

Editorial

Hipotermia terapéutica en la parada cardiaca

Therapeutic Hypothermia in Cardiac Arrest

Kjetil Sunde*

Surgical Intensive Care Unit Ullevål, Department of Anaesthesiology, Division of Emergencies and Critical Care, Oslo University Hospital, Oslo, Noruega

Historia del artículo:

On-line el 20 de diciembre de 2012

INTRODUCCIÓN

Cada año, aproximadamente 275.000 europeos sufren una parada cardiaca fuera del hospital, con enormes diferencias de supervivencia, que van de más del 30% en algunas ciudades a tan sólo unas pocas unidades porcentuales en otras¹. La principal causa de estas diferencias significativas en la supervivencia es la calidad general del tratamiento, tanto durante la reanimación prehospitalaria como en el hospital tras la reanudación de la circulación espontánea. Aunque en las últimas tres décadas se ha prestado gran atención a la reanimación cardiopulmonar y la desfibrilación, que han sido áreas de investigación principales, en los últimos 10 años se ha prestado mucha más atención al tratamiento en el hospital y a la asistencia tras la reanimación.

SÍNDROME TRAS PARADA CARDIACA

Los pacientes que sobreviven a una parada cardiaca súbita sufren una lesión por isquemia-reperusión general denominada síndrome tras parada cardiaca², que puede conducir a mala evolución neurológica y muerte. Este síndrome inicia una cascada de reacciones inflamatorias nocivas en el organismo que puede continuar durante varios días. El tratamiento dirigido a reducir al mínimo la respuesta inflamatoria y la muerte celular en el periodo de reperusión puede mejorar los resultados clínicos tras la parada cardiaca. Una de las pocas estrategias de tratamiento intrahospitalario de eficacia probada es la inducción de una hipotermia terapéutica (HT)². El *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) recomienda desde 2003³ la HT, que se define como una reducción de la temperatura corporal hasta 32-34 °C durante un periodo de 12-24 h. El principal efecto protector de la HT consiste en reducir la lesión cerebral general a través de efectos multifactoriales, el metabolismo corporal y cerebral en general, la apoptosis, la entrada de Ca²⁺ en las células, la acidosis intracelular y extracelular, la acumulación del neurotransmisor excitotóxico glutamato, la liberación de glicina, la inflamación y la producción de óxido nítrico y radicales libres².

DATOS CLÍNICOS SOBRE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

Benson et al⁴ describieron por primera vez, en 1959, el uso eficaz de la HT después de la parada cardiaca, tras aplicarla a 12 pacientes, y el difunto Peter Safar, a comienzos de los años sesenta, recomendó la HT como parte importante de la asistencia tras la reanimación. Sin embargo, no fue hasta el año 2002 cuando se realizaron ensayos controlados y aleatorizados que documentaron una mejora significativa de la supervivencia sin daños neurológicos con la HT, en comparación con la normotermia, en pacientes con parada cardiaca fuera del hospital y en coma^{5,6}. Aunque sólo se había demostrado su efecto beneficioso en pacientes con fibrilación ventricular inicial^{5,6}, la ILCOR afirmó que este tratamiento podría ser beneficioso también en otros ritmos iniciales de la parada cardiaca³. Es importante señalar que se produce una lesión por reperusión cerebral en todos los pacientes con parada cardiaca y en coma, sea cual sea el ritmo inicial; parece razonable utilizar la HT con independencia de cuál sea el ritmo inicial cuando esté indicado un tratamiento activo. Aunque los pacientes con ritmos no tratables mediante descarga eléctrica tienen peor pronóstico y menor supervivencia, en los últimos años la HT ha contribuido también a mejorar esta, con buenos resultados en estos pacientes^{7,8}.

