diagnóstico de la PC se retrasó en muchos pacientes.

Sólo el 6% de nuestros pacientes presentaron ritmos desfibrilables (FV y TVSP) al diagnóstico de la PC, porcentaje similar al encontrado en otros estudios en niños

5,13,17,129,130. Los ritmos desfibrilables tuvieron tasas de supervivencia significativamente más altas, hecho también descrito previamente tanto en niños como en adultos 5,17,119,129,130 y fue un factor asociado a la supervivencia en el análisis multivariante.

La desfibrilación precoz es el tratamiento más efectivo en caso de PC debido a FV y TVSP¹⁸⁷⁻¹⁹². Sin embargo, en niños hay poca evidencia sobre la dosis de energía óptima y el número de descargas necesarias para restablecer el ritmo de perfusión con un mínimo daño miocárdico^{84,86,87,187,193,194}. Las recomendaciones internacionales de RCP en este aspecto no son homogéneas. El ERC, después de considerar los malos resultados de la dosificación de 2 J/kg y la seguridad relativa de las dosis más altas, decidió recomendar choques de 4 J/kg¹⁹⁴. Por el contrario, la AHA aboga por mantener la recomendación de 2 J/kg para el primer choque, aumentando la energía a 4 J/kg para los choques subsiguientes^{40,195}.

No existe ningún estudio prospectivo aleatorizado en niños que haya comparado las dosis de 2 y 4 J/kg y, hasta el presente estudio, no había datos disponibles sobre los resultados de la reanimación utilizando las pautas europeas (4 J/kg). Los resultados del estudio prospectivo del registro nacional de reanimación cardiopulmonar de EEUU (NRCPR)⁸⁶ mostraron que la reversión de la FV con una dosis de alrededor de 2 J/kg fue mucho menor que la observada en sujetos control históricos (56% frente a 91%)¹⁹⁶.

Nuestro estudio es el primero en analizar los resultados de utilizar una dosis de desfibrilación de 4 J/kg desde el primer choque en niños con PC intrahospitalaria.

En nuestro estudio el tipo de dispositivo y la forma de onda (bifásica o monofásica), la dosis de energía por choque, el número total de descargas y la dosis acumulada de energía no se relacionaban significativamente con el resultado. Esto coincide con el estudio NRCPR que no pudo identificar una dosis de energía que se asociase con una tasa significativamente mayor de reversión de la FV / TVSP⁸⁶.

Nuestras cifras de RCE son similares a las encontradas en el estudio NRCPR, mientras que la supervivencia al alta hospitalaria fue mayor (42,5% frente a 23%)⁸⁶. En nuestro estudio existió una tendencia hacia una mayor supervivencia con las dosis de energía más altas, con un menor número de descargas y con una menor dosis acumulada de energía. Estos resultados podrían apoyar la estrategia inicial de utilizar 4 J/kg y podrían indicar un mal pronóstico en ausencia de respuesta al primer choque¹⁸⁹, pero son necesarios más estudios que corroboren estos resultados.

Por otra parte, diversos autores han enfatizado la importancia de la desfibrilación temprana y la RCP de alta calidad ¹⁸⁷, y se ha informado que en más del 30% de los casos, la desfibrilación se retrasa más de 2 minutos ¹⁹². En nuestra serie, en el 72,5% de los episodios, la RCP con desfibrilación se inició en menos de 1 minuto tras la detección de la PC. Este hecho, así como una RCP de buena calidad, el entrenamiento individual y en equipo y las características clínicas específicas de los pacientes podrían explicar nuestra mayor supervivencia.

Otro hallazgo importante, ya referido por nuestro grupo y otros en estudios previos ^{86,87,193}, es que la supervivencia fue mayor cuando el ritmo desfibrilable fue el ritmo inicial de PC que cuando surgió durante la evolución de la RCP (58,8% frente a 21,7%). Sin embargo, no existieron diferencias en la enfermedad cardíaca previa, número de descargas, dosis media por choque, dosis acumulada de energía y porcentaje de RCE. Los malos resultados de la FV y TVSP que aparecen durante la RCP se han atribuido a la presencia de hipoxia e isquemia miocárdica y a la administración de múltiples dosis de adrenalina ^{86,87}. Aunque no hay evidencia para apoyar una estrategia específica en estos casos (dosis de energía, número de dosis, forma de onda, protocolo de desfibrilación), parece claro que las recomendaciones actuales no son óptimas y deben estudiarse protocolos alternativos en modelos animales para su posterior aplicación en humanos.

No obstante, el porcentaje de niños con ritmos desfibrilables fue bajo, y por ello, aunque la desfibrilación precoz mejora la supervivencia, los algoritmos y la atención de la PC en la infancia deben ir orientados fundamentalmente al tratamiento de los ritmos no desfibrilables.

1.3.4. Tiempo hasta el inicio de la resucitación cardiopulmonar.

El tiempo desde la parada cardíaca hasta el inicio de la reanimación es uno de los principales factores que influyen en la supervivencia en la PC extrahospitalaria ^{13,120}. En el caso de la PC intrahospitalaria, el tiempo hasta el inicio de la reanimación suele ser corto ^{17,119}, y este hecho podría explicar por qué no hubo diferencias significativas en el pronóstico según el tiempo del inicio de la RCP en nuestro estudio. Sin embargo, el tiempo entre el momento de la PC y el inicio de las maniobras de resucitación, es una de las variables más difíciles de registrar con precisión y por tanto los resultados deben interpretarse con cautela.

1.3.5. Maniobras de resucitación.

Los pacientes que requirieron procedimientos de soporte vital avanzado y dosis más elevadas de adrenalina tuvieron una mortalidad más alta ^{182,183}. Sin embargo, el factor más importante durante la RCP relacionado con la mortalidad, fue la duración de la reanimación ^{5,17,129,130,180}. En el estudio multivariable, el tiempo de RCP superior a 10 min fue el factor de riesgo más importante. Este hallazgo resalta la importancia de implementar medidas de RCP temprana, y puede ser un indicador del momento en el que recurrir a la reanimación con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en los hospitales en los que esta técnica está disponible.

1.4 Parada cardíaca intrahospitalaria en la infancia en España.

Nuestro estudio confirma que, aunque la PC intrahospitalaria en niños tiene una elevada mortalidad, la supervivencia al alta hospitalaria (41%) ha mejorado significativamente en los últimos años, comparada con la registrada en un estudio previo (25,9%) ¹⁹⁷. Esta diferencia puede deberse a varios factores. En la última década se ha producido un importante esfuerzo de formación en RCP pediátrica, coordinado por el Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica, con el desarrollo de múltiples cursos de RCP pediátrica básica y avanzada ^{198,199}. También es posible que la implantación de las recomendaciones internacionales de 2005 haya podido influir en la mejora de la supervivencia. Aunque la mayoría de los hospitales participantes fueron los mismos en el primer estudio y en el segundo, otros factores como la organización de la asistencia hospitalaria también pueden haber influido en estos resultados.

Las características de los pacientes y los factores relacionados con la mortalidad en los dos estudios fueron muy similares. En ambos estudios, los factores más importantes relacionados con la mortalidad fueron la duración de la RCP y la necesidad de tratamientos como la adrenalina, el bicarbonato y la expansión con fluidos. Algunos autores en los últimos años han señalado que fármacos como la adrenalina o el bicarbonato podrían no ser útiles e incluso aumentar la mortalidad de los pacientes con PC ²⁰⁰. Los estudios comparativos realizados en adultos con PC extrahospitalaria han encontrado que la adrenalina aumenta la supervivencia inicial, aunque no tiene efecto en la supervivencia al alta hospitalaria ²⁰¹. Sin embargo, no hay evidencias que respalden esta hipótesis. Es lógico que los pacientes que requieren más dosis de adrenalina o bicarbonato, que sólo se administra en situaciones de PC

prolongada o refractaria, tengan mayor mortalidad que los que se recuperan en poco tiempo con masaje y ventilación.

Al igual que en el estudio global, los pacientes con enfermedades hematológicas, los que sufrieron la PC como consecuencia de una sepsis o de una enfermedad neurológica y los pacientes que recibían fármacos vasoactivos tuvieron una mortalidad significativamente más alta.

En cuanto al ritmo cardiaco en el momento de la parada, la bradicardia fue el ritmo electrocardiográfico más frecuente (82,2%), coincidiendo con lo encontrado en otros estudios recientes^{22,84,119}. Esta es una de las diferencias más importantes encontradas con el estudio previo, en el que la bradicardia era el ritmo inicial de PC solamente en un 38% de los casos, mientras que la asistolia fue el ritmo más frecuente¹⁹⁷. Este hecho es muy importante y probablemente se deba a que la PC se diagnostica antes y, por lo tanto, la RCP se inicia precozmente, lo que aumenta las posibilidades de recuperación.

El factor pronóstico más consistente en nuestros estudios fue la relación de la duración de la PC con la mortalidad¹³, lo que indica que las maniobras y los tratamientos deben empezar precozmente.

1.5 Parada cardíaca intrahospitalaria en la infancia en Honduras.

El análisis de las PC en el Hospital Escuela de Tegucigalpa de Honduras, permite objetivar las diferencias de las características de la PC, la RCP y el pronóstico en un país con índice de desarrollo medio-bajo con las de un país con índice de desarrollo alto como España. La supervivencia de la PC intrahospitalaria en Honduras fue de 22,6 %, significativamente más baja que la observada en España (41 %).

En Honduras, las causas más frecuentes de PC fueron las enfermedades respiratorias y la sepsis. En el análisis multivariado, la etiología respiratoria presentó una supervivencia significativamente mayor que otras etiologías. La sepsis, que tiene un mal pronóstico, fue mucho más frecuente que en España y en otros estudios^{22,119}. Este hecho podría ser una de las razones de la baja supervivencia y resalta la importancia de establecer medidas para el diagnóstico precoz y el tratamiento de la sepsis²⁰².

En el estudio multicéntrico internacional y en España, la mayoría de las PC intrahospitalarias ocurrieron en la UCIP, mientras que en Honduras, el 66,9% de las mismas tuvieron lugar en el servicio de urgencias y solo el 21% ocurrieron en la UCIP.

Este es un hallazgo muy importante porque las PC en esta área se asociaron con una mayor mortalidad, y las acontecidas en la UCIP lograron una supervivencia significativamente mayor.

En países como Honduras, muchos niños son tratados con ventilación mecánica invasiva en el servicio de urgencias, de tal forma que solo el 21% de los pacientes que sufrieron una PC se encontraban en la UCIP, pero el 69% de los pacientes estaban en tratamiento con ventilación mecánica. Igualmente, muchos pacientes también tenían vías venosas centrales y recibían infusiones de fármacos vasoactivos. Estos datos nos indican la gravedad de los pacientes atendidos en estos servicios de urgencias, aunque la capacidad de monitorización, vigilancia y capacitación de los trabajadores de la salud en estas áreas es significativamente menor que en la UCIP.

En Honduras la asistolia fue el ritmo cardíaco inicial más frecuente mientras que en España y en las que tuvieron lugar en las UCIP fue la bradicardia. Esto sugiere que en muchos pacientes se retrasó el diagnóstico de PC y esto podría explicar su peor pronóstico.

En Honduras el tiempo desde la PC hasta el inicio de la RCP fue mayor que en otros estudios y este hecho podría explicar en parte las diferencias encontradas en la supervivencia.

En lo referente a las maniobras de resucitación, y en concordancia con lo observado en otros estudios ^{13,48,125,130,180}, los pacientes que requirieron adrenalina y más de 10 minutos de RCP tuvieron una mayor mortalidad, y estos fueron los factores más importantes en el análisis multivariado.

El análisis de las PC en el hospital Escuela de Honduras, ha detectado varios factores muy importantes que pueden mejorar el resultado de la RCP en este país, y que probablemente puedan ser aplicables a otros países en vías de desarrollo. Es necesario promover medidas para el diagnóstico precoz de la sepsis, que es una causa muy frecuente de PC en Honduras porque el tratamiento precoz mejora la supervivencia y puede prevenir el desarrollo de una PC ²⁰².

Por otro lado, es esencial desarrollar un programa de capacitación de todos los trabajadores de la salud en la prevención y el tratamiento temprano de la PC ^{203,204}. Además, es imprescindible desarrollar medidas para mejorar la monitorización y manejo clínico de los niños en el servicio de urgencias para prevenir, detectar y tratar tempranamente la PC. Hay que desarrollar programas específicos de formación en la cadena de prevención intrahospitalaria ¹⁸⁴ con la creación de equipos de respuesta rápida. Estos equipos son más necesarios y útiles en hospitales con poca disponibilidad de camas de UCIP ¹⁸⁵.

Finalmente, la creación de lugares para la estabilización y la monitorización de los pacientes en las áreas de urgencia pediátrica, con personal específicamente capacitado para prevenir y tratar la PC y el aumento de las camas de la UCIP pueden contribuir a mejorar las tasas de supervivencia a la PC intrahospitalaria en este entorno.

