

¿Están justificadas las dosis elevadas de adrenalina en la parada cardiorrespiratoria en niños?

A. Rodríguez Núñez^a, C. García^b, J. López-Herce Cid^a
y Grupo de Estudio de la Parada Cardiorrespiratoria en Pediatría

^aServicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. ^bUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Objetivo

Estudiar si las dosis elevadas de adrenalina por vía intravenosa o intraósea consiguen mayor supervivencia que las dosis convencionales en niños con parada cardiorrespiratoria (PCR).

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico durante 18 meses, en el que se recogieron, siguiendo las recomendaciones internacionales (estilo Utstein), los datos de reanimación cardiopulmonar en 283 niños. En un análisis secundario se analizó la supervivencia de 92 niños a los que se administró adrenalina por vía intravenosa o intraósea.

Resultados

En 12 pacientes se administraron una o más dosis convencionales de adrenalina (0,01 mg/kg) y en 80 casos se administró una primera dosis convencional, seguida de una o más dosis altas (0,1 mg/kg). La edad y el peso de los niños que recibieron dosis convencional era mayor que los que recibieron dosis altas ($97,1 \pm 70,5$ meses frente a $29,9 \pm 36,9$ meses, $p = 0,03$, y $24,7 \pm 20,8$ kg frente a $11,9 \pm 8,9$ kg, $p = 0,037$, respectivamente). El número de dosis recibidas por el grupo de dosis convencional fue menor que en el grupo de dosis alta (4 ± 4 dosis frente a $5,4 \pm 3,4$ dosis, $p = 0,01$). No se observaron diferencias significativas en relación al lugar y tipo de parada, el ritmo electrocardiográfico inicial, la recuperación de la circulación espontánea, el tiempo total de reanimación, el estado neurológico al final de la parada y la supervivencia al alta del hospital y después de un año.

Conclusión

Aunque el presente estudio tiene limitaciones importantes, los resultados sugieren que las dosis elevadas de adrenalina no mejoran la supervivencia de la PCR en niños.

Palabras clave:

Adrenalina. Reanimación cardiopulmonar. Parada cardiorrespiratoria. Pediatría. Niños.

IS HIGH-DOSE EPINEPHRINE JUSTIFIED IN CARDIORESPIRATORY ARREST IN CHILDREN?

Objective

To evaluate the impact on survival of intravenous or intraosseous high-dose epinephrine compared with standard doses in children with cardiorespiratory arrest.

Material and methods

We performed a multicenter, prospective study. Cardiopulmonary resuscitation data from 283 children was collected following international guidelines (Utstein style) over 18 months. In a secondary analysis we studied survival in 92 children who were treated with intravenous or intraosseous epinephrine.

Results

One or more conventional doses of epinephrine (0.01 mg/kg) were administered in 12 patients and a first conventional dose followed by one or more high doses (0.1 mg/kg) were administered in 80 patients. The age and weight of children in the conventional-dose group were higher than those in the high-dose group (97.1 ± 70.5 months vs 29.9 ± 36.9 months, $p = 0.03$ and 24.7 ± 20.8 kg vs 11.9 ± 8.9 kg, $p = 0.037$, respectively). The number of doses administered in the conventional-dose group was lower than that in the high-dose group (4 ± 4 vs 5.4 ± 3.4 , $p = 0.01$). No significant differences were observed between the two groups in type of arrest, site of arrest, initial electrocardiographic rhythm, response to resuscitation attempts with return of spontaneous circulation, total re-

Correspondencia: Dr. A. Rodríguez Núñez.
Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas.
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.
La Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico: Antonio.Rodriguez.Nunez@sergas.es

Recibido en octubre de 2004.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2004.

suscitation time, neurological status at the end of the episode and survival to hospital discharge and at 1-year of follow-up.

Conclusion

Although the present study has considerable limitations, the results suggest that high doses of epinephrine do not improve survival in cardiorespiratory arrest in children.

Key words:

Adrenaline. Cardiopulmonary resuscitation. Cardiopulmonary arrest. Pediatrics. Children.