El efecto favorable del enfriamiento antes y después de la aplicación de la HT en pacientes no seleccionados es similar al observado en los ensayos aleatorizados⁷⁻¹². El estudio de este tipo más amplio publicado hasta la fecha es el de un registro holandés que incluyó a más de 5.000 pacientes reanimados, en los que la mortalidad intrahospitalaria se redujo en un 20% tras la introducción de la HT¹⁰. A la vista de la evidencia existente, se recomienda claramente el uso de la HT durante 24 h como parte de un plan de tratamiento tras la reanimación de alta calidad, estandarizado y orientado a objetivos, para los supervivientes a una parada cardiaca y en coma cuando esté indicado un tratamiento activo⁹. Este plan de tratamiento estandarizado incluye un enfoque inicial centrado en optimizar la hemodinámica, la ventilación y la oxigenación, un tratamiento temprano de la causa de la parada, es decir, la realización de una angiografía coronaria y la consiguiente intervención coronaria percutánea (ICP) si está indicada, evitando la hiperglucemia, y detectando y tratando precozmente las crisis epilépticas. En el Hospital Universitario Ullevål de Oslo, después de 2 años de aplicación de este plan, pudimos mejorar la supervivencia satisfactoria (definida como la supervivencia con una categoría de función

* Autor para correspondencia: Surgical Intensive Care Unit Ullevål, Department of Anaesthesiology, Division of Emergencies and Critical Care, Oslo University Hospital, 0407 Oslo, Noruega.

Correo electrónico: kjetil.sunde@medisin.uio.no

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

cerebral de 1-2) del 26 al 56%¹¹, lo cual se mantuvo durante un seguimiento de 5 años¹².

Un reciente informe Cochrane ha llegado a la conclusión de que la HT parece mejorar la supervivencia y los resultados neurológicos después de la parada cardíaca¹³. Sin embargo, hasta la fecha se ha incluido sólo a unos pocos centenares de pacientes en los ensayos aleatorizados de pequeño tamaño, y algunos investigadores afirman que son necesarios más ensayos aleatorizados para reforzar la evidencia existente o para explorar el objetivo óptimo de temperatura, que en este momento se desconoce. El estudio *Target Temperature Management After Cardiac Arrest* (TTM), actualmente en curso, es un ensayo multicéntrico en el que se incluirá a 900 pacientes y que comparará la asistencia estándar tras la reanimación con la temperatura de 33 °C frente a la de 36 °C durante 24 h en pacientes supervivientes de una parada cardíaca y en coma, con independencia de su ritmo cardíaco inicial (<http://www.clinicaltrials.gov>, NCT01020916).

CUÁNDO Y CÓMO APLICAR EL ENFRIAMIENTO

El tratamiento con HT puede dividirse en tres partes: inducción, mantenimiento y recalentamiento. Aunque no disponemos de evidencia clara respecto al objetivo óptimo de temperatura, cuando se decide aplicar un tratamiento activo, se recomienda iniciar el enfriamiento con la mayor rapidez posible, intentar mantener una temperatura estable de 32-34 °C durante 24 h, y luego realizar el recalentamiento de modo controlado, con aumentos de 0,3 a 0,5 °C por hora hasta restablecer los 37 °C⁹. La inducción puede realizarse de manera sencilla y poco costosa con sueros enfriados con hielo (30-40 ml/kg de NaCl al 0,9% por una vía intravenosa periférica) en combinación con las bolsas de hielo tradicionales colocadas en las ingles, las axilas y alrededor del cuello y la cabeza. Con estas técnicas, puede trasladarse al paciente para realizar la angiografía coronaria y la ulterior ICP^{11,12}. Es preciso organizar la logística en el hospital, de manera que los pacientes sean atendidos y monitorizados por médicos de urgencias, anestesiólogos, cardiólogos, intensivistas y enfermeras especializadas.

En los últimos años se han desarrollado numerosos sistemas avanzados de enfriamiento, con la finalidad de alcanzar una inducción más rápida y un más fiable mantenimiento de la temperatura^{9,14}. Se han realizado comparaciones de algunos dispositivos de enfriamiento, pero no se han observado diferencias entre ellos en cuanto a los resultados o los principales efectos secundarios¹⁵. Cada centro debe utilizar un método o una combinación de métodos que sean apropiados para su infraestructura, logística, plan de tratamiento y recursos económicos.

