

Resumen del artículo:

1. Título:

"Los intervalos de dosificación de epinefrina están asociados con los resultados del paro cardíaco intrahospitalario pediátrico: Un estudio multicéntrico"

2. **Revisor/es.**

- **Gabriel Boggio (1)**
- **Norma B. Raul (2)**
- **Carla E. Avila (3)**
- **Oscar Gómez Lund (4)**

3. **Institución.**

- (1) *Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.*
- (2) *Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce- Universidad Nacional Arturo Jauretche, Florencio Varela, Buenos Aires*
- (3) *Hospital Provincial Neuquén "Dr E. Castro Rendón". Facultad de Ciencia Médicas, Universidad Nacional del Comahue. Neuquén.*
- (4) *Hospital Público Materno Infantil de Salta-Salta. LaRED colaborativa Network.*

4. **Dirección para correspondencia.**

reaped.sati@gmail.com

5. **Referencia completa del artículo seleccionado:** Kienzle MF, Morgan RW, Reeder RW, Ahmed T, Berg RA, Bishop R, Bochkoris M, Carcillo JA, Carpenter TC, Cooper KK, Diddle JW, Federman M, Fernandez R, Franzon D, Frazier AH, Friess SH, Frizzola M, Graham K, Hall M, Horvat C, Huard LL, Maa T, Manga A, McQuillen PS, Meert KL, Mourani PM, Nadkarni VM, Naim MY, Pollack MM, Sapru A, Schneider C, Sharron MP, Tabbutt S, Viteri S, Wolfe HA, Sutton RM. *Epinephrine Dosing Intervals Are Associated With Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest Outcomes: A Multicenter Study. Crit Care Med.* 2024 Jun 4. doi: 10.1097/CCM.0000000000006334. Epub ahead of print. PMID: 38833560.

RESUMEN DE ARTICULO ORIGINAL:

Objetivos: Los datos sobre los intervalos de dosificación de epinefrina durante la reanimación cardiopulmonar (RCP) son conflictivos. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre los intervalos de dosificación de epinefrina y los resultados. Se hipotetizó que los intervalos de dosificación menores de 3 minutos estarían asociados con una mejor supervivencia neurológica en comparación con intervalos mayores o iguales a 3 minutos.

Diseño: Este estudio es un análisis secundario del Proyecto ICU-RESUScitation (NCT028374497), un ensayo multicéntrico que evaluó un paquete de mejora de calidad de la RCP dirigido por fisiología y debriefing post-paro cardíaco.

Lugar: Dieciocho Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y unidades de cuidados intensivos cardíacos pediátricos en los Estados Unidos.

Pacientes: Los sujetos eran menores de 18 años y de 37 semanas o más de edad gestacional corregida que tuvieron un paro cardíaco intrahospitalario. Se excluyeron los pacientes que recibieron menos de dos dosis de epinefrina, que recibieron RCP extracorpórea, o que tuvieron intervalos de dosificación mayores de 8 minutos.

Intervenciones: El principal factor de exposición fue un intervalo de dosificación de epinefrina de menos de 3 minutos en comparación con intervalos mayores o iguales a 3 minutos.

Mediciones y Principales Resultados: El resultado principal fue la supervivencia al alta con un resultado neurológico favorable, definido como una puntuación de la Categoría de Rendimiento Cerebral Pediátrico (PCPC) de 1-2 o sin cambios desde la línea de base. Los modelos de regresión evaluaron la asociación entre los intervalos de dosificación y: 1) los resultados de supervivencia y 2) la duración de la RCP.

Entre 382 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, la mediana de edad fue de 0.9 años (rango intercuartil de 0.3-7.6 años) y el 45% eran mujeres. Después de ajustar por factores de confusión, los intervalos de dosificación menores de 3 minutos no se asociaron con la supervivencia con un resultado neurológico favorable (riesgo relativo ajustado [aRR], 1.10; IC del 95%, 0.84-1.46; $p = 0.48$) pero sí se asociaron con una recuperación sostenida de la circulación espontánea (ROSC) mejorada (aRR, 1.21; IC del 95%, 1.07-1.37; $p < 0.01$) y una menor duración de la RCP (estimación del efecto ajustado, -9.5 minutos; IC del 95%, -14.4 a -4.84 minutos; $p < 0.01$).

