

# Adrenalina en la parada cardiaca: revisión sistemática y meta- análisis

---

Adrenaline on cardiac arrest: systematic  
review and meta-analysis

**Autor:** Ignacio Morales Cané

**Tutor:** Profa. Dra. M<sup>a</sup> Aurora Rodríguez Borrego

**MÁSTER oficial en Metodología de la Investigación en Ciencias  
de la Salud**

Curso 2014-15



## **Abreviaturas**

**AESP:** actividad eléctrica sin pulso

**AHA:** American Heart Association

**CPC:** Cerebral Performance Category

**ECA:** ensayo clínico aleatorizado

**ERC:** European Resuscitation Council

**FV:** fibrilación ventricular

**IC:** intervalo de confianza

**ILCOR:** International Liaison Committee On Resuscitation

**mg:** miligramo

**min:** minuto

**OR:** odds ratio

**PCR:** parada cardiorrespiratoria

**RCP:** reanimación cardiopulmonar

**RCT:** randomized clinical trial

**ROSC:** return of spontaneous circulation

**RR:** riesgo relativo

**TV:** taquicardia ventricular

**UI:** unidades internacionales

**vs.:** versus

## Resumen

*Introducción.* La adrenalina es una droga vasoactiva utilizada en el tratamiento de la parada cardíaca. Las guías de recomendación de reanimación cardiopulmonar establecen que se debe administrar 1mg de adrenalina cada 3-5 minutos. Nosotros hemos realizado esta revisión sistemática y meta-análisis con el objetivo de evaluar la efectividad de la adrenalina en la parada cardíaca y su efecto en la supervivencia y en el estado neurológico.

*Material y métodos.* Revisión sistemática en *Medline*, *Embase* y *Cochrane* desde enero de 2005 hasta 28 de febrero de 2015 de ensayos clínicos y estudios observacionales. Meta-análisis utilizando un modelo de efectos aleatorios. *Outcome* primario: supervivencia al alta/30 días. *Outcomes* secundarios: supervivencia al alta/30 días con estado neurológico favorable, supervivencia al año, supervivencia al año con estado neurológico favorable y retorno de circulación espontánea.

*Resultados.* Cumplieron criterios de inclusión y control de calidad 9 ensayos clínicos aleatorizados y 17 estudios observacionales. Se observó aumento en las tasas de retorno de circulación espontánea con la administración de adrenalina (OR 2.02; 95% IC 1.49-2.75;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 95\%$ ) frente a la no administración de adrenalina. El meta-análisis mostró un aumento de la supervivencia al alta/30 días en la administración de adrenalina (OR 1.23; 95% IC 1.05-1.44;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 83\%$ ). Estratificado por FV/TV y AESP se mostró un aumento de la supervivencia en AESP/asistolia (OR 1.52; 95% IC 1.29-1.78;  $p = 0.11$ ;  $I^2 = 42\%$ ). También se observó un incremento en la supervivencia al alta/30 días en la administración de adrenalina antes de 10 minutos frente a la administración tardía (OR 2.03; 95% IC 1.77-2.32;  $p = 0.45$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Cuando las dosis de adrenalina eran altas (mayores a 5,5 mg), se incrementó la mortalidad hospitalaria (OR 2.82; 95% IC 1.64-4.85) y el estado neurológico desfavorable (OR 2.95; 95% IC 1.67-5.22).

*Conclusiones.* La administración de adrenalina parece incrementar la tasa de retorno de circulación espontánea pero no se ha encontrado un efecto positivo en las tasas de supervivencia ni en las tasas de pacientes con estado neurológico favorable, en comparación con otras terapias o la no administración de adrenalina.

## **Abstract**

*Introduction.* Adrenaline is a vasoactive drug used in the treatment of cardiac arrest. Recommendation guidelines state that CPR should be administered 1 mg of adrenaline each 3-5 minutes. The evidence for adrenaline in cardiac arrest resuscitation is inconclusive. We systematically reviewed the efficacy of epinephrine for survival and good neurological *outcome* for adult cardiac arrest.

*Material and Methods.* Systematic review in MEDLINE, EMBASE, Cochrane from January 2005 to February 2015 of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies. Meta-analyses were performed using random effects modeling, the primary outcome was survival to discharge/30 days and the secondary outcome survival to discharge/30 days with good neurological outcome, survival to year, survival to year with good neurological outcome and return of circulation spontaneous (ROSC).