1.6 Parada cardíaca intrahospitalaria en la UCIP.

Al analizar las PC que tuvieron lugar en las UCIP, se observaron unas tasas de RCE y de supervivencia al alta hospitalaria, algo más altas (69,1% y 40,4% respectivamente) con respecto a otras áreas dentro del hospital. Este hecho puede deberse a varios factores. La monitorización continua de las constantes vitales y de los signos y síntomas de deterioro permite detectar más precozmente la PC. Además el material de RCP está más fácilmente disponible y el personal sanitario, en general, más preparado.

En concordancia con otros estudios, algunas características de los pacientes antes de la parada se asociaron con la supervivencia. Los niños con enfermedades cardíacas tuvieron mayor supervivencia que aquellos que sufren otras enfermedades ^{24,125}. Por otro lado, la enfermedad hematooncológica, al igual que en la serie global, también se asoció con una mayor mortalidad.

En lo referente a la causa de la PC, la sepsis y la etiología neurológica fueron las causas con mayor mortalidad. La enfermedad neurológica subyacente previa no tuvo peor pronóstico, pero en el estudio multivariante, la etiología neurológica de la PC se asoció con una menor supervivencia. La importancia de este factor en la PC dentro de la UCIP no había sido descrita previamente.

Los pacientes que estaban recibiendo fármacos vasoactivos antes de la PC tuvieron un peor pronóstico, hecho que ya había sido descrito previamente ^{7,16,130}. La necesidad de fármacos vasoactivos es un importante indicador de gravedad clínica y de riesgo de mortalidad si el paciente sufre una PC.

La mayoría de las PC se presentaron con ritmos no desfibrilables. Solo el 5,5% de los niños presentaron inicialmente ritmos desfibrilables y en nuestro estudio a diferencia de lo hallado en estudios previos ⁵, los ritmos desfibrilables no tuvieron una supervivencia más elevada.

La administración de adrenalina y el número creciente de dosis de la misma, se ha asociado con una mayor mortalidad ^{16,125,130,200}. En nuestro estudio, el análisis univariante fue concordante con estos hallazgos. Los pacientes que recibieron solo una dosis de adrenalina tuvieron una mayor supervivencia que aquellos que no recibieron ninguna o dos o más dosis. Sin embargo, en el análisis multivariante la administración de adrenalina no se asoció con la mortalidad.

El papel del bicarbonato en la RCP en la actualidad está en discusión y no hay pruebas suficientes sobre sus efectos positivos o negativos ⁷⁶⁻⁷⁸. En nuestro estudio, la administración de bicarbonato se asoció con la mortalidad en el análisis univariable pero no en el análisis multivariante. Esto podría estar relacionado con el hecho de que el bicarbonato se administra en casos de PC prolongada, refractaria a otras medidas, lo que puede introducir un sesgo en el análisis de su eficacia y su asociación con la mortalidad.

Cuatro de cinco pacientes tratados con reanimación y oxigenación por membrana extracorpórea (ECPR) sobrevivieron. Varios estudios han descrito el uso de ECPR cuando la PC ocurre en la UCIP y mostraron que la ERCP precoz aumenta la RCE y las tasas de supervivencia ¹²⁸. Sin embargo, esta técnica todavía no está disponible en la mayoría de los hospitales en el mundo porque es muy costosa y necesita un equipo específico.

Tal y como ha sido previamente descrito, la duración de la RCP fue el factor que más influyó en la mortalidad. Al igual que en lo observado en el estudio global, cuando la RCP se prolongó más de 10 minutos, las tasas de supervivencia disminuyeron drásticamente. El aumento de la mortalidad, conforme se prolonga la RCP, se ha atribuido al hecho de que se podrían incrementar los periodos de bajo flujo o de

ausencia de flujo sanguíneo por la interrupción de las maniobras o la ineficacia de las mismas para mantener un adecuado flujo sanguíneo y transporte de oxígeno ²⁰⁵.

2. Factores postresucitación y evolución a largo plazo.

2.1 Factores pronósticos tras la recuperación de la circulación espontánea.

En nuestros estudios, al igual que en otros publicados con anterioridad ^{16,125,129,130}, un importante porcentaje de pacientes que recuperaron la circulación espontánea tras la parada cardíaca fallecieron posteriormente. Así, se logró una RCE mantenida en el 69,5% de los pacientes, pero un 43,5% de ellos fallecieron posteriormente, por lo que la supervivencia al alta hospitalaria fue del 39,2%. Parece por tanto evidente que los cuidados postresucitación tienen un potencial significativo para prevenir la mortalidad tardía causada en parte por la inestabilidad hemodinámica y el desarrollo de lesiones orgánicas secundarias. Los objetivos de la reanimación tras la RCE deben de incluir la optimización de la función cardiopulmonar y la perfusión sistémica, la identificación y tratamiento de las causas precipitantes de la parada, la institución de medidas para evitar la recurrencia de PC y la administración de terapias que eviten el desarrollo de fallo multiorgánico.

Existen varios factores en el periodo tras la RCE que pueden influir en el pronóstico.

2.1.1 Oxigenación y ventilación.

Varios estudios han encontrado que las alteraciones en la ventilación y la oxigenación durante las primeras horas después de la RCE se asocian con el pronóstico ^{91,92,144}.

El síndrome postparada cardíaca es un cuadro clínico complejo que puede afectar a múltiples órganos a través de diversos mecanismos como la isquemia-reperusión, la hipoxia-hiperoxia y el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ^{89,206}. Las variaciones en la oxigenación y la ventilación durante la RCP y después de la RCE pueden desencadenar la cascada de eventos que contribuyen al daño tisular ^{89, 206}. El estrés oxidativo es el resultado de la liberación de mediadores reactivos de oxígeno, y podría verse favorecido por una persistencia de un entorno hiperóxico ^{94–96}.

En nuestro estudio las enfermedades respiratorias fueron una de las principales causas de PC, y frecuentemente existió una parada respiratoria previa a la PC. Esto hace que los niños desarrollen hipercapnia con más frecuencia que los adultos y podría explicar la baja incidencia de hipocapnia inmediatamente después de la RCE en nuestros pacientes.

No se sabe cuál es la frecuencia respiratoria más adecuada tras la RCE en pacientes pediátricos ¹⁸⁸. Nuestro estudio es el primero que analiza los valores de PaCO₂ después de la RCE en niños. Nuestros datos muestran que inmediatamente tras la RCE lo más frecuente es encontrar normocapnia o hipercapnia, aunque no se registró la frecuencia respiratoria y el volumen corriente utilizados durante la RCP. Cabe destacar que menos de un 15% de los niños presentó hipocapnia tras la RCE.

En el análisis univariado los niños con normocapnia tras la RCE mostraron una mortalidad menor que aquellos con hipercapnia o hipocapnia. Además, en el análisis de regresión logística múltiple, después de ajustar por otras variables significativas, la hipocapnia y la hipercapnia se asociaron con una mayor mortalidad. Nuestros resultados difieren de los reportados en un estudio retrospectivo en 195 niños, en el que no se encontró relación entre la ventilación y la mortalidad ¹⁴³ y apoyan las recomendaciones para lograr una normocapnia.

La hiperventilación puede aumentar la mortalidad y el daño cerebral al reducir el flujo sanguíneo cerebral ⁹⁷. Por otro lado, la hipoventilación puede aumentar el riesgo de edema cerebral e hipertensión intracraneal debido a la vasodilatación cerebral ⁵⁴. Además, la hipercapnia puede afectar la función del miocardio e inducir vasoconstricción del lecho vascular pulmonar ⁵⁴. Nuestros hallazgos resaltan la importancia de monitorizar la ventilación mediante capnografía y análisis de gases en sangre para lograr una normocapnia rápidamente tras la RCE.

En adultos un elevado porcentaje de pacientes (entre el 63% y el 73%) presentan hipoxemia tras la RCE ^{27,91}. Los estudios realizados en niños muestran resultados dispares. Guerra-Wallace et al. ¹⁴⁴ y Bennett et al. ⁹² encontraron que tras la RCE la mayoría de los pacientes presentaban hiperoxia, mientras que en la población analizada por Ferguson et al. ¹⁴³ la hipoxia fue el hallazgo más frecuente. En nuestro estudio existió un rango muy amplio de valores de PaO₂ y solamente 78 pacientes (34%) presentaron hipoxia ó hiperoxia. La etiología respiratoria de la PC intrahospitalaria en nuestra población podría justificar en parte que la hiperoxia fuera menor que la descrita en adultos ^{27,91,207} y en los estudios pediátricos en los que predominaron las PC de causa cardíaca, y que incluyeron PC extrahospitalarias que habían sido trasladadas al hospital con ventilación mecánica y FiO₂ del 100% ^{92,144}. Por otra parte, aunque la mayoría de nuestros pacientes estaban normoxémicos 24 horas después de la PC, el análisis de la relación PaO₂/FiO₂ mostró que, en ese momento, la mayoría necesitaban una FiO₂ elevada para alcanzar valores normales de PaO₂, lo que implica algún tipo de daño pulmonar o una alteración de la relación ventilación perfusión.

Los pacientes que presentaban hipoxia e hiperoxia presentaron una mortalidad intrahospitalaria más alta, aunque no estadísticamente significativa, que el resto de los pacientes. Tampoco los valores de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tras la RCE se asociaron con la mortalidad. Una disminución en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a las 24 horas mostró una tendencia hacia una mayor mortalidad, aunque esta diferencia tampoco alcanzó significación estadística. Esto puede deberse a que el número de pacientes con hipoxia e hiperoxia haya sido insuficiente para detectar diferencias significativas, o que sólo alteraciones importantes en la oxigenación pueden influir en el resultado neurológico.

Kilgannon y colaboradores encontraron en adultos que la hiperoxia tras la RCE se asociaba con una mayor mortalidad ^{27,91}. Por el contrario en nuestro estudio en niños, la hiperoxia arterial tras la PC no se asoció con una mayor mortalidad, hecho refrendado por otras publicaciones realizadas en poblaciones pediátricas ^{92,144,145}. La etiología de PC pediátrica es diferente de la de adultos. La hiperoxia tras el síndrome coronario agudo o el infarto agudo de miocardio, provoca vasoconstricción coronaria, disminución del flujo sanguíneo y del consumo de oxígeno miocárdico ^{95,99}. Esto podría explicar en parte el hecho de que la hiperoxia podría empeorar la supervivencia en adultos y no en los niños.

Por otra parte, en nuestro estudio los niños que fallecieron tenían una FiO_2 más alta que los supervivientes, y el análisis univariado mostró que una $\text{FiO}_2 \geq 0,80$ se asociaba con la mortalidad. El estudio de regresión logística multivariada mostró que la FiO_2 elevada era un factor de riesgo de mortalidad solamente 24 horas después de la RCE. La FiO_2 elevada puede causar toxicidad celular fundamentalmente en neonatos ⁶². Sin embargo, una FiO_2 elevada también puede indicar una mayor necesidad de oxígeno por existir peor oxigenación tisular. Este dato resalta la importancia de titular adecuadamente los niveles de FiO_2 para conseguir una oxigenación suficiente pero no excesiva tras la RCE.

Es posible que la ventilación y la oxigenación puedan influir en el pronóstico de los niños que sufren una PC. Sin embargo, se necesitan estudios controlados multicéntricos con un número suficiente de pacientes ya que muchos otros factores, además de la ventilación y la oxigenación, pueden influir en el resultado.

2.2. Fallo multiorgánico tras la recuperación de la circulación espontánea.

En el estudio unicéntrico de las PC en el Hospital Gregorio Marañón, la supervivencia de los niños que recuperan la circulación espontánea fue del 58,5%, algo más alta que la referida en el estudio global, pero similar a la de otros estudios pediátricos recientes ^{17,24,125}.

Este es el primer estudio que analiza la importancia pronóstica del FMO tras la RCE en la PC pediátrica. El FMO fue la causa principal de fallecimiento en el 35,3% de los pacientes. Las puntuaciones de las escalas de FMO, PELOD y P-MODS a las 24-48h y a los 5-7 días se relacionaron de manera significativa con la mortalidad, lo que confirma la importancia del FMO en el pronóstico de los niños que recuperan la circulación espontánea después de una PC. Los valores de las cuatro escalas fueron mayores a las 24-48 h del ingreso que a los 5-7 días. Esto probablemente refleje una mayor gravedad inicial tras la RCE de una PC. Pero por otra parte también hay que tener en cuenta que algunos de los pacientes más graves y por tanto con puntuaciones inicialmente más elevadas, fallecieron los primeros días y no fueron valorados a los 5-7 días.

En un estudio realizado en adultos se encontró que el 66% de los pacientes presentaron FMO tras la RCE de una PC intrahospitalaria y que los fallos orgánicos más comunes y con peor pronóstico fueron el cardiovascular y respiratorio ¹⁶⁵. En nuestro estudio los valores de presión inspiratoria máxima en el ventilador a las 24-48 h de la PC fueron mayores en los pacientes que fallecieron. Sin embargo, a los 5-7 días no se halló ningún factor que se relacionase con mayor mortalidad.

2.3. Infección tras la recuperación de la circulación espontánea.

La frecuencia y la repercusión de la infección después de la RCE en niños que han sufrido una PC no había sido analizada previamente.