Conclusiones: En los pacientes que recibieron al menos dos dosis de epinefrina, en un intervalo menor de 3 minutos no se asoció con resultados neurológicos favorables pero sí con una ROSC sostenida y una menor duración de la RCP.

Palabras clave: Paro cardíaco, Reanimación cardiopulmonar, Epinefrina, Unidad de cuidados intensivos, Pediatría.

Entidad Financiadora: El estudio fue financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y el Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Filadelfia.

Declaración de Conflictos de Interés: Los detalles específicos sobre financiamiento y conflictos de interés están proporcionados en el artículo.

E-mail de Correspondencia de los Autores del Artículo Original: kienzlem@chop.edu

Comentario Crítico

Pregunta de Investigación: ¿“Los resultados del paro cardíaco intrahospitalario en pediatría están relacionados con los intervalos de administración de epinefrina”?

a) Calidad metodológica: El artículo es un **análisis secundario** de un ensayo multicéntrico. Describe un **estudio de cohorte observacional**, que evalúa datos previamente recopilados en el contexto del Proyecto ICU-RESUScitation, el cual fue un ensayo multicéntrico de un paquete de mejora de calidad para la RCP dirigido por fisiología y debriefing post-paro cardíaco. El artículo cumple con la mayoría de los criterios establecidos por la lista de verificación STROBE para estudios de cohorte observacionales. Proporciona una descripción detallada del diseño del estudio, el contexto, los métodos, los resultados y las interpretaciones, así como una discusión sobre las limitaciones y la generalización de los hallazgos.

- **b) Resultados:**

Los agentes vasoactivos, como la epinefrina, se utilizan durante el paro cardíaco para restablecer la circulación espontánea optimizando la perfusión coronaria y manteniendo la perfusión cerebral, pero el beneficio y el momento óptimo de administración siguen sin estar claros. Al respecto, la última actualización 2020 de la Guía de Reanimación Cardiopulmonar de la Asociación Americana del Corazón (1), hace las siguientes recomendaciones con un grado de recomendación 2a y nivel de evidencia C-LD:

- 1- Para pacientes pediátricos en cualquier entorno, es razonable administrar epinefrina.
- 2- Para pacientes pediátricos en cualquier entorno, es razonable administrar la dosis inicial de epinefrina dentro de los 5 minutos desde el inicio de las compresiones torácicas.
- 3- Para pacientes pediátricos en cualquier entorno, es razonable administrar epinefrina cada 3–5 minutos hasta que se logre el retorno de la circulación espontánea.

Estas recomendaciones son opiniones de expertos basadas en la vida media de la epinefrina en estudios con animales, pero hay pocos datos clínicos sobre intervalos de administración de epinefrina durante la RCP.

En esta línea, Andersen LW et al, realizaron un análisis secundario, usando el registro Get With the Guidelines–Resuscitation (GWTG-R), un registro prospectivo, nacional y de mejora de la calidad, patrocinado por la AHA, de paros cardíacos intrahospitalarios en Estados Unidos, para concluir acerca de la importancia crítica de administrar la epinefrina lo más pronto posible después del reconocimiento de la pérdida de pulso. Sugiere que incluso pequeños retrasos pueden tener un impacto significativo en los resultados clínicos. (2)