*Results.* 9 RCTs and 17 observational studies met inclusion criteria and quality control. It observed improve in the rates of return of spontaneous circulation with the administration of adrenaline. We observed improve of survival to discharge/30 days in administration of adrenaline group to non-adrenaline group adrenaline (OR 1.23; 95% IC 1.05-1.44;  $p < 0.001$ ). Stratified by VF/VT and PEA it showed improve of survival in PEA/asystole (OR 1.52; 95% CI 1.29-1.78;  $p = 0.11$ ). Also we observed an increase in survival to discharge/ 30 days in the administration of adrenaline before ten minutes, versus late administration (OR 2.03; 95% IC 1.77-2.32;  $p = 0.45$ ). When doses of adrenaline were high (greater than 5 mg), increased mortality in-hospital (OR 2.82; 95% IC 1.64-4.85), and unfavorable neurological outcome (OR 2.95; 95% IC 1.67-5.22).

*Conclusions.* The administration of adrenaline improves rates of ROSC but we find improves on good neurological outcome and survival to year, compared to other therapies or not administration of adrenaline.

## 1. Introducción

La parada cardiorrespiratoria es la interrupción brusca, inesperada y potencialmente reversible de respiración y circulación espontáneas, en una situación previa que no hacía esperar un desenlace mortal en ese momento<sup>(1)</sup>.

Esto supone un gran problema a nivel mundial pues la incidencia se estima en torno a 55 paradas cardíacas extrahospitalarias en adultos por cada 100000 personas, de donde solo el 7% sobreviven<sup>(2)</sup>.

En cuanto a las paradas cardiorrespiratorias dentro del hospital no hay demasiado escrito en la literatura, pero se estima que la incidencia podría estar entre 1 y 5 casos por cada 1000 ingresos anuales, donde la supervivencia varía entre el 10% y el 42%<sup>(3)</sup>.

Para tratar la parada cardiorrespiratoria se siguen protocolos establecidos cada cinco años, a raíz de una serie de revisiones realizadas por el ILCOR (International Liaison Committee On Resuscitation), organismo formado por varias asociaciones entre las que destaca la AHA (American Heart Association) y la ERC (European Resuscitation Council) quienes publican las guías a seguir durante los cinco años siguientes a su elaboración.

Tanto las recomendaciones de AHA como de ERC de los años 2005 y 2010 señalan que se necesitan ensayos clínicos controlados en los que se estudie el uso de vasopresores frente a placebo; la evidencia existente recomienda el uso de la adrenalina en la parada cardíaca como recomendación clase IIb, es decir, debe ser considerada puesto que los beneficios pueden superar a los riesgos. Es por ello que ambas entidades recomiendan el uso de 1 mg de adrenalina cada 3-5 min. No obstante AHA indica que 40UI de vasopresina puede sustituir la primera o segunda dosis de adrenalina<sup>(4-9)</sup>.

La adrenalina es una de las tres catecolaminas naturales, junto con la noradrenalina y la dopamina, que tiene una potente acción estimulante de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  repartidos en el organismo.

En el corazón aumenta la velocidad de conducción, la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción (efecto cronotrope e inotrope positivo) por tanto incrementa el volumen minuto y la presión arterial sistólica y simultáneamente el consumo de oxígeno del miocardio. A dosis altas da lugar a extrasístoles y arritmias cardíacas y también se produce una elevación de la presión arterial, sobre todo de la diastólica, facilita el retorno venoso y la repleción ventricular durante la diástole por estimulación  $\alpha$  y  $\beta$ , siendo esta segunda muy intensa aumentando la resistencia periférica total, lo que provoca un aumento de la tensión diferencial y taquicardia. Si la hipertensión es marcada puede generar bradicardia refleja.

La activación excesiva y prolongada del miocardio es peligrosa por el aumento inadecuado del consumo de oxígeno y por las micro lesiones que pueden aparecer en los vasos y en las miofibrillas<sup>(10)</sup>.

En base a esto nos surge la cuestión sobre el efecto de la adrenalina en la supervivencia de los pacientes que sufren parada cardíaca y el estado neurológico de los supervivientes a estos eventos cardíacos.