Los estudios en adultos muestran que un alto porcentaje de los pacientes que se recuperan de una PC presentan una infección durante el período posterior a la resucitación ^{156,159,208-210}. En nuestro estudio, el 54% de los niños que alcanzaron la RCE desarrollaron una infección y el 96% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico en algún momento tras la RCE. Algunos autores recomiendan realizar profilaxis antibiótica en los pacientes que han sufrido una PC, pero se desconoce la utilidad de esta medida ^{156,210}, por lo que se necesitan estudios prospectivos para analizar la utilidad del tratamiento antibiótico profiláctico.

Diversos factores de riesgo se asocian con una mayor incidencia de infecciones en los pacientes que se recuperan de una PC, como la isquemia secundaria a la situación de bajo flujo sanguíneo sistémico ²⁰⁸, la translocación intestinal bacteriana ^{156,157}, la intubación y la canalización venosa urgente sin suficientes medidas de asepsia, la ventilación mecánica prolongada y la hipotermia ^{156,208,210}. La hipotermia puede aumentar el riesgo de infección al disminuir la respuesta del sistema inmune. Sin

embargo, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas en la frecuencia de infección entre los pacientes tratados con hipotermia y los que no recibieron dicho tratamiento.

El diagnóstico de infección en los niños que han sufrido una PC es complicado por varias razones. Por un lado, es difícil diferenciar entre los datos de laboratorio del síndrome de isquemia-reperusión después de la PC y los de la sepsis^{156,158,208,209,211,212}; y por otro, no existen marcadores de infección fiables y específicos²⁰⁹. Los marcadores utilizados en nuestro estudio fueron la PCR, leucocitosis, cultivos y la aparición de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax, pero ninguno de ellos es un marcador totalmente específico de infección. Además, el 38,6% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con antibióticos, lo que puede haber influido en la negatividad de los cultivos y el diagnóstico de infección.

En nuestro estudio, el desarrollo de una infección después de la RCE se asoció con un aumento moderado de la mortalidad pero las diferencias no alcanzaron significación estadística. Nuestros datos son consistentes con los encontrados en estudios de adultos en los que no se observó un aumento en la mortalidad en pacientes que desarrollaron infección tras la RCE^{156,159}. Sin embargo, como el número de pacientes estudiados no fue muy alto, se necesitan estudios multicéntricos más grandes para analizar el impacto de la infección en el pronóstico de los niños que se recuperan de una PC.

Por otro lado, no existieron diferencias significativas en ninguno de los marcadores clínicos o de laboratorio de la infección entre los supervivientes y los fallecidos, lo que confirma que no pueden ser considerados como indicadores pronósticos.

2.4. Evolución a largo plazo tras el alta hospitalaria.

Nuestro estudio ha sido el primero que ha analizado la evolución neurológica a largo plazo en los niños supervivientes de una PC intrahospitalaria en distintos países. Se ha llevado a cabo un análisis de los factores que intervienen en la supervivencia al alta hospitalaria, estudiando la influencia de los factores previos a la PC, los de la PC y la reanimación y los del período postresucitación.

Al año de seguimiento el 73% de los pacientes dados de alta del hospital seguían vivos y un 75% de ellos tenían un buen estado neurológico. Estas tasas son similares a las referidas previamente por Matos et al.²⁰⁵ en un estudio multicéntrico que valoró

el resultado neurológico en el momento del alta hospitalaria, lo que sugiere que el estado neurológico en el momento del alta no difiere sustancialmente del encontrado un año más tarde.

Nuestros datos muestran una elevada supervivencia a largo plazo de los niños que son dados de alta del hospital y que la mayoría de ellos mantiene su estado neurológico ¹²¹.

La evaluación clínica neurológica es la principal herramienta de diagnóstico para estimar la probabilidad de daño cerebral después de la PC ^{123,166,213,214}. En los pacientes en los que se observó algún tipo de lesión cerebral se describieron varios tipos de secuelas neurológicas, sin que existiese una lesión cerebral específica con mayor prevalencia ^{123,214,215}.

En nuestro estudio no se realizaron pruebas de imagen cerebral ni EEG de forma sistemática. En el momento actual no existen recomendaciones claras de valoración y seguimiento de los niños tras la RCE, aunque parece recomendable que todos los niños que sufran una PC deban ser evaluados y se les debe realizar una exploración neurológica clínica detallada, un EEG y al menos una prueba de imagen cerebral, tomografía axial computerizada o mejor resonancia magnética nuclear.

En nuestro estudio no se encontró que las características de los pacientes antes de sufrir la PC influyeran en el resultado neurológico a largo plazo. Un estudio en niños con PC extrahospitalaria encontró que los niños más mayores tenían peor evolución neurológica ²¹⁶, hecho que no ocurrió en el nuestro.

El único factor que se asoció con un peor estado neurológico fue la causa de la parada. Estudios previos encontraron que los pacientes que sufrían una PC debida a enfermedades cardíacas o insuficiencia respiratoria tenían mejor estado neurológico a largo plazo ^{205,217}. En nuestro estudio los niños que habían sufrido una PC como consecuencia de una lesión traumática o una enfermedad neurológica tuvieron una peor evolución funcional a largo plazo. Estos pacientes pueden tener mayor riesgo de deterioro neurológico debido una exposición posiblemente más alta a otros factores como la hemorragia e hipoxemia en los pacientes con trauma, o el desarrollo o empeoramiento de las lesiones cerebrales previas en la enfermedad neurológica.

No se encontró una asociación entre las maniobras de RCP y la evolución neurológica a largo plazo. En contraste con lo publicado por Matos ²⁰⁵ en nuestro estudio la duración de la RCP no influyó en el pronóstico a largo plazo.

Los cuidados postreanimación pueden también influir en la evolución a largo plazo ^{92,143-145}. En nuestro estudio, la hipoxemia tras la RCE, medida por la PaO₂ y la relación PaO₂/FiO₂ se asociaron con una peor evolución neurológica a largo plazo coincidiendo con lo encontrado por Vaahersalo en adultos ²¹⁸. Por el contrario la hiperoxia no se asoció con un peor resultado neurológico.

Los valores de PaCO₂ no se asociaron con la evolución neurológica a largo plazo en nuestros pacientes, si bien una PaCO₂ superior a 50 mmHg tanto a la hora de la RCE como 24 horas después, mostró una tendencia a tener peor resultado neurológico, hecho que también observaron Roberts et al. ⁶¹.

El análisis multivariable de los parámetros tras la RCE, mostró que después de ajustar los factores de confusión, los valores altos de ácido láctico a las 24 horas de la RCE fue el único factor que se asoció con una mala evolución neurológica a largo plazo. Es esperable que el ácido láctico aumente con la PC debido a la hipoxia e hipoperfusión tisular. Por otro lado, también puede aumentar debido a la administración de adrenalina o a la hiperglucemia, que es frecuente tras la RCE. Esto podría explicar por qué, al ajustar el modelo con la acidosis y administración de fármacos inotrópicos, los valores de ácido láctico 1 hora después de la RCE no se asociaron significativamente con la evolución neurológica. Sin embargo, a las 24 h, se encontró que los valores de ácido láctico de 2 a 5 mmol/L aumentaban la posibilidad de una mala evolución neurológica a largo plazo, independientemente de la acidosis y la administración de fármacos inotrópicos. El hecho de que 24 h después de restablecer una circulación efectiva existan niveles de ácido láctico elevados traduce la persistencia de un daño celular generalizado incluyendo, la lesión cerebral.

No obstante, existen otras variables que pueden influir en el desarrollo de lesiones neurológicas tras la PC y que no han sido evaluadas en nuestro estudio, como la hipotensión arterial tras la RCE ^{26-29, 214}.

Por otro lado, como ha sido señalado por Van Zelle et al. ¹²² en su estudio de la calidad de vida y las secuelas en niños y padres tras una PC, las escalas de evaluación neurológica a largo plazo que hemos empleados en nuestro estudio

(PCPC) sólo permiten detectar secuelas graves, ya que clasifican a los pacientes en grupos muy amplios que van desde la normalidad hasta la muerte cerebral. La estimación de las consecuencias reales de la PC debe incluir una evaluación multidisciplinar que comprenda los aspectos de calidad de vida, comportamiento, aptitudes físicas, neuropsicológicas y de rendimiento escolar. Idealmente dicha evaluación debería hacerse extensiva a la familia del niño.

Por tanto son necesarios más estudios que permitan la elaboración de un protocolo de evaluación y seguimiento a corto y largo plazo de estos pacientes.

VII. LIMITACIONES

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Es un estudio observacional grande y multicéntrico, pero incluye países, hospitales e investigadores muy diferentes. Uno de los problemas más importantes de este tipo de estudios multicéntricos es garantizar la validez de los datos. En nuestro estudio, dos intensivistas pediátricos especializados actuaron como administradores de datos, revisaron cada dato y verificaron si había datos incoherentes o ausentes.

Aunque nuestro estudio analizó un número significativo de pacientes, las cifras de algunos hospitales y países fueron bajas. Esto imposibilitó que se realizase una comparación entre todos los países y hospitales, que aunque no era uno de los objetivos principales del estudio, podría haber aportado más información. Por otra parte, a pesar que se solicitó la inclusión de todos los casos de PC intrahospitalaria, es posible que se haya producido un sesgo por selección de los casos con buenos resultados o de los casos más complicados con los resultados peores.

Se han incluido datos de pacientes y contextos muy dispares. La heterogeneidad y variabilidad en los datos podría limitar la validez de nuestros resultados. La realidad dentro de cada país y hospital puede ser muy diferente, y por lo tanto no es posible detectar los factores de riesgo específicos en cada centro para mejorar la prevención y la RCP. Por otra parte, las clasificaciones socioeconómicas deben interpretarse con cautela, ya que un estudio reciente ha demostrado que el IDH puede clasificar erróneamente algunos países ²¹⁹.

Al igual que con todos los estudios multicéntricos, a pesar de los protocolos comunes y los programas de formación acreditados, no se registró objetivamente la calidad de la RCP, una variable que influye en los resultados de la reanimación. Es más, las circunstancias clínicas de la PC, incluso cuando ocurren en la UCIP, dificultan el control del número de variables y la capacidad de interpretar los resultados, siendo ésta una limitación común de los registros de PC y RCP.

En la valoración de los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes que presentan ritmos desfibrilables cabe señalar que, a pesar de un período de reclutamiento de 2 años, el tamaño de la muestra final ha sido pequeño. Este hecho, explicable por la baja incidencia de la PC intrahospitalarias con ritmos desfibrilables en niños, limita el análisis de los datos, introduce un sesgo potencial y refuerza la importancia de realizar registros prospectivos multicéntricos más amplios.

En lo referente a los factores pronósticos tras la recuperación de la circulación espontánea hay que señalar varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional con una intervención no planificada, por lo que no se puede inferir una relación causal a partir de los resultados. Por otro lado, no se registraron las variables hemodinámicas como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la presión venosa central en las primeras 24 horas después de la RCE, por lo que es imposible evaluar con precisión la presencia de shock en nuestros pacientes.

El análisis de los parámetros de ventilación y oxigenación, se realizó basándose en estudios previos, definiendo la hiperoxia como una PaO_2 de 300 mmHg o más^{91,142}, y aunque se consideraron otros valores de PaO_2 en el análisis secundario, su posible influencia en nuestros resultados es incierta. Además, el número de niños con hiperoxia fue bajo, un hallazgo que podría explicar la ausencia de diferencias significativas en los resultados. Tampoco se registraron los parámetros de ventilación mecánica y, aunque se tomaron en consideración las características de los pacientes, incluida la enfermedad cardíaca previa, los niños con cardiopatía cianógena no se estratificaron y esto podría haber sesgado los resultados.

Tampoco se tuvo en cuenta la influencia de la temperatura, ya que la hipotermia era una práctica poco común en el cuidado de los pacientes pediátricos tras la RCE durante el período de reclutamiento.

Por otro lado, nuestro estudio solo ha analizado los factores pronósticos en las primeras 24 horas después de la RCE, que pueden ser los más importantes, pero no los únicos. No se analizaron otros factores que afectan el pronóstico pero que pueden aparecer en los días siguientes.

Los estudios de infección y fallo multiorgánico tras la RCE son unicéntricos, retrospectivos y con un tamaño muestral relativamente pequeño y, por tanto son necesarios estudios multicéntricos prospectivos que confirmen sus hallazgos. El diagnóstico de infección en estos pacientes es muy complicado porque el síndrome de respuesta inflamatoria desarrollado después de la PC es similar a la respuesta a la infección. Además, el tratamiento con antibióticos es frecuente antes y después de la PC.

En lo referente al FMO, en nuestro estudio solo se valoró a los pacientes en dos momentos, en las primeras 24-48 horas y a los 5-7 días de la PC. Sin embargo, el mayor porcentaje de los niños que fallecieron lo hicieron después de los 7 días, y en ellos el 50% lo hicieron por FMO. Por ello, en estudios futuros sería necesario realizar

evaluaciones después de los 7 días de la PC para valorar mejor la evolución de estos pacientes.