INTRODUCCIÓN

La parada cardiorrespiratoria (PCR) en la infancia es una situación clínica con muy mal pronóstico tanto fuera como dentro del hospital¹⁻⁵. Aunque los resultados de un reciente estudio prospectivo y multicéntrico llevado a cabo en España permiten ser un poco más optimistas en cuanto a la supervivencia y el pronóstico neurológico a largo plazo^{6,7}, es necesario reforzar los eslabones de la cadena de supervivencia para mejorar el pronóstico de los niños que sufren una PCR^{1,5,6}.

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo internacional para tratar de consensuar las recomendaciones de tratamiento de la PCR^{8,9}. Dichas recomendaciones han intentado basarse en evidencias experimentales y clínicas, siguiendo un proceso de análisis sistemático¹⁰. Sin embargo, en muchos casos no existen suficientes evidencias y las recomendaciones dejan a la consideración del médico la administración de un tratamiento u otro⁸⁻¹⁰. Un ejemplo de tratamiento no claramente establecido es la segunda y posteriores dosis de adrenalina en niños fuera del período neonatal inmediato. En las recomendaciones actuales se aceptan dos opciones, o bien repetir la dosis inicial de 0,01 mg/kg o bien utilizar "megadosis" de 0,1 mg/kg^{8,9}.

El propósito de este trabajo es comparar la eficacia de las dosis elevadas y las dosis convencionales de adrenalina en niños con PCR.

MATERIAL Y MÉTODOS

El Grupo Español de Estudio de la Parada Cardiorrespiratoria en Pediatría, realizó un estudio prospectivo multicéntrico de 18 meses de duración, siguiendo el estilo Utstein¹¹, con el objetivo principal de conocer las características y el pronóstico a largo plazo de las PCR en niños en nuestro país^{6,7,12}. Dicho estudio incluyó 311 episodios en 283 pacientes, con edades comprendidas entre 7 días y 17 años.

En el presente estudio se analizaron los 102 niños en los que se recogieron las dosis de adrenalina recibidas por vía intravenosa u intraósea durante la reanimación cardiopulmonar. En 12 casos se administró en una o más ocasiones dosis de 0,01 mg/kg de adrenalina (grupo de dosis baja). En 80 casos se administró primero una dosis

de 0,01 mg/kg y después una o más dosis de 0,1 mg/kg (grupo de dosis alta). Los 10 casos restantes recibieron otras dosis diferentes de adrenalina y fueron excluidos del análisis. La elección de la pauta de tratamiento en cada caso fue realizada por el equipo médico que atendió al paciente según su criterio clínico. Dicho personal desconocía la posibilidad de que se llevara a cabo el presente análisis. Los grupos de dosis baja y dosis alta fueron comparados *a posteriori* para estudiar si la administración de dosis elevadas de adrenalina tiene alguna repercusión sobre los resultados de la reanimación y su pronóstico.

El análisis estadístico se realizó mediante la versión 9 del programa estadístico SPSS®.

RESULTADOS

La media de la edad y el peso fueron mayores en el grupo de niños que fueron tratados con dosis convencionales de adrenalina que el en grupo de dosis elevada (97,1 ± 70,5 meses frente a 29,9 ± 36,9 meses, $p = 0,03$, y 24,7 ± 20,8 kg frente a 11,9 ± 8,9 kg, $p = 0,037$, respectivamente) (tabla 1). El número de dosis recibidas por el grupo de dosis convencional fue menor que en el grupo de dosis elevada (4 ± 4 dosis frente a 5,4 ± 3,4; $p = 0,01$) (tabla 1).

Al comparar ambos grupos no se observaron diferencias significativas en relación con el tipo de PCR, el lugar en que se produjo el episodio, el ritmo electrocardiográfico inicial, la respuesta a las maniobras de reanimación con recuperación de la circulación espontánea, la supervivencia del episodio, el tiempo total de reanimación, el estado neurológico al final de la PCR y la supervivencia al alta del hospital y después de un año de seguimiento (tabla 1).