## **2. Objetivos**

### *2.1. Objetivo general*

Conocer la producción científica en relación a la efectividad de la adrenalina en la parada cardíaca en adultos, frente a vasopresina, combinación de vasopresina y metilprednisolona y combinación de adrenalina y vasopresina.

### *2.2. Objetivos específicos*

Analizar la efectividad de la adrenalina en parada cardíaca adulta frente a diferentes dosis de adrenalina, vasopresina y combinación de vasopresina con adrenalina y metilprednisolona.

Analizar el efecto de la adrenalina en la supervivencia al alta/30 días y en el estado neurológico favorable.

Analizar el efecto de la adrenalina en la supervivencia al año y en el estado neurológico favorable.

Analizar el efecto de la adrenalina en el retorno de la circulación espontánea.

## **3. Material y método**

### *3.1. Diseño de estudio*

Revisión sistemática y meta-análisis.

### *3.2. Ámbito de estudio*

Bases de datos (*Medline, Embase y Cochrane*).

### *3.3. Objeto de estudio*

Artículos científicos con diseño de ensayo clínico aleatorizado, estudio cuasi experimental y estudio observacional.

### 3.4. Periodo de estudio

La recogida de datos se ha realizado de los artículos publicados entre enero de 2005 y febrero de 2015.

### 3.5. Estrategia de búsqueda

Búsqueda en Medline (a través de la interfaz de Pubmed), Embase y Cochrane entre las fechas 01/01/2005 y 28/02/2015, utilizando términos libres y términos MESH: “Heart arrest”, “Out-of-Hospital cardiac arrest”, “Death, Sudden, Cardiac”, “Ventricular fibrillation”, “pulseless electrical activity” combinados con el operador booleano “AND” con los siguientes términos: “epinephrine”, “adrenaline”(Tabla 1).

<b>Tabla 1. Estrategia de búsqueda.</b>
#1 Heart arrest
#2 Out-of-Hospital cardiac arrest
#3 Death, Sudden, Cardiac
#4 Ventricular fibrillation
#5 pulseless electrical activity
#6 epinephrine
#7 adrenaline
#8 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND (#6 OR #7)

### 3.6. Criterios de inclusión

Estudios experimentales, cuasi experimentales u observacionales comprendidos entre las fechas 01/09/2005 y 28/02/2015, que traten sobre adultos en situación de parada cardiorrespiratoria en los que se utilice adrenalina y se obtengan resultados de supervivencia al alta o 30 días, supervivencia al año y estado neurológico.

### 3.7. Outcomes

El *outcome* principal fue la supervivencia al alta o 30 días. Los *outcomes* secundarios fueron la supervivencia al alta o 30 días con estado neurológico favorable, supervivencia al año, supervivencia al año con estado neurológico favorable y retorno de circulación espontanea. Se consideró estado neurológico favorable una puntuación de 1 o 2 en la escala de Glasgow-Pittsburg “Cerebral Performance Category”<sup>(11, 12)</sup> (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Outcomes.</b>
Supervivencia al alta/30 días
Estado neurológico favorable (CPC 1-2) al alta/30 días
Supervivencia al año
Estado neurológico favorable (CPC 1-2) al año
Retorno de circulación espontánea

### 3.8. Instrumento de recogida de datos

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se registraron en un formulario estandarizado de recogida de datos que contiene los siguientes apartados: autor, año, título. Objetivo, hipótesis, tipo de estudio, aleatorización, ciego, país, duración del estudio, número de centros implicados en el estudio, criterios de inclusión y exclusión, población, lugar de la parada cardiaca (extrahospitalario o intrahospitalario), guías de resucitación usadas, *Outcomes*, intervenciones, aspectos demográficos de los pacientes y resultados de los principales *outcomes*.

### 3.9. Análisis estadístico, descriptivo y temático

Se utilizó el cuestionario STROBE para evaluar la calidad de los estudios observacionales y el cuestionario CONSORT para evaluar los ensayos clínicos<sup>(13, 14)</sup>.