Finalmente, en el estudio del seguimiento a largo plazo, sólo un 61% tenían una evaluación del resultado neurológico a largo plazo, aunque no hubo diferencias en las características iniciales entre los pacientes con y sin un registro de evolución neurológica. En segundo lugar, sólo un pequeño número de pacientes tuvo mala evolución neurológica, y algunos factores de supervivencia y pronóstico aparentemente importantes (lugar de la PC y el tipo de PC) no alcanzaron significación estadística. En tercer lugar, la evaluación neurológica fue principalmente clínica, en sólo unos pocos pacientes se realizaron estudios de EEG e imagen y ninguno de ellos fue evaluado neuropsicológicamente a largo plazo. Por último, no se analizó cuántos pacientes recibieron rehabilitación ni su influencia en la evolución a largo plazo.

En consecuencia, se necesitan nuevos estudios prospectivos amplios que evalúen los factores que influyen en la supervivencia y el pronóstico neurológico de la parada cardíaca en la infancia.

VIII. PERSPECTIVAS DE FUTURO

A pesar de que en los últimos años se han conseguido importantes avances en la reanimación cardiopulmonar pediátrica, aún existen muchos interrogantes.

Dada la dificultad de recogida de datos de los pacientes con PC es imprescindible desarrollar redes de investigación, bases de datos y registros nacionales e internacionales y estudios observacionales y ensayos clínicos amplios que permitan identificar los factores de riesgos de la PC y los resultados de la RCP en el entorno hospitalario y extrahospitalario.

Las recomendaciones internacionales subrayan la importancia de reconocer y prevenir la progresión del shock y la insuficiencia respiratoria a la parada cardíaca, pero para ello se necesita la generalización y sistematización de los equipos de respuesta rápida y el entrenamiento del personal que atiende a los niños con riesgo de parada cardíaca¹¹¹⁻¹¹³. Los programas de simulación médica avanzada, permiten la capacitación del personal en un ambiente seguro^{220,221}, pero no están disponibles en todos los países debido a su elevado coste. Es por tanto necesario el desarrollo de planes de formación para prevenir y tratar la PC que sean aplicables a todos los países independientemente de su nivel socioeconómico.

En cuanto a la RCP, existen muy pocos estudios que hayan analizado la influencia de la calidad de la reanimación sobre los resultados. Son necesarios sistemas de medición y análisis de la calidad de RCP, que permitan objetivar la influencia de la frecuencia y profundidades de compresión, la ventilación y la coordinación¹¹⁶. Por otra parte, se debe evaluar el papel de la adrenalina y el bicarbonato durante la RCP y su influencia en la supervivencia en un entorno en el que se practiquen maniobras de RCP óptimas.

En el momento actual la monitorización del estado postresucitación se basa en parámetros macrohemodinámicos, respiratorios, la temperatura corporal, la respuesta inflamatoria, la coagulación y otros parámetros fisiológicos. Sin embargo, parece necesario estudiar también los mecanismos biomoleculares monitorizando los mediadores de inflamación celular, la respuesta mitocondrial, los marcadores de lesión celular y las alteraciones de la microcirculación¹⁷⁵.

Por último, los cuidados postresucitación precisan de un protocolo multidisciplinar con un enfoque que incluya la asistencia respiratoria, hemodinámica y neuropsicológica de los pacientes y sus familias y su seguimiento a largo plazo.

IX. CONCLUSIONES

1. Los factores pronósticos más importantes de mortalidad en la parada cardíaca intrahospitalaria en niños son su aparición en países con índice de desarrollo humano bajo, las enfermedades oncohematológicas, la parada cardíaca acontecida fuera de la UCIP, la parada cardíaca causada por enfermedad neurológica y una duración de la reanimación cardiopulmonar mayor de 10 minutos. Es muy importante centrar los esfuerzos en mejorar no sólo las técnicas y medidas específicas de reanimación cardiopulmonar, sino también la organización de la atención hospitalaria de los niños con riesgo de sufrir una parada cardíaca, tanto en la UCIP como en otras áreas del hospital, particularmente en los servicios de urgencias.
2. La supervivencia de los niños que sufren una parada cardíaca intrahospitalaria en España ha mejorado significativamente en los últimos años. El entrenamiento en reanimación cardiopulmonar y el diagnóstico precoz de los pacientes antes de llegar a la asistolia son probablemente los principales factores que explican esta mejoría.
3. Las enfermedades hematooncológicas, los pacientes que tenían tratamiento con fármacos vasoactivos en perfusión continua en el momento de la parada cardíaca, la duración de la reanimación cardiopulmonar y el tratamiento con bicarbonato y volumen, son factores asociados con la mortalidad. Se necesitan estudios comparativos que incluyan un análisis prospectivo del efecto de estos tratamientos sobre la supervivencia.
4. Los factores de riesgo de mortalidad más importantes tras la parada cardíaca intrahospitalaria en niños en Honduras, son la parada cardíaca causada por enfermedades no respiratorias, la necesidad de tratamiento con adrenalina y una duración de la reanimación cardiopulmonar de más de 10 minutos. La parada cardíaca fuera de la UCIP también tuvo una mayor mortalidad.
5. En Honduras el porcentaje de paradas cardíacas en las que la sepsis era la causa, que tuvieron lugar en urgencias o planta de hospitalización, en las que la asistolia fue el ritmo cardíaco inicial y en las que el tiempo hasta el inicio de la reanimación fue prolongado, fue mayor que en España, y probablemente explican en parte la baja supervivencia.

6. La supervivencia con un buen resultado neurológico a la parada cardíaca en las unidades de cuidados intensivos está mejorando. Aunque varios factores influyen en la mortalidad, el indicador de pronóstico más importante es la duración de la reanimación cardiopulmonar. Esto subraya la importancia de una identificación temprana de los pacientes con riesgo de parada cardíaca para realizar una estrategia de resucitación adecuada.
7. En los niños con parada cardíaca intrahospitalaria que presentan fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso la primera descarga eléctrica a 4 J/kg logra la reversión del ritmo en un porcentaje bajo de casos.
8. Cuando la fibrilación ventricular o la taquicardia ventricular sin pulso se presentan como ritmos secundarios tardíos durante la reanimación cardiopulmonar, los resultados de la desfibrilación son significativamente peores que cuando es el ritmo electrocardiográfico de inicio. No existe suficiente evidencia sobre la dosis de energía óptima y el número de dosis eficaz durante la reanimación cardiopulmonar en niños.
9. La mortalidad hospitalaria entre los niños que recuperan la circulación espontánea tras una parada cardíaca es elevada (43,5% en nuestro estudio).
10. Los factores de riesgo de mortalidad temprana más importantes tras la recuperación de la circulación espontánea de una parada cardíaca intrahospitalaria en niños, son la hipoventilación, la hiperventilación, unos requerimientos altos de FiO_2 , la necesidad de dosis elevadas de fármacos inotrópicos y unos valores elevados de ácido láctico. Los niveles altos de ácido láctico 1 hora después de recuperación de la circulación espontánea se asociaron con un mal resultado neurológico.
11. La mayoría de los niños que sufren una parada cardíaca intrahospitalaria, a pesar de haber sido reanimados con una FiO_2 del 100%, no presentan hiperoxia arterial inmediatamente después de la recuperación de la circulación espontánea o 24 horas después. La hiperoxia arterial no se asocia con mayor mortalidad en los niños.

12. La ventilación durante la reanimación cardiopulmonar y tras la recuperación de la circulación espontánea logra valores normales de PaCO₂ en la mayoría de los pacientes pediátricos. La hipercapnia tras la recuperación de la circulación espontánea es más frecuente que la hipocapnia y ambas podrían asociarse con una mayor mortalidad.
13. Aunque establecer un objetivo de mantener unos valores normales de PaO₂ y PaCO₂ tras la recuperación de la circulación espontánea podría ser importante para mejorar el pronóstico en niños, se necesitan ensayos clínicos para valorar el impacto de estas estrategias en la supervivencia.
14. El desarrollo de un fallo multiorgánico tras la recuperación de una parada cardiaca intrahospitalaria en el niño se asocia a una mayor mortalidad. Son necesarios estudios que identifiquen los sistemas orgánicos que se afectan más frecuentemente tras la recuperación de la circulación espontánea, para desarrollar estrategias terapéuticas que disminuyan el daño multiorgánico y mejoren el pronóstico.
15. La frecuencia de infección después de la recuperación de la circulación espontánea tras la parada cardiaca intrahospitalaria en niños es alta. En nuestro estudio no existieron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre niños infectados y no infectados.
16. La supervivencia un año después de la parada cardíaca es alta (73% de los pacientes dados de alta en el hospital).
17. La mayoría de los niños supervivientes a una parada cardiaca intrahospitalaria tienen un buen estado neurológico (75% en nuestro estudio). Un año después de la parada cardiaca el resultado neurológico de los supervivientes se mantiene estable.
18. Los factores asociados con un peor estado neurológico a largo plazo son la etiología traumática o neurológica de la parada cardiaca y la persistencia de valores altos de ácido láctico 24 horas después de la recuperación de la circulación espontánea.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta P, Jacobs JP, Pasquali SK, Hill KD, Gaynor JW, O'Brien SM, et al. Epidemiology and outcomes after in-hospital cardiac arrest after pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:2138–2143.
2. Zeng J, Qian S, Zheng M, Wang Y, Zhou G, Wang H. The epidemiology and resuscitation effects of cardiopulmonary arrest among hospitalized children and adolescents in Beijing: an observational study. *Resuscitation.* 2013;84:1685–90.
3. Gerein RB, Osmond MH, Stiell IG, Nesbitt LP, Burns S, OPALS Study Group. What are the etiology and epidemiology of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest in Ontario, Canada? *Acad Emerg Med.* 2006;13:653–8.
4. Gupta P, Tang X, Gall CM, Lauer C, Rice TB, Wetzel RC. Epidemiology and outcomes of in-hospital cardiac arrest in critically ill children across hospitals of varied center volume: a multi-center analysis. *Resuscitation.* 2014;85:1473–9.
5. Reis AG, Nadkarni V, Perondi MB, Grisi S, Berg RA. A prospective investigation into the epidemiology of in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation using the international Utstein reporting style. *Pediatrics.* 2002;109:200–9.
6. Alten JA, Klugman D, Raymond TT, Cooper DS, Donohue JE, Zhang W, et al. Epidemiology and Outcomes of Cardiac Arrest in Pediatric Cardiac ICUs. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18:935–43.
7. de Mos N, van Litsenburg RRL, McCrindle B, Bohn DJ, Parshuram CS. Pediatric intensive-care-unit cardiac arrest: incidence, survival, and predictive factors. *Crit Care Med.* 2006;34:1209–15.
8. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, Daya M, Osmond MH, Warden CR, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children: the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. *Circulation.* 2009;119:1484–91.
9. Scheller RL, Johnson L, Lorts A, Ryan TD. Sudden Cardiac Arrest in Pediatrics. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32:630–6.
10. Fink EL, Prince DK, Kaltman JR, Atkins DL, Austin M, Warden C, et al. Unchanged pediatric out-of-hospital cardiac arrest incidence and survival rates with regional variation in North America. *Resuscitation.* 2016;107:121–8.
11. Perlman JM, Risser R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. Associated clinical events. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:20–5.
12. Valero Juan LF, Sáenz González MC. Evolución de la mortalidad en menores de 15 años: España, 1980-1993. *Aten Primaria.* 1997;20:468–474.
13. López-Herce J, García C, Domínguez P, Carrillo A, Rodríguez-Núñez A, Calvo C, et al. Characteristics and outcome of cardiorespiratory arrest in children. *Resuscitation.* 2004;63:311–20.
14. Ruiz Ramos M, Nieto García A. Evolución de la mortalidad por accidentes infantiles y su distribución geográfica en España (1975-1994). *Rev Esp Salud Pública.* 2001;75:433–42.
15. Tress EE, Kochanek PM, Saladino RA, Manole MD. Cardiac arrest in children. *J Emerg Trauma Shock.* 2010;3:267–72.

16. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, García C, Carrillo A, Domínguez P, Calvo C, et al. Effectiveness and long-term outcome of cardiopulmonary resuscitation in paediatric intensive care units in Spain. *Resuscitation*. 2006;71:301–9.
17. Meert KL, Donaldson A, Nadkarni V, Tieves KS, Schleien CL, Brill R, et al. Multicenter cohort study of in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:544–53.
18. Carrillo Alvarez A, Martínez Gutiérrez A, Salvat Germán F, Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal. [Identifying children at risk for cardiorespiratory arrest]. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:170–6.
19. Carrillo Alvarez A, Martínez Gutiérrez A, Salvat Germán F. [Recognition of the child at risk of cardiopulmonary arrest]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:147–53.
20. Goto Y, Funada A, Goto Y. Duration of Prehospital Cardiopulmonary Resuscitation and Favorable Neurological Outcomes for Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrests: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2016;134:2046–59.
21. Goto Y, Funada A, Nakatsu-Goto Y. Neurological outcomes in children dead on hospital arrival. *Crit Care*. 2015;19:410.
22. Tibballs J, Kinney S. A prospective study of outcome of in-patient paediatric cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*. 2006;71:310–8.
23. Ortmann L, Prophan P, Gossett J, Schexnayder S, Berg R, Nadkarni V, et al. Outcomes after in-hospital cardiac arrest in children with cardiac disease: a report from Get With the Guidelines--Resuscitation. *Circulation*. 2011;124:2329–37.
24. Berens RJ, Cassidy LD, Matchey J, Campbell D, Colpaert KD, Welch T, et al. Probability of survival based on etiology of cardiopulmonary arrest in pediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:834–40.
25. Andersen LW, Raymond TT, Berg RA, Nadkarni VM, Grossestreuer AV, Kurth T, et al. Association Between Tracheal Intubation During Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest and Survival. *JAMA*. 2016;316:1786–97.
26. Topjian AA, French B, Sutton RM, Conlon T, Nadkarni VM, Moler FW, et al. Early postresuscitation hypotension is associated with increased mortality following pediatric cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2014;42:1518–23.
27. Kilgannon JH, Roberts BW, Reihl LR, Chansky ME, Jones AE, Dellinger RP, et al. Early arterial hypotension is common in the post-cardiac arrest syndrome and associated with increased in-hospital mortality. *Resuscitation*. 2008;79:410–6.
28. López-Herce J, del Castillo J, Matamoros M, Canadas S, Rodriguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Post return of spontaneous circulation factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Crit Care*. 2014;18:607.
29. Lin Y-R, Li C-J, Wu T-K, Chang Y-J, Lai S-C, Liu T-A, et al. Post-resuscitative clinical features in the first hour after achieving sustained ROSC predict the duration of survival in children with non-traumatic out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010;81:410–7.
30. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, et al. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S876-908.

31. de Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, et al. Part 12: Pediatric Advanced Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132:S526-542.
32. Atkins DL, Berger S, Duff JP, Gonzales JC, Hunt EA, Joyner BL, et al. Part 11: Pediatric Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132:S519-525.
33. de Caen AR, Kleinman ME, Chameides L, Atkins DL, Berg RA, Berg MD, et al. Part 10: Paediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2010;81 Suppl 1:e213-259.
34. Phillips B, Zideman D, Garcia-Castrillo L, Felix M, Shwarz-Schwierin V, European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Advanced Paediatric Life Support. A statement from Paediatric Life Support Working Group and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation*. 2001;48:231-4.
35. Phillips B, Zideman D, Garcia-Castrillo L, Felix M, Shwarz-Schwierin U, European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Basic Paediatric Life Support. A statement from the Paediatric Life Support Working Group and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation*. 2001;48:223-9.
36. International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support. *Pediatrics*. 2006;117:e955-977.
37. Maconochie IK, de Caen AR, Aickin R, Atkins DL, Biarent D, Guerguerian A-M, et al. Part 6: Pediatric basic life support and pediatric advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015;95:e147-168.
38. Perkins GD, Neumar R, Monsieurs KG, Lim SH, Castren M, Nolan JP, et al. The International Liaison Committee on Resuscitation-Review of the last 25 years and vision for the future. *Resuscitation*. 2017;121:104-16.
39. de Caen AR, Maconochie IK, Aickin R, Atkins DL, Biarent D, Guerguerian A-M, et al. Part 6: Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132:S177-203.
40. American Heart Association. 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric basic life support. *Pediatrics*. 2006;117:e989-1004.
41. SOS-KANTO study group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. *Lancet*. 2007;369:920-6.
42. Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, Berg RA, Hayashi Y, Nishiuchi T, et al. Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2007;116:2900-7.

43. Hallstrom A, Cobb L, Johnson E, Copass M. Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1546–53.
44. Waalewijn RA, Tijssen JG, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARRESUST). *Resuscitation.* 2001;50:273–9.
45. Kuisma M, Suominen P, Korpela R. Paediatric out-of-hospital cardiac arrests--epidemiology and outcome. *Resuscitation.* 1995;30:141–50.
46. Hickey RW, Cohen DM, Strausbaugh S, Dietrich AM. Pediatric patients requiring CPR in the prehospital setting. *Ann Emerg Med.* 1995;25:495–501.
47. Sirbaugh PE, Pepe PE, Shook JE, Kimball KT, Goldman MJ, Ward MA, et al. A prospective, population-based study of the demographics, epidemiology, management, and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest. *Ann Emerg Med.* 1999;33:174–84.
48. Suominen P, Korpela R, Kuisma M, Silfvast T, Olkkola KT. Paediatric cardiac arrest and resuscitation provided by physician-staffed emergency care units. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:260–5.
49. López-Herce J, García C, Domínguez P, Rodríguez-Núñez A, Carrillo A, Calvo C, et al. Outcome of out-of-hospital cardiorespiratory arrest in children. *Pediatr Emerg Care.* 2005;21:807–15.
50. Berg RA, Hilwig RW, Kern KB, Babar I, Ewy GA. Simulated mouth-to-mouth ventilation and chest compressions (bystander cardiopulmonary resuscitation) improves outcome in a swine model of prehospital pediatric asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med.* 1999;27:1893–9.
51. Berg RA, Hilwig RW, Kern KB, Ewy GA. “Bystander” chest compressions and assisted ventilation independently improve outcome from piglet asphyxial pulseless “cardiac arrest.” *Circulation.* 2000;101:1743–8.
52. Iglesias JM, López-Herce J, Urbano J, Solana MJ, Mencía S, Del Castillo J. Chest compressions versus ventilation plus chest compressions in a pediatric asphyxial cardiac arrest animal model. *Intensive Care Med.* 2010;36:712–6.
53. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nagao K, Tanaka H, Nadkarni VM, et al. Conventional and chest-compression-only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children who have out-of-hospital cardiac arrests: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet.* 2010;375:1347–54.
54. Botran M, Lopez-Herce J, Urbano J, Solana MJ, Garcia A, Carrillo A. Chest compressions versus ventilation plus chest compressions: a randomized trial in a pediatric asphyxial cardiac arrest animal model. *Intensive Care Med.* 2011;37:1873–80.
55. O’Leary F, Hayen A, Lockie F, Peat J. Defining normal ranges and centiles for heart and respiratory rates in infants and children: a cross-sectional study of patients attending an Australian tertiary hospital paediatric emergency department. *Arch Dis Child.* 2015;100:733–7.
56. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirrallo RG, Yannopoulos D, McKnite S, von Briesen C, et al. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation.* 2004;109:1960–5.
57. Aufderheide TP. The problem with and benefit of ventilations: should our approach be the same in cardiac and respiratory arrest? *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:207–12.

58. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, Sørebo H, Svensson L, Fellows B, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2005;293:299–304.
59. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, Edelson DP, Barry A, O'Hearn N, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2005;293:305–10.
60. O'Neill JF, Deakin CD. Do we hyperventilate cardiac arrest patients? *Resuscitation*. 2007;73:82–5.
61. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Trzeciak S. Association between initial prescribed minute ventilation and post-resuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Ann Intensive Care*. 2014;4:9.
62. López-Herce J, Fernández B, Urbano J, Mencía S, Solana MJ, Del Castillo J, et al. Correlations between hemodynamic, oxygenation and tissue perfusion parameters during asphyxial cardiac arrest and resuscitation in a pediatric animal model. *Resuscitation*. 2011;82:755–9.
63. López-Herce J, Fernández B, Urbano J, Mencía S, Solana MJ, Rodríguez-Núñez A, et al. Hemodynamic, respiratory, and perfusion parameters during asphyxia, resuscitation, and post-resuscitation in a pediatric model of cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2011;37:147–55.
64. Kühn C, Juchems R, Frese W. Evidence for the “cardiac pump theory” in cardiopulmonary resuscitation in man by transesophageal echocardiography. *Resuscitation*. 1991;22:275–82.
65. Chandra NC, Tsitlik JE, Halperin HR, Guerci AD, Weisfeldt ML. Observations of hemodynamics during human cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 1990;18:929–34.
66. Lin S, Callaway CW, Shah PS, Wagner JD, Beyene J, Ziegler CP, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2014;85:732–40.
67. Perondi MBM, Reis AG, Paiva EF, Nadkarni VM, Berg RA. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;350:1722–30.
68. Carpenter TC, Stenmark KR. High-dose epinephrine is not superior to standard-dose epinephrine in pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest. *Pediatrics*. 1997;99:403–8.
69. Andersen LW, Berg KM, Saindon BZ, Massaro JM, Raymond TT, Berg RA, et al. Time to Epinephrine and Survival After Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*. 2015;314:802–10.
70. Larabee TM, Liu KY, Campbell JA, Little CM. Vasopressors in cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2012;83:932–9.
71. Rivers EP, Wortsman J, Rady MY, Blake HC, McGeorge FT, Buderer NM. 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;106:1499–507.
72. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F, et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2360–7.

73. Warren SA, Huszti E, Bradley SM, Chan PS, Bryson CL, Fitzpatrick AL, et al. Adrenaline (epinephrine) dosing period and survival after in-hospital cardiac arrest: a retrospective review of prospectively collected data. *Resuscitation*. 2014;85:350–8.
74. Hoyme DB, Patel SS, Samson RA, Raymond TT, Nadkarni VM, Gaies MG, et al. Epinephrine Dosing Interval and Survival Outcomes During Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest. *Resuscitation*. 2017; 117:18-23.
75. Batenhorst RL, Clifton GD, Booth DC, Hendrickson NM, Ryberg ML. Evaluation of 516 cardiopulmonary resuscitation attempts. *Am J Hosp Pharm*. 1985;42:2478–83.
76. Bar-Joseph G, Abramson NS, Jansen-McWilliams L, Kelsey SF, Mashiach T, Craig MT, et al. Clinical use of sodium bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation--is it used sensibly? *Resuscitation*. 2002;54:47–55.
77. Velissaris D, Karamouzou V, Pierrakos C, Koniari I, Apostolopoulou C, Karanikolas M. Use of Sodium Bicarbonate in Cardiac Arrest: Current Guidelines and Literature Review. *J Clin Med Res*. 2016;8:277–83.
78. Raymond TT, Stromberg D, Stigall W, Burton G, Zaritsky A, American Heart Association's Get With The Guidelines-Resuscitation Investigators. Sodium bicarbonate use during in-hospital pediatric pulseless cardiac arrest - a report from the American Heart Association Get With The Guidelines(®)-Resuscitation. *Resuscitation*. 2015;89:106–13.
79. Stewart AJ, Allen JD, Adgey AA. Frequency analysis of ventricular fibrillation and resuscitation success. *Q J Med*. 1992;85:761–9.
80. McBride ME, Marino BS, Webster G, Lopez-Herce J, Ziegler CP, De Caen AR, et al. Amiodarone Versus Lidocaine for Pediatric Cardiac Arrest Due to Ventricular Arrhythmias: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:183–9.
81. Valdes SO, Donoghue AJ, Hoyme DB, Hammond R, Berg MD, Berg RA, et al. Outcomes associated with amiodarone and lidocaine in the treatment of in-hospital pediatric cardiac arrest with pulseless ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2014;85:381–6.
82. Kudenchuk PJ, Daya M, Dorian P, Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2016;375:802–3.
83. Tagami T, Yasunaga H, Yokota H. Antiarrhythmic drugs for out-of-hospital cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation. *Crit Care*. 2017;21:59.
84. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA*. 2006;295:50–7.
85. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, del Castillo J, Bellón JM, Iberian-American Paediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI. Shockable rhythms and defibrillation during in-hospital pediatric cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:387–91.
86. Meaney PA, Nadkarni VM, Atkins DL, Berg MD, Samson RA, Hazinski MF, et al. Effect of defibrillation energy dose during in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatrics*. 2011;127:e16-23.
87. Samson RA, Nadkarni VM, Meaney PA, Carey SM, Berg MD, Berg RA, et al. Outcomes of in-hospital ventricular fibrillation in children. *N Engl J Med*. 2006;354:2328–39.