DISCUSIÓN

La adrenalina es el fármaco esencial en la reanimación cardiopulmonar en el niño^{8,9}. A pesar de ello, no hay estudios que hayan definido claramente cuál es la dosis más efectiva. En el momento actual existe un consenso de expertos con respecto a cual debe ser la dosis inicial de adrenalina que se debe administrar por vía intravenosa o intraósea (0,01 mg/kg). Sin embargo, no existe acuerdo sobre las dosis siguientes en caso de que fueran necesarias. Debido a que los estudios disponibles en niños no han aportado resultados concluyentes, se acepta tanto la posibilidad de repetir la dosis inicial de 0,01 mg/kg como administrar "megadosis" de 0,1 mg/kg, hasta un máximo de 5 mg/dosis^{8,9}. El Grupo Español de reanimación cardiopulmonar pediátrica y neonatal, teniendo en cuenta el mal pronóstico de la parada cardíaca en la infancia, recomienda la administración de 0,1 mg/kg en la segunda y siguientes dosis de adrenalina por vía intravenosa o intraósea, aunque se permite como opción mantener la dosis inicial⁸.

Los estudios comparativos realizados en adultos no han demostrado ninguna ventaja de las dosis altas de adrena-

lina con respecto a las dosis convencionales, e incluso se ha sugerido que podrían tener mayor incidencia de efectos secundarios en los pacientes que recuperan la circulación espontánea^{13,14}. En niños, algunos estudios sobre pocos casos clínicos habían sugerido que las dosis altas de adrenalina conseguían una mayor recuperación de la circulación espontánea¹⁵, pero no existían estudios prospectivos comparativos. Muy recientemente, Perondi et al¹⁶ han publicado el primer estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, realizado en 68 niños que sufrieron una parada cardíaca intrahospitalaria en un solo centro; este grupo observó que las dosis elevadas de adrenalina no logran mayor supervivencia que las dosis convencionales y que incluso podrían ser perjudiciales¹⁶. Sin embargo, este estudio incluye un número pequeño de pacientes, todos ellos con parada intrahospitalaria, por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a los niños con PCR extrahospitalarias en los que el intervalo entre la parada y el inicio de la reanimación cardiopulmonar suele ser significativamente más prolongado.

Nuestros resultados concuerdan con los referidos por Perondi et al¹⁶ y sugieren que las dosis elevadas de adrenalina no consiguen una mayor supervivencia que las dosis convencionales. Sin embargo, nuestros datos son poco concluyentes, ya que observamos una mayor recuperación de la circulación espontánea y supervivencia inicial en los niños que recibieron dosis bajas de adrenalina, mientras que, por el contrario, la supervivencia a largo plazo fue mayor en los que recibieron dosis altas (sin existir diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos). Además, nuestro estudio, aunque se realizó de modo prospectivo y multicéntrico siguiendo el estilo Utstein¹¹, tiene limitaciones importantes que es necesario tener en cuenta al valorar los resultados. El estudio no fue inicialmente diseñado para comparar diferentes dosis de adrenalina, sino que es un análisis secundario de una parte de la muestra estudiada, por lo que no se pueden descartar sesgos muestrales. Además, dado que las recomendaciones vigentes en España favorecen el uso de dosis elevadas de adrenalina, el número de pacientes en dicho grupo fue muy superior al del grupo de dosis convencionales. Por ello, el número de pacientes en el grupo de dosis convencionales de adrenalina es bajo, lo que limita la comparación estadística.

Por otra parte, la edad y el peso fueron diferentes en ambos grupos, aunque creemos que dichos factores no han influido de manera significativa en los resultados, ya que en los estudios previos se demostró que la supervivencia no tenía relación ni con la edad ni con el peso del paciente^{6,7}. Otro factor que podría influir en los resultados es la dosis total de adrenalina, debido a que el número de dosis recibidas por el grupo de dosis convencional de adrenalina fue menor que en el grupo de dosis alta (4 ± 4 frente a $5,4 \pm 3,4$; $p = 0,01$). En el análisis de la serie global se demostró que cuando es preciso adminis-

TABLA 1. Comparación de las características y resultados de la parada cardiorrespiratoria y reanimación cardiopulmonar entre los grupos de dosis convencional y dosis alta de adrenalina