Elegimos para agrupar los datos sobre resultados clínicos, a corto plazo y a largo plazo, que son más comunes en los estudios sobre paro cardiaco. Los *outcomes* se definieron de la siguiente manera: retorno de la circulación espontanea, como *outcome* a corto plazo; y a largo plazo la supervivencia al alta o 30 días según ocurriera antes (paciente sobrevive a  $\geq 30$  días después del evento o sale del centro sanitario vivo (es decir, sobrevive al alta hospitalaria), función neurológica favorable (paciente logra la supervivencia a largo plazo y tiene una puntuación en las categorías de rendimiento cerebral de Glasgow-Pittsburgh de 1, es decir, buen rendimiento cerebral, o 2, es decir, discapacidad cerebral moderada) (Tabla 2).

#### 3.9.1. Meta-análisis

Los datos fueron analizados usando el modelo de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel, para las comparaciones entre adrenalina vs no adrenalina y el modelo de efectos fijos para el resto de las comparaciones, ambos con un 95% de intervalo de confianza. La heterogeneidad estadística fue evaluada con el estadístico  $I^2$ . El corte de  $I^2 \leq 25\%$ ,  $I^2$  con 26–50% e  $I^2 > 50\%$  fueron usados para definir baja, moderada, y heterogeneidad estadísticamente significativa, respectivamente<sup>(15)</sup>. El sesgo de publicación fue evaluado usando funnel plots y el test de Egger. Los análisis fueron realizados usando el software Cochrane Review Manager (RevMan, versión 5.3.5)



### 3.9.2. Análisis de subgrupos

En las intervenciones y *outcomes* donde fue posible por contener datos estratificados por ritmo cardiaco inicial, se estratificó por ritmo inicial de parada cardiaca: ritmo desfibrilable (Fibrilación Ventricular y Taquicardia ventricular sin pulso) y ritmo no desfibrilable (Actividad Eléctrica Sin Pulso y asistolia).

## 4. Resultados

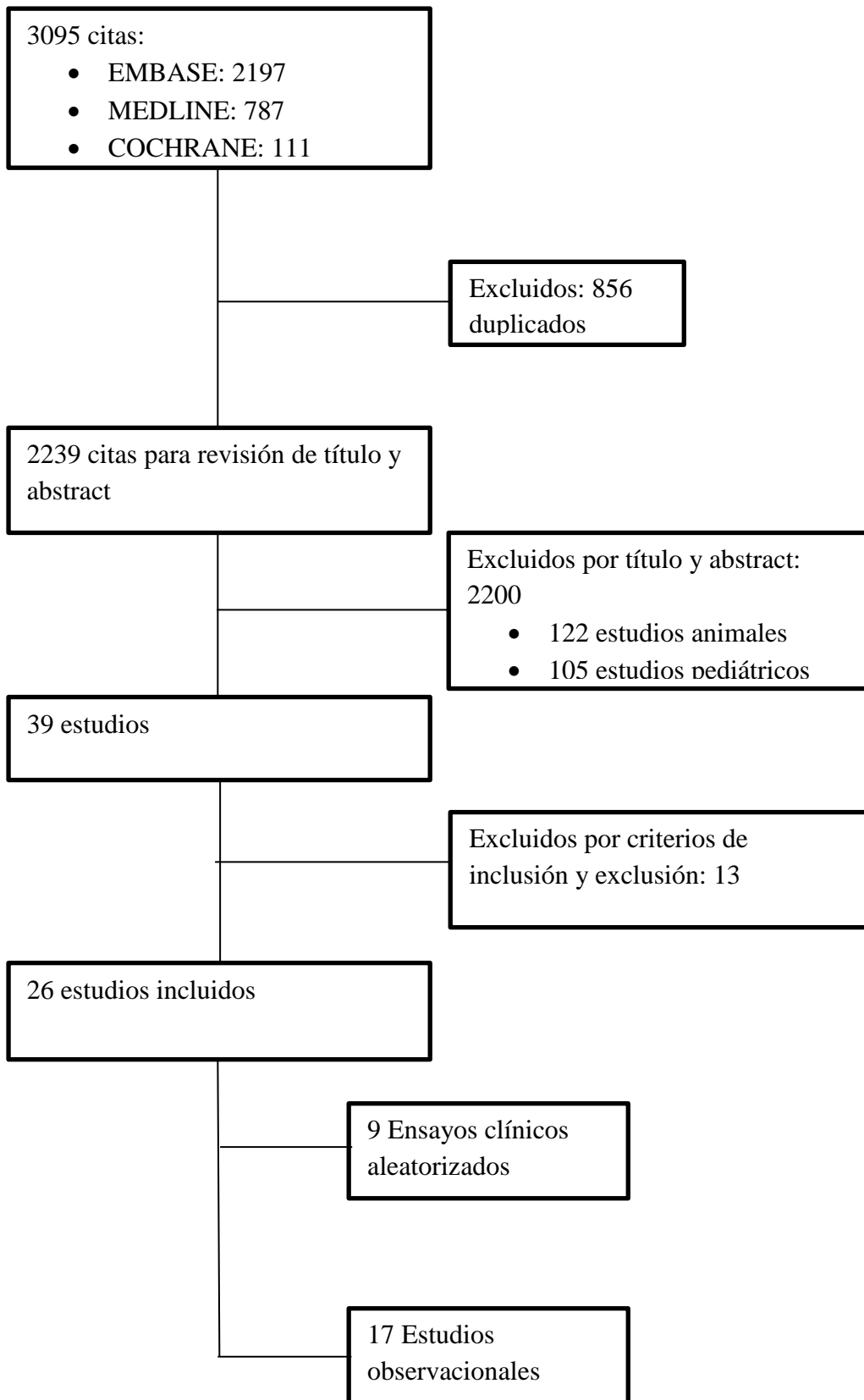
### 4.1. Características de los estudios incluidos