88. Girotra S, Spertus JA, Li Y, Berg RA, Nadkarni VM, Chan PS, et al. Survival trends in pediatric in-hospital cardiac arrests: an analysis from Get With the Guidelines-Resuscitation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:42–9.
89. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008;79:350–79.
90. Pothiwala S. Post-resuscitation care. *Singapore Med J*. 2017;58:404–7.
91. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, Dellinger RP, Milcarek B, Hunter K, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation*. 2011;123:2717–22.
92. Bennett KS, Clark AE, Meert KL, Topjian AA, Schleien CL, Shaffner DH, et al. Early oxygenation and ventilation measurements after pediatric cardiac arrest: lack of association with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41:1534–42.
93. Helmerhorst HJF, Roos-Blom M-J, van Westerloo DJ, Abu-Hanna A, de Keizer NF, de Jonge E. Associations of arterial carbon dioxide and arterial oxygen concentrations with hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care*. 2015;19:348.
94. Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke*. 2007;38:1578–84.
95. Neumar RW. Optimal oxygenation during and after cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:236–40.
96. Kochanek PM, Bayir H. Titrating oxygen during and after cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 2010;303:2190–1.
97. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2004;32:S345-351.
98. Manole MD, Fink EL. Arterial carbon dioxide tension after cardiac arrest: too little, too much, or just right? *Resuscitation*. 2013;84:863–4.
99. Kochanek PM, Bayir H. Optimizing oxygenation and ventilation after cardiac arrest in “little adults.” *Resuscitation*. 2012;83:1425–6.
100. Topjian AA, Berg RA, Taccone FS. Haemodynamic and ventilator management in patients following cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:195–201.
101. Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH, Milcarek B, Hunter K, Shapiro NI, et al. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2009;37:2895–2903; quiz 2904.
102. 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.
103. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation,

- European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008;118:2452–83.
104. Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:111–6.
 105. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574–84.
 106. 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.
 107. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med*. 2015;372:1898–908.
 108. Daviaud F, Dumas F, Demars N, Geri G, Bouglé A, Morichau-Beauchant T, et al. Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med*. 2014;40:855–62.
 109. Borgquist O, Wise MP, Nielsen N, Al-Subaie N, Cranshaw J, Cronberg T, et al. Dysglycemia, Glycemic Variability, and Outcome After Cardiac Arrest and Temperature Management at 33°C and 36°C. *Crit Care Med*. 2017;45:1337–43.
 110. Bellomo R, Märtensson J, Eastwood GM. Metabolic and electrolyte disturbance after cardiac arrest: How to deal with it. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015;29:471–84.
 111. Sharek PJ, Parast LM, Leong K, Coombs J, Earnest K, Sullivan J, et al. Effect of a rapid response team on hospital-wide mortality and code rates outside the ICU in a Children's Hospital. *JAMA*. 2007;298:2267–74.
 112. Knight LJ, Gabhart JM, Earnest KS, Leong KM, Anglemeyer A, Franzon D. Improving code team performance and survival outcomes: implementation of pediatric resuscitation team training. *Crit Care Med*. 2014;42:243–51.
 113. McCrory MC, Aboumatar HA, Hunt EA. Communication at pediatric rapid response events: a survey of health care providers. *Hosp Pediatr*. 2015;5:301–8.
 114. Sutton RM, Case E, Brown SP, Atkins DL, Nadkarni VM, Kaltman J, et al. A quantitative analysis of out-of-hospital pediatric and adolescent resuscitation quality--A report from the ROC epistry-cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;93:150–7.
 115. Sutton RM, Niles D, French B, Maltese MR, Leffelman J, Eilevstjønn J, et al. First quantitative analysis of cardiopulmonary resuscitation quality during in-hospital cardiac arrests of young children. *Resuscitation*. 2014;85:70–4.
 116. Kirkbright S, Finn J, Tohira H, Bremner A, Jacobs I, Celenza A. Audiovisual feedback device use by health care professionals during CPR: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised trials. *Resuscitation*. 2014;85:460–71.
 117. Moreno RP, Vassallo JC, Sáenz SS, Blanco AC, Allende D, Araguas JL, et al. [Cardiopulmonary resuscitation in nine pediatric intensive care units of the Argentine Republic]. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108:216–25.

118. Moler FW, Donaldson AE, Meert K, Brilli RJ, Nadkarni V, Shaffner DH, et al. Multicenter cohort study of out-of-hospital pediatric cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2011;39:141–9.
119. Moler FW, Meert K, Donaldson AE, Nadkarni V, Brilli RJ, Dalton HJ, et al. In-hospital versus out-of-hospital pediatric cardiac arrest: a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37:2259–67.
120. Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:63–81.
121. Michiels EA, Dumas F, Quan L, Selby L, Copass M, Rea T. Long-term outcomes following pediatric out-of-hospital cardiac arrest*. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:755–60.
122. van Zelle L, Buysse C, Madderom M, Legerstee JS, Aarsen F, Tibboel D, et al. Long-term neuropsychological outcomes in children and adolescents after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2015;41:1057–66.
123. Lin Y-R, Wu H-P, Chen W-L, Wu K-H, Teng T-H, Yang M-C, et al. Predictors of survival and neurologic outcomes in children with traumatic out-of-hospital cardiac arrest during the early postresuscitative period. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75:439–47.
124. Berg RA, Nadkarni VM, Clark AE, Moler F, Meert K, Harrison RE, et al. Incidence and Outcomes of Cardiopulmonary Resuscitation in PICUs. *Crit Care Med.* 2016;44:798–808.
125. Meaney PA, Nadkarni VM, Cook EF, Testa M, Helfaer M, Kaye W, et al. Higher survival rates among younger patients after pediatric intensive care unit cardiac arrests. *Pediatrics.* 2006;118:2424–33.
126. Srinivasan V, Nadkarni VM, Helfaer MA, Carey SM, Berg RA, American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. Childhood obesity and survival after in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics.* 2010;125:e481-488.
127. Meert KL, Telford R, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Dean JM, et al. Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrest Characteristics and Their Association With Survival and Neurobehavioral Outcome. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:e543–50.
128. Raymond TT, Cunyningham CB, Thompson MT, Thomas JA, Dalton HJ, Nadkarni VM, et al. Outcomes among neonates, infants, and children after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory in-hospital pediatric cardiac arrest: a report from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:362–71.
129. Suominen P, Olkkola KT, Voipio V, Korpela R, Palo R, Räsänen J, Utstein style reporting of in-hospital paediatric cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2000;45:17–25.
130. Wu E-T, Li M-J, Huang S-C, Wang C-C, Liu Y-P, Lu FL, et al. Survey of outcome of CPR in pediatric in-hospital cardiac arrest in a medical center in Taiwan. *Resuscitation.* 2009;80:443–8.
131. Berg RA, Sutton RM, Holubkov R, Nicholson CE, Dean JM, Harrison R, et al. Ratio of PICU versus ward cardiopulmonary resuscitation events is increasing. *Crit Care Med.* 2013;41:2292–7.
132. Jabre P, Penalzoza A, Pinero D, Duchateau F-X, Borron SW, Javaudin F, et al. Effect of Bag-Mask Ventilation vs Endotracheal Intubation During Cardiopulmonary Resuscitation

- on Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiorespiratory Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319:779–87.
133. Perry JC, Fenrich AL, Hulse JE, Triedman JK, Friedman RA, Lamberti JJ. Pediatric use of intravenous amiodarone: efficacy and safety in critically ill patients from a multicenter protocol. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1246–50.
 134. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation*. 2002;106:562–8.
 135. Topjian AA, Telford R, Holubkov R, Nadkarni VM, Berg RA, Dean JM, et al. Association of Early Postresuscitation Hypotension With Survival to Discharge After Targeted Temperature Management for Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172:143–53.
 136. Ausina A, Báguena M, Nadal M, Manrique S, Ferrer A, Sahuquillo J, et al. Cerebral hemodynamic changes during sustained hypocapnia in severe head injury: can hyperventilation cause cerebral ischemia? *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:1–4.
 137. Davis DP, Idris AH, Sise MJ, Kennedy F, Eastman AB, Velky T, et al. Early ventilation and outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2006;34:1202–8.
 138. Sandroni C, D'Arrigo S. Management of oxygen and carbon dioxide pressure after cardiac arrest. *Minerva Anestesiol*. 2014;80:1105–14.
 139. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S. Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Circulation*. 2013;127:2107–13.
 140. Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Lipcsey M, Pilcher D, et al. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:927–34.
 141. Pilcher J, Weatherall M, Shirtcliffe P, Bellomo R, Young P, Beasley R. The effect of hyperoxia following cardiac arrest - A systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation*. 2012;83:417–22.
 142. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA*. 2010;303:2165–71.
 143. Ferguson LP, Durward A, Tibby SM. Relationship between arterial partial oxygen pressure after resuscitation from cardiac arrest and mortality in children. *Circulation*. 2012;126:335–42.
 144. Guerra-Wallace MM, Casey FL, Bell MJ, Fink EL, Hickey RW. Hyperoxia and hypoxia in children resuscitated from cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:e143-148.
 145. van Zelle L, de Jonge R, van Rosmalen J, Reiss I, Tibboel D, Buysse C. High cumulative oxygen levels are associated with improved survival of children treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;90:150–7.
 146. de Caen AR, Maconochie IK, Aickin R, Atkins DL, Biarent D, Guerguerian A-M, et al. Part 6: Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint). *Pediatrics*. 2015;136 Suppl 2:S88-119.

147. Bembea MM, Nadkarni VM, Diener-West M, Venugopal V, Carey SM, Berg RA, et al. Temperature patterns in the early postresuscitation period after pediatric in-hospital cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:723–30.
148. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD003311.
149. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663–70.
150. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549–56.
151. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation*. 2011;123:877–86.
157. Cronberg T, Lilja G, Horn J, Kjaergaard J, Wise MP, Pellis T, et al. Neurologic Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33°C vs 36°C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2015 72:634–41.
153. Doherty DR, Parshuram CS, Gaboury I, Hoskote A, Lacroix J, Tucci M, et al. Hypothermia therapy after pediatric cardiac arrest. *Circulation*. 2009;119:1492–500.
154. Fink EL, Clark RSB, Kochanek PM, Bell MJ, Watson RS. A tertiary care center's experience with therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:66–74.
155. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N Engl J Med*. 2017;376:318–29.
156. Gajic O, Festic E, Afessa B. Infectious complications in survivors of cardiac arrest admitted to the medical intensive care unit. *Resuscitation*. 2004;60:65–9.
157. Gaussorgues P, Gueugniaud PY, Vedrinne JM, Salord F, Mercatello A, Robert D. Bacteremia following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 1988;14:575–7.
158. Beurskens CJ, Horn J, de Boer AMT, Schultz MJ, van Leeuwen EM, Vroom MB, et al. Cardiac arrest patients have an impaired immune response, which is not influenced by induced hypothermia. *Crit Care*. 2014;18:R162.
159. Tsai M-S, Chiang W-C, Lee C-C, Hsieh C-C, Ko PC-I, Hsu C-Y, et al. Infections in the survivors of out-of-hospital cardiac arrest in the first 7 days. *Intensive Care Med*. 2005;31:621–6.
160. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir BP. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med*. 2005;33:1484–91.
161. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, Mariscalco MM. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:562–70.

162. Watson RS, Crow SS, Hartman ME, Lacroix J, Odetola FO. Epidemiology and Outcomes of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18:S4–16.
163. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10:12–22.
164. Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:181–5.
165. 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.
166. Abend NS, Topjian AA, Kessler SK, Gutierrez-Colina AM, Berg RA, Nadkarni V, et al. Outcome prediction by motor and pupillary responses in children treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:32–8.
167. Topjian AA, Sánchez SM, Shults J, Berg RA, Dlugos DJ, Abend NS. Early Electroencephalographic Background Features Predict Outcomes in Children Resuscitated From Cardiac Arrest. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:547–57.
168. Kessler SK, Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Ichord RN, Donnelly M, Nadkarni VM, et al. Short-term outcome prediction by electroencephalographic features in children treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurocrit Care.* 2011;14:37–43.
169. Nishisaki A, Sullivan J, Steger B, Bayer CR, Dlugos D, Lin R, et al. Retrospective analysis of the prognostic value of electroencephalography patterns obtained in pediatric in-hospital cardiac arrest survivors during three years. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:10–7.
170. Langkjær S, Hassager C, Kjaergaard J, Salam I, Thomsen JH, Lippert FK, et al. Prognostic value of reduced discrimination and oedema on cerebral computed tomography in a daily clinical cohort of out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation.* 2015;92:141–7.
171. Lee YH, Oh YT, Ahn HC, Kim HS, Han SJ, Lee JJ, et al. The prognostic value of the grey-to-white matter ratio in cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Resuscitation.* 2016;99:50–5.
172. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH, Lee DH. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013;84:1387–92.
173. Starling RM, Shekdar K, Licht D, Nadkarni VM, Berg RA, Topjian AA. Early Head CT Findings Are Associated With Outcomes After Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16:542–8.
174. Oualha M, Gatterre P, Boddaert N, Dupic L, De Saint Blanquat L, Hubert P, et al. Early diffusion-weighted magnetic resonance imaging in children after cardiac arrest may provide valuable prognostic information on clinical outcome. *Intensive Care Med.* 2013;39:1306–12.
175. Fink EL, Berger RP, Clark RSB, Watson RS, Angus DC, Richichi R, et al. Serum biomarkers of brain injury to classify outcome after pediatric cardiac arrest*. *Crit Care Med.* 2014;42:664–74.