Kienzle y col. (3), ya habían publicado una revisión retrospectiva de 2021 de una base de datos institucional de 125 paros cardíacos pediátricos hospitalizados donde examinó los efectos del intervalo de administración de epinefrina (EAI) durante la RCP en las tasas de retorno a la circulación espontánea (ROSC), supervivencia al alta hospitalaria y retorno a

la línea base neurológica. Su método para determinar el EAI fue redondear los tiempos de administración de epinefrina al minuto más cercano y promediar los intervalos desde la primera dosis de epinefrina hasta el final de la reanimación. Compararon la administración frecuente de epinefrina (EAI <2 min) con EAI estándar (>3 min) y descubrieron que la administración frecuente de epinefrina se asoció con mejores tasas de ROSC, supervivencia y retorno a la línea base neurológica. Descubrieron que la duración de la RCP fue más corta en el grupo de epinefrina frecuente y se asoció con mejores resultados. El tiempo hasta la primera dosis de epinefrina (1 minuto en el grupo frecuente y 2 minutos en el grupo estándar) no fue estadísticamente diferente. En este estudio concluyeron que una dosificación más frecuente de epinefrina (intervalos <2 minutos) se asoció con mejores resultados. La administración más frecuente de epinefrina parece beneficiar el resultado neurológico y la tasa de supervivencia, sugiriendo que los intervalos actuales recomendados podrían no ser óptimos para todos los pacientes pediátricos.

Contrario a lo encontrado por Kienzle, una revisión retrospectiva realizada por Hoyme et al (4) de 2017 de 1630 paros cardíacos pediátricos hospitalizados en una gran base de datos nacional, relacionó el EAI con las tasas de ROSC y la supervivencia hasta el alta hospitalaria. El intervalo promedio de dosificación de epinefrina se definió dividiendo la duración de la resucitación después de la primera dosis de epinefrina por el total de dosis. Los intervalos de dosificación promedio se categorizaron como 1 a 5 minutos, >5 a <8 minutos y 8 a <10 minutos/dosis. El resultado principal fue la supervivencia hasta el alta hospitalaria. Los modelos de regresión logística multivariable controlaron por edad, género, categoría de enfermedad, ubicación del paro, duración del paro, hora del día y tiempo hasta la primera dosis de epinefrina. Se calcularon las razones de probabilidades (OR) utilizando un intervalo de 1 a 5 minutos/dosis como referencia. Para la cohorte total, la OR ajustada para la supervivencia hasta el alta hospitalaria para >5 a <8 minutos fue de 1.81 (IC 95% 1.26-2.59) y de 8 a <10 minutos 2.64 (IC 95% 1.53-4.55). Para los pacientes que no recibían infusión vasoactiva, la OR ajustada para la supervivencia hasta el alta para >5 a <8 minutos fue de 1.99 (IC 95% 1.29-3.06) y de 8 a <10 minutos 2.67 (IC 95% 1.14-5.04). Los autores concluyeron que los intervalos de dosificación promedio más largos de lo actualmente recomendado para la administración de epinefrina durante IHCA pediátrico se asociaron con una mejor supervivencia hasta el alta hospitalaria. Este estudio sugiere que los intervalos más largos podrían ser más beneficiosos. Este hallazgo plantea la necesidad de personalizar la dosificación basada en la situación clínica específica y características del paciente.

Dachepally et al (5), también realizaron una revisión retrospectiva de historias clínicas con el objetivo de evaluar los posibles predictores de supervivencia en el paro cardíaco pediátrico intrahospitalario en un centro terciario durante 2015-2020. De los 144 eventos de paro cardíaco incluidos en el estudio, la supervivencia hasta el alta hospitalaria fue del 58%. Los factores pre-arresto asociados con la supervivencia en el modelo univariante fueron: mediana de edad < 1 año, sexo femenino, y factores asociados con menor supervivencia fueron enfermedades hematológicas/oncológicas, cardiopatía congénita cianótica y presencia de líneas centrales y arteriales. En un modelo de regresión multivariable, los siguientes factores se asociaron con la mortalidad: duración de la RCP > 14 minutos (aOR 12.3, IC 95%-4.8-31.5, p<0.001), lactato sérico > 8 mg/dl (aOR 10, IC 95%, 2.7-38.7; p<0.001), número de dosis de epinefrina (aOR 1.24, IC 95%-1.13-1.37, p<0.001), número de dosis de bicarbonato de sodio (aOR 1.81, IC 95%-0.6-2.7, p<0.001), y administración de