Se identificaron 2239 referencias después de eliminar las citas duplicadas. De estos fueron incluidos 9 ensayos clínicos aleatorizados y 17 estudios observacionales. Los detalles de la selección de los estudios se encuentran en la Fig. 1.

Estos estudios han sido clasificados de manera categórica en función de la intervención y comparador realizado como se muestra de manera resumida en la tabla 3. Las características de los estudios incluidos han sido resumidas en la tabla 4.

<b>Tabla 3. Resumen de las intervenciones</b>		
<b>Número de estudios</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador</b>
10 estudios observacionales y 2 ECAs <sup>(16-27)</sup>	Adrenalina	No adrenalina
4 ECAs y 2 estudios observacionales <sup>(28-32)</sup>	Vasopresina+adrenalina	Adrenalina
3 estudios observacionales <sup>(33-35)</sup>	Administración de adrenalina en <10min	Administración de adrenalina en >10 min
2 ECAs <sup>(36,37)</sup>	Adrenalina+vasopresina+metilprednisolona	Adrenalina
1 ECA <sup>(29)</sup>	Adrenalina+vasopresina+nitroglicerina	Adrenalina
2 ECAs <sup>(38,39)</sup>	Vasopresina	Adrenalina
1 estudio observacional <sup>(40)</sup>	<5 min/dosis de adrenalina	>5 min/dosis de adrenalina
1 estudio observacional <sup>(41)</sup>	Dosis menores a 5,5mg de adrenalina	Dosis mayores a 5,5mg de adrenalina

**Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios**



#### 4.2. Adrenalina vs. No adrenalina

10 estudios observacionales y 2 ensayos clínicos (n=655192, pacientes incluidos en los 12 estudios) compararon la administración de adrenalina con la no administración de adrenalina o placebo<sup>(16-27)</sup>. El meta-análisis mostró un aumento de la supervivencia al alta/30 días en la administración de adrenalina (OR 1.23; 95% IC 1.05-1.44;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 83\%$ ) (Fig.2). Estratificado por FV/TV y AESP se mostró un aumento de la supervivencia en AESP/asistolia (OR 1.52; 95% IC 1.29-1.78;  $p = 0.11$ ;  $I^2 = 42\%$ ) pero no se observaron diferencias significativas en FV/TV (OR 1.10; 95% IC 0.89-1.36;  $p = 0.01$ ;  $I^2 = 63\%$ ) (Fig.3).

En supervivencia al alta/30 días con estado neurológico favorable no se observaron diferencias significativas (OR 0.64; 95% IC 0.42-1.02;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 96\%$ ) (Fig.4). Tampoco se encontraron diferencias significativas estratificadas por FV/TV (OR 0.66; 95% IC 0.29-1.51;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 98\%$ ) y AESP/asistolia (OR 0.77; 95% IC 0.50-1.18;  $p = 0.001$ ;  $I^2 = 75\%$ ) (Fig.5).