176. Topjian AA, Lin R, Morris MC, Ichord R, Drott H, Bayer CR, et al. Neuron-specific enolase and S-100B are associated with neurologic outcome after pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:479–90.
177. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation*. 1991;84:960–75.
178. Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF, Foltin G, Quan L, Wright J, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: the Pediatric Utstein Style. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Academy of Pediatrics, the American Heart Association, and the European Resuscitation Council. *Resuscitation*. 1995;30:95–115.
179. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation*. 2004;63:233–49.
180. Slonim AD, Patel KM, Ruttimann UE, Pollack MM. Cardiopulmonary resuscitation in pediatric intensive care units. *Crit Care Med*. 1997;25:1951–5.
181. Guay J, Lortie L. An evaluation of pediatric in-hospital advanced life support interventions using the pediatric Utstein guidelines: a review of 203 cardiorespiratory arrests. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2004;51:373–8.
182. Olotu A, Ndiritu M, Ismael M, Mohammed S, Mithwani S, Maitland K, et al. Characteristics and outcome of cardiopulmonary resuscitation in hospitalised African children. *Resuscitation*. 2009;80:69–72.
183. Smith GB. In-hospital cardiac arrest: is it time for an in-hospital “chain of prevention”? *Resuscitation*. 2010;81:1209–11.
184. Tibballs J, Kinney S. Reduction of hospital mortality and of preventable cardiac arrest and death on introduction of a pediatric medical emergency team. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:306–12.
185. Suraseranivongse S, Chawaruechai T, Saengsung P, Komoltri C. Outcome of cardiopulmonary resuscitation in a 2300-bed hospital in a developing country. *Resuscitation*. 2006;71:188–93.
186. Donoghue AJ, Nadkarni VM, Elliott M, Durbin D, American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. Effect of hospital characteristics on outcomes from pediatric cardiopulmonary resuscitation: a report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics*. 2006;118:995–1001.
187. Morrison LJ, Neumar RW, Zimmerman JL, Link MS, Newby LK, McMullan PW, et al. Strategies for improving survival after in-hospital cardiac arrest in the United States: 2013 consensus recommendations: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:1538–63.
188. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, Atkins DL, Berg RA, Berg MD, et al. Part 10: Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on

- Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122:S466-515.
189. Tibballs J, Carter B, Kiraly NJ, Ragg P, Clifford M. External and internal biphasic direct current shock doses for pediatric ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:14–20.
 190. Sunde K, Jacobs I, Deakin CD, Hazinski MF, Kerber RE, Koster RW, et al. Part 6: Defibrillation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2010;81 Suppl 1:e71-85.
 191. Link MS, Atkins DL, Passman RS, Halperin HR, Samson RA, White RD, et al. Part 6: electrical therapies: automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion, and pacing: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S706-719.
 192. Chan PS, Krumholz HM, Nichol G, Nallamothu BK, American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. Delayed time to defibrillation after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;358:9–17.
 193. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, García C, Domínguez P, Carrillo A, Bellón JM, et al. Pediatric defibrillation after cardiac arrest: initial response and outcome. *Crit Care*. 2006;10:R113.
 194. Biarent D, Bingham R, Eich C, López-Herce J, Maconochie I, Rodríguez-Núñez A, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation*. 2010;81:1364–88.
 195. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, Atkins DL, Berg RA, Berg MD, et al. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*. 2010;126:e1261-1318.
 196. Gutgesell HP, Tacker WA, Geddes LA, Davis S, Lie JT, McNamara DG. Energy dose for ventricular defibrillation of children. *Pediatrics*. 1976;58:898–901.
 197. López-Herce Cid J, García Sanz C, Domínguez Sampedro P, Carrillo Alvarez A, Rodríguez Núñez A, Calvo Macías C, et al. [Characteristics and evolution of cardiopulmonary arrest in children in Spain: comparison between autonomous communities]. *Med Intensiva*. 2006;30:204–11.
 198. López-Herce J, Carrillo A, Iberoamerican Network for Study of Cardiorespiratory Arrest in Childhood. A survey on training in pediatric cardiopulmonary resuscitation in Latin America, Spain, and Portugal. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:e200-204.
 199. López-Herce Cid J, Carrillo Alvarez A, Calvo Macías C. [Training in pediatric and neonatal cardiopulmonary resuscitation: a task in which we all can and should participate. The Spanish Pediatric and Neonatal Cardiopulmonary Resuscitation Group]. *An Esp Pediatr*. 1998;49:651–2.
 200. Nolan JP, Perkins GD. Is there a role for adrenaline during cardiopulmonary resuscitation? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:169–74.
 201. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation*. 2011;82:1138–43.

202. Kisson N, Carcillo JA, Espinosa V, Argent A, Devictor D, Madden M, et al. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:494–503.
203. Urbano J, Matamoros MM, López-Herce J, Carrillo AP, Ordóñez F, Moral R, et al. A paediatric cardiopulmonary resuscitation training project in Honduras. *Resuscitation*. 2010;81:472–6.
204. López-Herce J, Urbano J, Carrillo A, Matamoros M, Red Iberoamericana de Estudio de la Parada Cardiorrespiratoria en la Infancia. Resuscitation training in developing countries: Importance of a stable program of formation of instructors. *Resuscitation*. 2011;82:780; author reply 780-781.
205. Matos RI, Watson RS, Nadkarni VM, Huang H-H, Berg RA, Meaney PA, et al. Duration of cardiopulmonary resuscitation and illness category impact survival and neurologic outcomes for in-hospital pediatric cardiac arrests. *Circulation*. 2013;127:442–51.
206. Nolan JP, Soar J. Postresuscitation care: entering a new era. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:216–22.
207. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15:R90.
208. Mongardon N, Bouglé A, Geri G, Daviaud F, Morichau-Beauchant T, Tissier R, et al. [Pathophysiology and management of post-cardiac arrest syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32:779–86.
209. Engel H, Ben Hamouda N, Portmann K, Delodder F, Suys T, Feihl F, et al. Serum procalcitonin as a marker of post-cardiac arrest syndrome and long-term neurological recovery, but not of early-onset infections, in comatose post-anoxic patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2013;84:776–81.
210. Davies KJ, Walters JH, Kerslake IM, Greenwood R, Thomas MJC. Early antibiotics improve survival following out-of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:616–9.
211. Chen W-L, Shen Y-S, Huang C-C, Chen J-H, Kuo C-D. Postresuscitation autonomic nervous modulation after cardiac arrest resembles that of severe sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012;30:143–50.
212. Pabst D, Römer S, Samol A, Kümpers P, Waltenberger J, Lebiedz P. Predictors and outcome of early-onset pneumonia after out-of-hospital cardiac arrest. *Respir Care*. 2013;58:1514–20.
213. Stiell IG, Nesbitt LP, Nichol G, Maloney J, Dreyer J, Beaudoin T, et al. Comparison of the Cerebral Performance Category Score and the Health Utilities Index for Survivors of Cardiac Arrest. *Ann Emerg Med*. 2009;53:241–248.e1.
214. Kirschen MP, Topjian AA, Hammond R, Illes J, Abend NS. Neuroprognostication After Pediatric Cardiac Arrest. *Pediatr Neurol*. 2014;51:663–668.e2.
215. Pillai S, Praharaj SS, Mohanty A, Kolluri VR. Prognostic factors in children with severe diffuse brain injuries: a study of 74 patients. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34:98–103.
216. Akahane M, Tanabe S, Ogawa T, Koike S, Horiguchi H, Yasunaga H, et al. Characteristics and outcomes of pediatric out-of-hospital cardiac arrest by scholastic age category. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:130–6.

217. Barrett CS, Bratton SL, Salvin JW, Laussen PC, Rycus PT, Thiagarajan RR. Neurological injury after extracorporeal membrane oxygenation use to aid pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:445–51.
218. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, Kurola J, Tiainen M, Raj R, et al. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med*. 2014;42:1463–70.
219. Wolff H, Chong H, Auffhammer M. Classification, Detection and Consequences of Data Error: Evidence from the Human Development Index. *Econ J*. 2011; 121:843–870.
220. Whitfill T, Gawel M, Auerbach M. A Simulation-Based Quality Improvement Initiative Improves Pediatric Readiness in Community Hospitals. 2017 doi: 10.1097/PEC.0000000000001233.
221. Cheng A, Brown LL, Duff JP, Davidson J, Overly F, Tofil NM, et al. Improving cardiopulmonary resuscitation with a CPR feedback device and refresher simulations (CPR CARES Study): a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2015;169:137–44.

XI. ANEXOS

ANEXO I. LISTADO DE HOSPITALES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.

Hospital	País
Hospital de Cabueñes	España
Hospital Central de Asturias	España
Hospital Son Dureta	España
Hospital Germans Trias i Pujol	España
Hospital Universitario Vall d'Hebron	España
Hospital Sant Joan de Déu	España
Hospital de Sabadell. Corporacion Parc Tauli	España
Hospital Mútua de Terrassa	España
Complejo Asistencial de Burgos	España
Hospital Reina Sofía	España
Hospital Clínico Universitario de Santiago	España
Hospital Josep Trueta	España
Hospital Maternoinfantil Las Palmas de Gran Canaria	España
Hospital Maternoinfantil Gregorio Marañón	España
Hospital Niño Jesús	España
Hospital Maternoinfantil La Paz	España
Hospital Maternoinfantil Carlos Haya	España
Hospital Virgen del Camino	España
Hospital Reina Sofía de Córdoba	España
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo	España
Hospital Virgen del Rocío	España
Hospital Universitario de Guadalajara	España
Hospital Virgen de la Salud	España
Hospital Clínico de Valladolid	España
Hospital de Cruces	España
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez	Argentina
Hospital Vicente López y Planes de General Rodríguez	Argentina

Hospital Oscar Alende	Argentina
Hospital Universitario Austral	Argentina
Hospital del Niño Jesús de San Miguel de Tucumán	Argentina
Hospital Regional de Ushuaia	Argentina
Hospital Británico de Buenos Aires	Argentina
Hospital Regional Rio Gallegos	Argentina
Hospital de Clínicas UBA	Argentina
Hospital de clinicas da UFPR	Brasil
Hospital Roberto del Río	Chile
Hospital SOLCA Núcleo de Quito	Ecuador
Hospital Pereira Rossell	Uruguay
Hospital Maternoinfantil Universidad Nacional de Asunción	Paraguay
Hospital Pablo Tobón Uribe y clínica Medellín	Colombia
Clinica Shaio	Colombia
Hospital Escuela	Honduras
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Italia
Ospedale Pediatrico IRCCS G. Gaslini	Italia
Hospital Garcia de Orta	Portugal
Hospital Sao Joao	Portugal
Hospital Pediátrico de Coimbra	Portugal

ANEXO II. PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA PARADA CARDIORRESPIRATORIA EN LA INFANCIA.

HOSPITAL:

CIUDAD:

PAIS:

MEDICO RESPONSABLE DEL CASO: (Poner nombre, teléfono y correo electrónico)

DATOS DEL PACIENTE		INICIALES			
EDAD (meses)		SEXO	M	F	PESO
FECHA DE LA PARADA	Día	mes	año		
ANTECEDENTES PERSONALES	<ul style="list-style-type: none"> - Prematuridad - Cardiopatía - Enfermedad respiratoria grave - Enfermedad neurológica - Malformación congénita severa - Patología digestiva grave - Patología renal - Patología oncológica - Trastorno hematológico - Infecciones de repetición - Múltiples intervenciones quirúrgicas - Desnutrición - Parada cardiorrespiratoria previa - Desnutrición - Episodio aparentemente letal - Epilepsia - Otros (especificar): 				
SITUACIÓN FUNCIONAL ANTES DE LA PARADA	POPC		PCPC		

<p>FRACASO DE ORGANOS ANTES DE LA PARADA (Clasificación PELOD*)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. CARDIACO 2. RESPIRATORIO 3. RENAL 4. NEUROLÓGICO 5. HEMATOLÓGICO 6. GASTROINTESTINAL
<p>HABIA SUFRIDO OTRA PARADA PREVIAMENTE</p>	<p>SI ¿CUANTO TIEMPO ANTES?</p> <p>NO</p> <p>CAUSA DE LA PCR ANTERIOR</p> <p>(utilizar la lista de las causas de la PCR)</p>
<p>CAUSA PRINCIPAL DE LA PARADA</p>	<p>Cardiaca</p> <p>Respiratoria</p> <p>Sepsis-Infección</p> <p>Neurológica (incluye TCE)</p> <p>Traumática (excluye TCE)</p> <p>Ahogamiento</p> <p>Otras</p> <p>Desconocido</p>
<p>ESPECIFICAR EN DETALLE LA CAUSA DE LA PARADA (incluir todos los factores que pueden haber influido en la PC)</p>	
<p>CARACTERÍSTICAS DE LA PARADA</p>	

LUGAR DONDE SE DIAGNOSTICA LA PARADA	1. SERVICIO DE URGENCIAS (Incluir solo los niños que sufren la PCR en Urgencias. Se excluyen los niños que llegan en PCR al hospital) 2. PLANTA DEL HOSPITAL 3. CUIDADOS INTENSIVOS 4. QUIRÓFANO 5. OTROS (especificar)
TIPO DE PARADA	1. INICIALMENTE RESPIRATORIA (que progresa posteriormente a PC) 2. INICIALMENTE CARDIACA
¿ESTABA MONITORIZADO EN EL MOMENTO DE LA PARADA?	SI NO TIPO DE MONITORIZACION: Especificar valores alterados - ECG - RESPIRATORIA - TA - SatO2 - PCO2 espirada
PARADA PRESENCIADA	SI NO