Grupo	Dosis altas	Dosis bajas	p
Número de pacientes	80	12	
Edad (meses)	29,9 ± 36,9	97,1 ± 70,5	0,03
Peso (kg)	11,8 ± 8,9	24,7 ± 20,8	0,037
Número de dosis de adrenalina	5,4 ± 3,4	4 ± 4	0,01
Tipo de parada (%)			
Inicialmente respiratoria	4 (5)	1 (8,3)	0,6
Inicialmente cardiorrespiratoria	76 (95)	11 (92,7)	
Lugar de la parada (%)			0,069
Domicilio	4 (5)	0	
Vía pública	11 (13,7)	4 (33)	
Urgencias	10 (12,5)	1 (8,3)	
UCIP	52 (65)	6 (50)	
Otro lugar del hospital	3 (3,7)	1 (8,3)	
Ritmo electrocardiográfico (%)			0,88
Asistolia	35 (44,3)	6 (54,5)	
Bradicardia sinusal	16 (20,2)	3 (27,7)	
Bradicardia ventricular	5 (6,3)		
Actividad eléctrica sin pulso	12 (15,2)	1 (9)	
Fibrilación ventricular	6 (7,5)	1 (9)	
Taquicardia ventricular	1 (0,9)	1 (9)	
Bloqueo AV completo	1 (0,9)	0	
Otros	3 (3,8)	0	
Tiempo total de reanimación (min) (%)		0,3	
0-4	4 (5)	3 (25)	
5-9	4 (5)	2 (16,6)	
10-19	16 (20)	3 (25)	
20-29	4 (5)	1 (8,3)	
30-60	37 (46,2)	1 (8,3)	
> 60	14 (17,5)	2 (16,6)	
Desconocido	1 (1,2)	0	
Estado neurológico al final de la RCP (%)	37	8	0,32
Alerta	2 (5)	1 (12,5)	
Responde a estímulos	4 (10)	1 (12,5)	
No responde	11 (30)	0	
Sedado	20 (55)	6 (75)	
Resultado de la RCP (%)			
Recuperación de la circulación espontánea	49 (61,2)	9 (75)	0,44
Supervivencia del episodio	37 (46,2)	8 (66,6)	0,21
Supervivencia al alta del hospital	12 (13,8)	0	0,3
Supervivencia al año	11 (13,7)	0	0,3

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; AV: auriculoventricular; RCP: reanimación cardiopulmonar.

trar tres o más dosis de adrenalina en la reanimación cardiopulmonar pediátrica, el pronóstico es muy malo⁶, pero otros factores como el tiempo de parada previa al inicio de la reanimación también podrían haber influido en la necesidad de mayor número de dosis de adrenalina. A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio supone uno de los pocos análisis comparativos en niños sobre la eficacia de las diferentes dosis de adrenalina en la PCR en niños.

El estudio de Perondi et al¹⁶ y nuestros propios resultados sugieren que la administración de dosis elevadas de

adrenalina (0,1 mg/kg) por vía intravenosa o intraósea no mejora la supervivencia de los niños con PCR en comparación con las dosis habituales (0,01 mg/kg). Sin embargo, en la actualidad no existen suficientes datos para apoyar definitivamente las dosis convencionales o altas de adrenalina en la PCR en niños. Para poder realizar una recomendación con nivel de evidencia suficiente es necesario llevar a cabo nuevos estudios, amplios, comparativos aleatorizados y multicéntricos que comparen diferentes dosis de adrenalina en niños con paradas cardíacas extrahospitalarias e intrahospitalarias.