No se ha documentado una relación clara entre el momento de aplicación del enfriamiento y los resultados^{7,9}. Además, la viabilidad del enfriamiento prehospitalario ha sido objeto de amplias revisiones e investigaciones en los últimos años, sin que se haya observado que el enfriamiento prehospitalario aporte una mejora adicional de la supervivencia, a pesar de ser factible y apropiado en algunos sistemas^{16,17}. Probablemente, lo más importante sea iniciar el enfriamiento en el hospital antes de que el paciente sufra hipertermia. La hipertermia afecta negativamente a los resultados clínicos y es característico que aparezca en las primeras 2h siguientes a la parada cardíaca^{2,18}. Otro aspecto que considerar es que un 10-20% de los pacientes se despiertan unos minutos después de la reanudación de la circulación espontánea¹², sobre todo después de una parada y una reanimación de corta duración; para ellos no es necesario el enfriamiento si están despiertos, equilibrados y obedecen a órdenes sencillas. Si se aplica a todos los pacientes una HT temprana, que requiere intubación y sedación, probablemente acabaremos teniendo en

coma a más pacientes que lo apropiado, puesto que el enfriamiento continuo requiere sedación profunda y ventilación mecánica. Se recomienda esperar 5-10 min tras la reanudación de la circulación espontánea para ver si el paciente se despierta y responde a órdenes. Si es así, se le debe mantener despierto. Si el paciente no se despierta o en caso de duda, debe iniciarse con la mayor rapidez posible una HT durante 24 h, de manera controlada, con intubación oral, sedación de los pacientes con ventilación controlada y la monitorización adecuada⁹⁻¹².

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

Aunque la HT tiene efectos diversos en varios sistemas del organismo, los estudios clínicos indican que la HT no aumenta el riesgo ni el número de complicaciones en comparación con lo observado en otros pacientes similares no tratados con HT^{5-7,9,11}. La neumonía por aspiración y/o la ventilación mecánica pueden ser la complicación más importante durante el periodo tras la reanimación, con una incidencia de hasta el 50% en varios estudios, aunque no es más frecuente en los pacientes tratados con HT^{5-7,9,11}. La HT puede causar una disfunción tubular renal y un aumento de la diuresis, lo que se debe tener en cuenta durante al menos las primeras 24 h, cuando el paciente necesita un balance de líquidos positivo debido a la disfunción miocárdica y el síndrome de tipo sepsis que se produce en la fase inicial en los pacientes en parada cardíaca^{2,9}. Sin embargo, la insuficiencia renal con necesidad de tratamiento invasivo no es más frecuente en los pacientes tratados con HT^{6,7,9}. La HT puede causar hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia o hipopotasemia^{2,7,15}. Además, la HT puede inducir una hiperglucemia al reducir la sensibilidad a la insulina y a su secreción, pero esto suele ser fácil de controlar con la administración de insulina^{2,7,15}. Como consecuencia de estos mecanismos, se recomienda claramente un control estricto de los electrolitos y la glucosa en sangre, sobre todo en las fases de enfriamiento y recalentamiento⁹. Es importante señalar que, dada la disminución del metabolismo durante la HT, es preciso reducir el volumen respiratorio circulante para evitar la hiperventilación. Así pues, es necesario efectuar determinaciones frecuentes de la gasometría, sobre todo durante las fases de enfriamiento y recalentamiento, con objeto de alcanzar la normoventilación deseada. También es preciso tener presentes los efectos prolongados de los fármacos debido a la reducción de su eliminación^{2,9}. Es preciso evitar los sedantes y los opioides con una semivida muy larga, y la sedación debe suspenderse tan pronto como sea posible. En algunos casos, pueden pasar días hasta que los pacientes que son dados de alta en un estado neurológico indemne despierten^{9,12}. La hemorragia con necesidad de transfusión es muy poco frecuente, y en un estudio afectó a un 4% del total de pacientes⁷; su riesgo era significativamente mayor si se realizaban una angiografía e ICP (el 2,8 y el 6,2% respectivamente)⁷. Sin embargo, la angiografía y la ICP tempranas fueron también factores predictivos de buena evolución, por lo que el efecto neto de la HT y la ICP es obviamente favorable^{7,9,11,12}.