líquidos (aOR 1.06, IC 95%-1.03-1.09, $p < 0.001$), todos con valores $p < 0.001$. De los resultados los autores concluyeron que existen factores modificables en el paro cardíaco intrahospitalario asociados con la supervivencia: menos dosis de epinefrina, duración de la RCP < 14 minutos, bolos de líquidos < 10 ml/kg, evento incitante de paro debido a bradicardia o hipoxia por insuficiencia respiratoria, nivel de lactato sérico post-arresto < 8 mg/dl y menos dosis de bicarbonato de sodio. Se destaca la importancia de la individualización del tratamiento durante la RCP y sugiere que ajustar la frecuencia de la epinefrina, junto con otros factores, podría mejorar la supervivencia.

- **c) Discusión:**

Los resultados de estos estudios muestran que la administración de epinefrina durante el paro cardíaco pediátrico intrahospitalario sigue siendo un área de debate y exploración. Si bien las guías actuales ofrecen una base sólida, la evidencia sugiere que personalizar los intervalos de dosificación y considerar otros factores puede optimizar los resultados. La práctica clínica debe mantenerse flexible y adaptarse a nuevos hallazgos para mejorar la supervivencia y la calidad de vida post paro cardíaco en pacientes pediátricos.

- **d) Importancia de los resultados:**

Dada la inconsistencia de los datos en los estudios observacionales, será necesario diseñar e implementar ensayos clínicos que serán extremadamente difíciles no solo por la complicada situación clínica, sino también por la gran cantidad de variables aparte del EAI que podrían afectar los resultados. Un ensayo tendría que determinar si se debe mantener o superar las pautas, si se deben usar EAI fijos o variables, cuándo administrar la primera dosis y qué dosis total se debe usar. Además, la etiología del paro, la duración del paro, la calidad de la RCP, la condición basal del paciente y la preparación del equipo pueden modificar el resultado y la respuesta al tratamiento. En los estudios observacionales analizados, quizás se encuentren sentadas las bases para estos ensayos clínicos.

- **e) Nivel de evidencia:**

El nivel de evidencia según la clasificación GRADE es baja debido a que se trata de un estudio observacional, por lo que es necesario realizar estudios diseñados específicamente para la pregunta planteada.

Respuesta a la Pregunta

- **Conclusión principal:** “En pacientes pediátricos con paro cardíaco intrahospitalario que recibieron al menos dos dosis de epinefrina, los intervalos de dosificación menores a 3 minutos no se asociaron con una mejor supervivencia ni con un resultado neurológico favorable, pero sí con una recuperación de la circulación espontánea sostenida y una duración más corta de la RCP.

Bibliografía:

- 1- Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, Chan M, Duff JP, Joyner BL Jr, Lasa JJ, Lavonas EJ, Levy A, Mahgoub M, Meckler GD, Roberts KE, Sutton RM, Schexnayder SM; Pediatric Basic and Advanced Life Support Collaborators. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16_suppl_2):S469-S523. doi: 10.1161/CIR.0000000000000901. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33081526.
- 2- Andersen LW, Berg KM, Saindon BZ, et al. Time to Epinephrine and Survival After Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*. 2015;314(8):802–810. doi:10.1001/jama.2015.9678
- 3- Kienzle MF, Morgan RW, Faerber JA, Graham K, Katcoff H, Landis WP, et al. The effect of epinephrine dosing intervals on outcomes from pediatric in-hospital cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:977–985.
- 4-Hoyme DB, Patel SS, Samson RA, Raymond TT, Nadkarni VM, Gaies MG, et al.; American Heart Association Get With the Guidelines–Resuscitation Investigators. Epinephrine dosing interval and survival outcomes during pediatric in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;117:18–23
- 5- Dacheppally R, Almasri M, Liu W, Hamzah M (2023) Factors Influencing Survival to Hospital Discharge in Children Following In-Hospital Cardiopulmonary Arrest. *Arch Pediatr* 8: 291. DOI: 10.29011/2575-825X.100291