Grupo de Trabajo de Estudio de la Parada Cardiorrespiratoria en Pediatría

J. López-Herce, C. García, A. Carrillo (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); P. Domínguez (Hospital Valle de Hebrón, Barcelona); M.A. García (Hospital Niño Jesús, Madrid); C. Calvo (Hospital Materno-Infantil, Málaga); M.A. Delgado (Hospital Infantil La Paz, Madrid); A. Rodríguez-Núñez (Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela); J.A. Alonso (Hospital Virgen de la Salud, Toledo); J. Melendo (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); C. Rey (Hospital Central de Asturias, Oviedo); T. Hermana (Hospital de Cruces, Baracaldo); J. Cano (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); F. Romero (Servicio de Urgencias 061, Jaén); S. Pantoja (Hospital Puerta del Mar, Cádiz); C. Luceña (061 de Almería); P. Playa (Hospital de Palamós, Girona); A. Concheiro (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona); A. Díaz (Hospital de Tarrasa, Barcelona); R. Martino (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); M.V. Esteban (Hospital Princesa de España, Jaén); N. de Lucas (SAMUR, Madrid); E. Ocete (Hospital Clínico de Granada); J.I. Muñoz (Hospital Reina Sofía, Córdoba); M.A. Rodríguez (Hospital Comarcal da Barbanza, La Coruña); S. Simó (Servicio de Urgencias 061, Barcelona); E. Solé (Hospital Arnau de Villanova, Lérida); E. Jiménez (Hospital del Mar, Barcelona); R. Álvarez (Hospital de Jarrío, Asturias); V. Canduela (Hospital de Laredo, Cantabria); A. Fernández (Hospital San Agustín, Linares); A. Sánchez-Galindo (Hospital Juan Canalejo, La Coruña); R. Closa (Hospital Juan XXIII, Barcelona); P. Villalobos (Hospital de Figueras, Girona); O. Urraca (Hospital Nens, Barcelona); F. Pérez (Hospital Josep Trueta, Girona); A. Torres (Hospital San Juan de Dios, Úbeda); M. Labay (Hospital Obispo Polanco, Teruel); M.L. Masiques (Hospital de Mollet, Barcelona); F. Aborto (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); N. Palomino (Hospital Ciudad de Jaén, Jaén); M. Miquel (Hospital San Celoni, Barcelona); A. Gómez Calzado (Hospital Virgen Macarena, Sevilla). Estudio estadístico: José M. Bellón y María La Calle (Hospital Gregorio Marañón, Madrid).

BIBLIOGRAFÍA

1. Young KO, Seidel JS. Pediatric cardiopulmonary resuscitation: A collective review. *Ann Emerg Med* 1999;33:195-205.
2. 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.
3. Schindler MB, Bohn D, Cox PN, McCrindle BW, Jarvis A, Edmonds J, et al. Outcome of out-of-hospital cardiac or respiratory arrest in children. *N Engl J Med* 1996;335:1473-9.
4. 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.
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. López-Herce J, García C, Domínguez P, Carrillo A, Rodríguez-Núñez A, Calvo C, et al. The Spanish Study Group of Cardiopulmonary Arrest in Children. Characteristics and outcome of cardiorespiratory arrest in children. *Resuscitation* 2004; 63:311-20.
7. López-Herce J, García C, Rodríguez-Núñez A, Domínguez P, Carrillo A, Calvo C, and the Spanish Study Group of Cardiopulmonary arrest in children. Long-term outcome of pediatric cardiorespiratory arrest in Spain. *Resuscitation* 2004. En prensa.
8. Carrillo A, Delgado MA, López-Herce J y Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal. Recomendaciones de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal (III). Reanimación cardiopulmonar avanzada en pediatría. *An Esp Pediatr* 1999;51:551-64.
9. International Liaison Committee on Resuscitation (LCOR). Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10: Pediatric Advanced Life Support. *Resuscitation* 2000;46:343-99.
10. Rodríguez Núñez A. Las recomendaciones internacionales de reanimación cardiopulmonar pediátrica y neonatal del año 2000. En: Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal. Manual de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada Pediátrica y Neonatal. Madrid: Publimed, 2001; p. 25-8.
11. 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. *Resuscitation* 1995;30:95-115.
12. López-Herce J, Domínguez P, y Grupo Español de Reanimación cardiopulmonar pediátrica y neonatal. Estudio epidemiológico sobre la parada cardiorrespiratoria en la infancia. *An Esp Pediatr* 1998;48:332-3.
13. Vandycke C, Martens P. High dose versus standard dose epinephrine in cardiac arrest - a meta-analysis. *Resuscitation* 2000; 45:161-6.
14. Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, Pham E, Dubien PY, De-weerd C, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. European Epinephrine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1595-601.
15. Goetting MG, Paradis NA. High dose epinephrine in refractory pediatric cardiac arrest. *Crit Care Med* 1989;17:1258-62.
16. Perondi MB, Reis A, Paiva EF, Nadkarni V, Berg R. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;350:1722-30.