Nielsen et al describieron los acontecimientos adversos de este tipo que se produjeron en el periodo tras la reanimación en pacientes tratados con HT, y exploraron, mediante un modelo multivariable, su relación con la mortalidad¹⁹. Es importante señalar que el aumento de la frecuencia de hemorragia y sepsis después de procedimientos invasivos (angiografía coronaria, ICP, dispositivos intravasculares de enfriamiento, bomba de balón intraaórtico) no se asocia a un aumento de la mortalidad. En cambio, la hiperglucemia persistente y las crisis epilépticas tratadas con anticonvulsivos sí se asocian a mayor mortalidad. Si aparecen crisis epilépticas, su aparición no puede usarse como único factor predictivo para la retirada del tratamiento, puesto que

casi un 20% de los pacientes sobreviven¹⁹. Así pues, la monitorización de la función cerebral y el protocolo para establecer el pronóstico son de capital importancia, y se deberá prestarles especial atención en futuros estudios.

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA Y CORAZÓN

Nielsen et al observaron en su registro que los efectos secundarios más frecuentes en el periodo tras la reanimación son las arritmias graves. La taquicardia y la bradicardia se dieron en un 33 y un 41% de los pacientes respectivamente⁷. Debe tenerse en cuenta que estas arritmias se producen también en los pacientes normotérmicos después de una parada cardíaca, debido a su situación de inestabilidad cardíaca^{5,6,11}. Además, tras la reanimación aparece una disfunción miocárdica, reversible precozmente tras la parada cardíaca², que afecta a la hemodinámica en el periodo inmediato tras la reanimación. Sin embargo, a pesar de que la bradicardia se considera generalmente un efecto secundario, en los pacientes tratados con HT después de una parada cardíaca puede haber un efecto de bloqueo beta positivo en el corazón isquémico. Estudios recientes incluso han descrito una mejora de la contractilidad si se expone a hipotermia el miocardio humano en insuficiencia^{20,21}. En un modelo porcino, Post et al²¹ demostraron que la HT afecta negativamente a la función diastólica, pero esto se compensa por la bradicardia inducida por la HT. Su modelo puso de manifiesto un efecto inotrópico positivo y una disminución del consumo corporal total de oxígeno durante la HT. Esto se corresponde bien con los resultados obtenidos en un reciente estudio clínico de Zobel et al²²: en los pacientes en *shock* cardiogénico, la HT aportó apoyo circulatorio, aumentó la resistencia vascular sistémica con una reducción del uso de vasopresores y redujo el consumo de oxígeno. Esto indica que la HT podría ser una opción terapéutica para pacientes hemodinámicamente inestables, con independencia de la parada cardíaca. Es dudoso hasta qué punto debe tratarse la bradicardia en los pacientes a los que se aplica una HT. Dado que la demanda y el consumo de oxígeno se reducen notablemente durante la HT, el cerebro necesita durante ella menor gasto cardíaco². Naturalmente, serán necesarios nuevos estudios en pacientes en *shock* cardiogénico, así como para explorar los efectos hemodinámicos en el periodo tras la reanimación, con y sin HT.

Por último, el infarto agudo de miocardio es la causa más frecuente de parada cardíaca^{2,9,11}. En un estudio reciente con un modelo de *shock* cardiogénico en el cerdo²³, el enfriamiento antes de la perfusión redujo la mortalidad y mejoró la función miocárdica. El mismo grupo de investigación documentó también una reducción del tamaño del infarto en pacientes si se inducía el enfriamiento antes de la perfusión²⁴. Serán necesarios más estudios en seres humanos sobre los efectos directos de la HT en la función miocárdica, así como los de la lesión por isquemia-reperusión en el corazón, y ya se están llevando a cabo algunos.

PRONÓSTICO

Una cuestión importante que ha pasado a ser aún más difícil tras la introducción de la HT es cuándo y cómo establecer el pronóstico de los pacientes en coma^{9,12}. Establecer el pronóstico demasiado pronto puede llevar a retirar demasiado pronto el tratamiento a pacientes con potencial de supervivencia satisfactorio. En los primeros 2 días tras la parada cardíaca, no hay factores predictivos clínicos de mala evolución^{2,9}; así pues, cuando se ha iniciado un tratamiento de HT, el centro de interés debe estar en optimizar el tratamiento estandarizado tras la reanimación según las recomendaciones^{9,11} y seguir el plan predefinido. Si el paciente