CANALIZACION VENA CENTRAL (Canalizada durante la RCP) ¿Qué vena central?			SI	NO	Femoral Subclavia Yugular
CANALIZACION INTRAOSEA Localización			SI	NO	Tibia proximal Tibia distal Otras
ADRENALINA	NO	SI	Dosis (mg/kg)		VIA
- Dosis inicial					
- Segunda dosis					
- Tercera dosis					
- Cuarta dosis					
- Número total de dosis					
BICARBONATO	NO	SI	Dosis (mg/kg)		VIA
- Dosis inicial					
- Número de dosis					
AMIODARONA	NO	SI	Dosis (mg/kg)		VIA
- Dosis inicial					
- Número de dosis					
ATROPINA	NO	SI	Dosis (mg/kg)		VIA
- Dosis inicial					

- Número de dosis	
OTROS FÁRMACOS (Especificar fármaco y dosis)	
EXPANSION DE VOLUMEN NO SI (Durante la RCP)	
TIPO DE LIQUIDO 1. SUERO SALINO 2. COLOIDES SINTÉTICOS 3. ALBÚMINA 4. PRODUCTOS SANGUÍNEOS 5. SUERO HIPERTÓNICO 6. OTLROS	VOLUMEN (ml/kg)
SE REALIZO PUÑOPERCUSION	SI NO
DEFIBRILACION	SI NO
TIPO DE DEFIBRILADOR	SEMIAUTOMÁTICO MANUAL MONOFÁSICO MANUAL BIFASICO
NUMERO DE DESCARGAS	
	ENERGIA (J/kg)
1ª DESCARGA (Choque eléctrico)	
2ª DESCARGA	
3ª DESCARGA	
4ª DESCARGA	

EVOLUCIÓN	
<p>¿CAMBIÓ EL RITMO ECG DURANTE LA RCP?</p> <p>¿QUÉ RITMOS APARECIERON DURANTE LA RCP?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASISTOLIA - BRADICARDIA SUPRAVENTRICULAR - BRADICARDIA VENTRICULAR - DISOCIACION ELECTROMECHANICA - FIBRILACION VENTRICULAR - TAQUICARDIA VENTRICULAR - TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR - BLOQUEO A-V COMPLETO - SINUSAL <p>Poner todos los ritmos que aparecieron durante la RCP y el tiempo desde el inicio de la RCP en que aparece</p>	<p>SI NO</p>
SE CONSIGUIO RITMO ECG EFECTIVO	<p>SI NO</p> <p>¿CUAL?</p>
<p>SINUSAL</p> <p>TAQUICARDIA SINUSAL</p> <p>SUPRAVENTRICULAR</p> <p>TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR</p> <p>OTROS (especificar)</p>	

SE CONSIGUIO RECUPERACION DE LA CIRCULACION ESPONTANEA	SI NO 1.INTERMITENTE (< 20 min) 2. MANTENIDA (> 20 min)
SE CONSIGUIO RECUPERACION DE LA VENTILACION ESPONTANEA	SI NO
TIEMPO TOTAL DE REANIMACION 1. 0 – 5 min 2. 6 – 10 min 3. 11-20 min 4. 21 –30 min 5. > 30 min 6. Desconocido	
CAUSA DE FINALIZACION DE LA RCP 1. RCP EFECTIVA 2. RCP NO EFECTIVA 3. SE COMPRUEBA INDICACIÓN DE NO REANIMAR	
COMPLICACIONES DURANTE LA RCP: ESPECIFICARLAS 	
ESTADO POSTREANIMACIÓN (UNA HORA DESPUÉS) Aproximadamente	
TEMPERATURA: Especificar lugar de medición	

ESTADO DE CONCIENCIA			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ALERTA 2. RESPUESTA VERBAL 3. RESPUESTA AL DOLOR 4. NO RESPUESTA 			
ESCALA DE GLASGOW			
TENSION ARTERIAL (sistólica, diastólica, media)			
VENTILACIÓN MECÁNICA:			
FiO ₂ :			
GASOMETRIA INICIAL	Arterial	Venosa	Capilar
PH			
PaO ₂			
PaCO ₂			
Saturación			
CO ₃ H			
EB			
LACTICO			
RX TÓRAX:			
ESTADO POSTREANIMACIÓN (A LAS 24 HORAS) Aproximadamente			
TEMPERATURA:			
Especificar lugar de medición			

ESTADO DE CONCIENCIA			
<ol style="list-style-type: none"> 1. ALERTA 2. RESPUESTA VERBAL 3. RESPUESTA AL DOLOR 4. NO RESPUESTA 			
ESCALA DE GLASGOW			
SEDACION POSTREANIMACIÓN			
Fármacos utilizados y dosis			
TENSION ARTERIAL (sistólica, diastólica, media)			
VENTILACIÓN MECÁNICA:			
FiO ₂ :			
GASOMETRIA	Arterial	Venosa	Capilar
PH			
PaO ₂			
PaCO ₂			
Saturación			
CO ₃ H			
EB			
LACTICO			
RX TÓRAX:			

OTRAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS		
OTROS TRATAMIENTOS		
HIPOTERMIA TERAPEUTICA	SI	NO
TEMPERATURA		
DURACIÓN		
METODO UTILIZADO		
FÁRMACOS VASOACTIVOS		
(indicar fármaco y dosis máxima en las primeras 24 h)		
MORTALIDAD		
TIEMPO DE MUERTE:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. NO RECUPERACIÓN DE LA PCR 2. PRIMERAS 24 HORAS TRAS RECUPERACIÓN DE LA PARADA 3. 1 A 7 DÍAS 4. 7 A 30 DÍAS 5. > 30 DÍAS 		
CAUSA DE MUERTE		
<ol style="list-style-type: none"> 1. NO RECUPERACIÓN DE LA PARADA INICIAL 2. LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO (tras la recuperación de la PCR) 3. MUERTE CEREBRAL 4. FALLO MUTIORGANICO 5. NUEVA PCR DE LA QUE NO SE RECUPERA 		

DONACION DE ORGANOS SI NO			
DIAS DE INGRESO TRAS LA PCR 1. UCIP 2. PLANTA			
ESTADO NEUROLOGICO	POPC	PCPC	EEG
AL ALTA DE CIP			
AL ALTA DEL HOSPITAL			
AL AÑO DEL ALTA			
ESPECIFICAR DEFICITS (informe neurológico resumido) AL ALTA DE CIP AL ALTA DEL HOSPITAL AL AÑO			

COMENTARIOS ESPECIFICOS DEL PACIENTE Y /O LA PARADA CARDIACA

ANEXO III. DEFINICIONES, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN, Y ESCALAS DE VALORACIÓN

Definición de parada respiratoria: ausencia de respiración. Insuficiencia respiratoria severa que requiere ventilación asistida.

Definición de parada cardiaca: ausencia de signos de circulación espontánea y/o pulso con frecuencia cardiaca ausente o menor de 60 lpm que precisa masaje cardiaco.

Criterios de inclusión:

1 mes a 18 años.

PC brusca intrahospitalaria.

Criterios de exclusión

Enfermedad terminal.

Indicación de no reanimar.

Escala de fallo de órganos

1. Escala de estado cerebral de Glasgow-Pittsburgh (PCPC)

1. Bueno:

Consciente, alerta, capaz de hablar y llevar una vida normal.

Puede tener secuelas menores neurológicas o psicológicas (leve disfasia, hemiparesia no incapacitante, a alteración leve de pares craneales).

Desarrollo intelectual normal. Escolarización adecuada.

2. Alteración cerebral ligera:

Capaz de actuar a un nivel adecuado para su edad. Leve alteración del desarrollo intelectual, manteniendo un nivel capaz de realizar más del 75 % de las actividades intelectuales compatibles con su edad. Escolarizado pero no a un nivel adecuado para su edad.

Déficit neurológico focal (p.ej. convulsiones).

3. Alteración cerebral moderada:

Consciente. Función cerebral suficiente para ir al colegio pero requiere ayuda especial. Desarrollo por debajo del percentil 10.

Es capaz de realizar las actividades de la vida cotidiana (vestirse, viajar en transporte público, preparar comida).

Puede tener hemiplejía, convulsiones, ataxia, disartria, o alteraciones mentales y de memoria permanentes.

4. Alteración cerebral severa:

Consciente. Dependiente de otros para la vida cotidiana debido a las alteraciones cerebrales.

Alteraciones severas de la memoria, capaz de comunicar sólo con los ojos.

Incapacidad de escolarización. Movimientos anormales (descerebración, decorticación, movimientos involuntarios).

5. Coma, estado vegetativo.

No consciente. No conoce. No tiene contacto verbal ni psicológico con el ambiente.

6. Muerte cerebral

2. Escala de estado general. (POPC)

1. Bueno.

Sano. Capaz de una vida normal. Buen estado cerebral, sin ó con alteraciones leves de otros órganos.

2. Alteración ligera

PCCP ligera. Problemas médicos menores pero compatibles con vida normal. Los niños preescolares tienen limitaciones (ej. amputación de un miembro), pero pueden realizar más del 75 % de las actividades propias de su edad. Los escolares hacen las actividades correspondientes a su edad

3. Alteración moderada.

Consciente. Escala cerebral moderada.

Realiza de forma independiente las actividades de la vida cotidiana. Los preescolares no pueden hacer la mayoría de las actividades de la vida cotidiana que corresponden a su edad. Los escolares pueden hacer la mayoría de las actividades cotidianas pero están físicamente limitados (ej. No pueden participar en actividades deportivas)

4. Alteración severa.

Consciente. Alteración cerebral severa de otros órganos.

Los preescolares no pueden hacer la mayoría de las actividades de la vida cotidiana que corresponden a su edad. Los escolares son dependientes de otros para las actividades cotidianas.

5. Coma, estado vegetativo.

6. Muerte cerebral.

ANEXO IV. FACTOR IMPACTO DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS

- “Factors Associated with Mortality in Pediatric in-Hospital Cardiac Arrest.”
 - López-Herce J, Del Castillo J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Intensive Care Med.* 2013;39:309–18.
 - Factor de impacto: 5,544.

- “In-hospital Pediatric Cardiac Arrest in Spain.”
 - López-Herce J, del Castillo J, Cañadas S, Rodríguez-Núñez A, Carrillo A, Spanish Study Group of Cardiopulmonary Arrest in Children. In-hospital pediatric cardiac arrest in Spain. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2014;67:189–95.
 - Factor de impacto: 3,792.

- “In-hospital Pediatric Cardiac Arrest in Honduras.”
 - Matamoros M, Rodríguez R, Callejas A, Carranza D, Zeron H, Sánchez C, et al. In-hospital pediatric cardiac arrest in Honduras. *Pediatr Emerg Care.* 2015;31:31–5.
 - Factor de impacto: 0,923.

- “Cardiac Arrest and Resuscitation in the Pediatric Intensive Care Unit: A prospective multicenter multinational study.”
 - Del Castillo J, López-Herce J, Cañadas S, Matamoros M, Rodríguez-Núñez A, Rodríguez-Calvo A, et al. Cardiac arrest and resuscitation in the pediatric intensive care unit: a prospective multicenter multinational study. *Resuscitation.* 2014;85:1380–6.
 - Factor de impacto: 4,167.

- “Shockable rhythms and defibrillation during in-hospital pediatric cardiac arrest.”
 - Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, del Castillo J, Bellón JM, Iberian-American Paediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI. Shockable rhythms and defibrillation during in-hospital pediatric cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85:387–91.
 - Factor de impacto: 3,960

- “Post return of spontaneous circulation factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study.”
 - López-Herce J, del Castillo J, Matamoros M, Cañadas S, Rodriguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Post return of spontaneous circulation factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Crit Care*. 2014 3;18:607.
 - Factor de impacto: 4,476.

- “Hyperoxia, hypocapnia and hypercapnia as outcome factors after cardiac arrest in children.”
 - Del Castillo J, López-Herce J, Matamoros M, Cañadas S, Rodriguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Hyperoxia, hypocapnia and hypercapnia as outcome factors after cardiac arrest in children. *Resuscitation*. 2012;83:1456–61.
 - Factor de impacto: 4,104.

- “Fallo multiorgánico tras la recuperación de la circulación espontánea en la parada cardíaca en el niño.”
 - Carbayo T, de la Mata A, Sánchez M, López-Herce J, Del Castillo J, Carrillo A, et al. Multiple organ failure after spontaneous return of circulation in cardiac arrest in children. *An Pediatr (Barc)* . 2017;87:34–41.
 - Factor de impacto: 1,140

- “Incidence and prognosis of nosocomial infection after recovering of cardiac arrest in children.”
 - Fernández A, Solís A, Cañete P, Del Castillo J, Urbano J, Carrillo A, et al. Incidence and prognosis of nosocomial infection after recovering of cardiac arrest in children. *Resuscitation*. 2017;113:87–9.
 - Factor de impacto: 5,230

- “Long-term evolution after in-hospital cardiac arrest in children: Prospective multicenter multinational study.”
 - Del Castillo J, López-Herce J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Long-term evolution after in-hospital cardiac arrest in children: Prospective multicenter multinational study. Resuscitation. 2015;96:126–34.
 - Factor de impacto: 5,414

Factor de impacto total: 38,75.