no se despierta inmediatamente, debemos recordar que puede tardar un tiempo en hacerlo, sobre todo cuando se han utilizado sedantes y opioides durante muchos días. Aunque la evidencia científica que lo respalda es escasa, el momento recomendado para iniciar el establecimiento activo del pronóstico de los pacientes que continúan en coma tras suspenderse la sedación parecen ser las 72 h después de alcanzar la normotermia⁹. Los potenciales evocados somatosensitivos, la determinación de la enolasa específica de neuronas (en sangre), el electroencefalograma (especialmente el continuo²⁵) y la exploración clínica neurológica son los instrumentos pronósticos con que se dispone de mejor evidencia científica^{2,9}. Parece clara la necesidad de nuevos estudios sobre este difícil pero importante aspecto de la asistencia tras la parada cardíaca.

CONCLUSIONES

El mayor uso de la HT como parte de un protocolo de tratamiento estandarizado y orientado a objetivos para la asistencia tras la reanimación mejora la supervivencia tras una parada cardíaca fuera del hospital. El tratamiento con HT se recomienda en las guías de reanimación europeas. Con independencia del método de enfriamiento elegido, la HT se lleva a cabo con facilidad y no tiene efectos secundarios graves ni complicaciones asociadas a mortalidad. No sólo tiene efectos beneficiosos en el cerebro, sino que varios estudios indican también posibles beneficios aportados por la HT en el corazón. Aunque el beneficio aportado por la HT solamente se ha demostrado en pacientes con fibrilación ventricular inicial, la mayoría de los centros la utilizan también en los pacientes en coma que han sobrevivido a otros ritmos cardíacos iniciales si se decide aplicar un tratamiento activo. La combinación de HT, angiografía coronaria e ICP es la que se asocia a un mejor resultado clínico. Continúa habiendo ciertas controversias; el objetivo óptimo de temperatura, el momento de aplicación y la duración del enfriamiento no se han definido todavía.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81:1479-87.
- Neumar RW, Barnhart JM, Berg RA, Chan PS, Geocadin RG, Luepker RV, et al; American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative, and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Advocacy Coordinating Committee. Implementation strategies for improving survival after out-of-hospital cardiac arrest in the United States: consensus recommendations from the 2009 American Heart Association Cardiac Arrest Survival Summit. *Circulation*. 2011;123:2898-910.
- Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108:1118-21.
- Benson DW, Williams Jr GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*. 1959;38:423-8.
- 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.
- 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.
- Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, et al. Hypothermia Network. Outcome, timing and adverse events in therapeutic

- hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53:926–34.
8. Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation*. 2012;83:188–96.
 9. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81:1305–52.
 10. Van der Wal G, Brinkman S, Bisschops LL, Hoedemaekers CW, Van der Hoeven JG, De Lange DW, et al. Influence of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest on hospital mortality. *Crit Care Med*. 2011;39:84–8.
 11. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73:29–39.
 12. Tømte O, Andersen GØ, Jacobsen D, Drægni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol – A five-year observational study. *Resuscitation*. 2011;82:1186–93.
 13. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004128.
 14. Holzer M. Devices for rapid induction of hypothermia. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2008;42:31–8.
 15. Tømte O, Drægni T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med*. 2010;39:443–9.
 16. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Rapid Infusion of Cold Hartmanns (RICH) Investigators. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2010;122:737–42.
 17. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*. 2010;122:729–36.
 18. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med*. 2001;161:2007–12.
 19. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Ståmmet P, et al. Hypothermia Network. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med*. 2011;39:57–64.
 20. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A, Horn W, Schmidt-Schweda S, Unsöld BW, et al. Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:267–76.
 21. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, Wachter R, et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199:43–52.
 22. Zobel C, Adler C, Kranz A, Seck C, Pfister R, Hellmich M, et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med*. 2012;40:1715–23.
 23. Götzberg M, Van der Pals J, Olivecrona GK, Götzberg M, Koul S, Erlinge D. Mild hypothermia reduces acute mortality and improves hemodynamic outcome in a cardiogenic shock pig model. *Resuscitation*. 2010;81:1190–6.
 24. Götzberg M, Olivecrona GK, Koul S, Carlsson M, Engblom H, Ugander M, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:400–7.
 25. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosén I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med*. 2010;38:1838–44.