En la supervivencia al año solo se encontraron datos en un estudio observacional<sup>(25)</sup>, donde la supervivencia se vio disminuida en la administración de adrenalina (OR 0.46; 95% IC 0.27-0.78;  $p = 0.004$ ).

Se observó aumento del retorno de circulación espontánea con la administración de adrenalina (OR 2.02; 95% IC 1.49-2.75;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 95\%$ ) (Fig.6). Cuando se estratifico por FV/TV no se encontraron diferencias significativas (OR 1.26; 95% IC 0.90-1.76;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 94\%$ ), mientras que en AESP/asistolia se mostró un incremento en el retorno de circulación espontánea con la administración de adrenalina (OR 2.10; 95% IC 1.17-3.77;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 99\%$ ) (Fig.7).

**Tabla 4 Características de los estudios incluidos.**

Estudio	Diseño	País	Participantes	Intervención	Comparador	Ámbito de intervención	Calidad
Arrich, 2012 <sup>(28)</sup>	Cohorte	Austria	Adultos en PCR Extrahosp. e Intrahosp.	Administración de adrenalina <2 mg	Administración de adrenalina >2mg	Extrahosp./Intrahosp.	Strobe 20/22
Callaway, 2006 <sup>(29)</sup>	ECA	EEUU	Adultos en PCR Extrahosp.	Adrenalina+vasopresina	Adrenalina+placebo	Extrahosp.	Consort 17/25
Donino, 2014 <sup>(30)</sup>	Cohorte	EEUU	Adultos en PCR hospitalaria con ritmo no desfibrilable	Adrenalina	Comparación de varios tiempos de administración	Intrahosp.	Strobe 20/22
Ducros, 2011 <sup>(31)</sup>	ECA	Francia	Adultos en PCR extrahosp. no traumática	Adrenalina+vasopresina Adrenalina+vasopresina +nitroglicerina	Adrenalina	Extrahosp.	Consort 23/25
Dumas, 2014 <sup>(16)</sup>	Cohorte	Francia	Adultos en PCR extrahosp. no traumática	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe 20/22
Goto, 2013 <sup>(17)</sup>	Cohorte	Japón	Adultos en PCR extrahosp.	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe 20/22
Grmec, 2006 <sup>(32)</sup>	Cohorte	Eslovenia	Adultos en PCR Extrahosp. que requiere desfibrilación	Adrenalina+vasopresina Vasopresina	Adrenalina	Extrahosp.	Strobe19/22
Gueugniaud, 2008 <sup>(33)</sup>	ECA	Francia	Adultos en PCR Extrahosp. que requiere vasopresor	Adrenalina+vasopresina	Adrenalina	Extrahosp.	Consort 22/25
Hagihara, 2012 <sup>(18)</sup>	Cohorte	Japón	Adultos en PCR Extrahosp. no presenciada por equipo de emergencias	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe 20/22
Hayashi, 2012 <sup>(19)</sup>	Cohorte	Japón	Adultos en PCR Extrahosp. no presenciada por equipo de emergencias, no traumática, con administración de adrenalina	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe 20/22
Jacobs, 2011 <sup>(20)</sup>	ECA	Australia	Adultos en PCR Extrahosp. con RCP iniciada por equipo de emergencias	Adrenalina	Placebo	Extrahosp.	Consort 21/25
Koscik, 2013 <sup>(34)</sup>	Cohorte	EEUU	Adultos con PCR Extrahosp. no traumática	Administración de adrenalina <10 minutos	Administración de adrenalina >10 minutos	Extrahosp.	Strobe 19/22
Machida, 2012 <sup>(21)</sup>	Cohorte	Japón	Adultos en PCR Extrahosp. atendidos por equipos de emergencias	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe19/22
Mally, 2007 <sup>(35)</sup>	Cohorte	Eslovenia	Adultos en PCR Extrahosp. atendidos por equipos de emergencias	Adrenalina+vasopresina	Adrenalina	Extrahosp.	Strobe 18/22
Mentzelopoulos, 2009 <sup>(36)</sup>	ECA	Grecia	Adultos en PCR hospitalaria refractaria	Adrenalina+vasopresina +metilprednisolona	Adrenalina+placebo	Intrahosp.	Consort 23/25

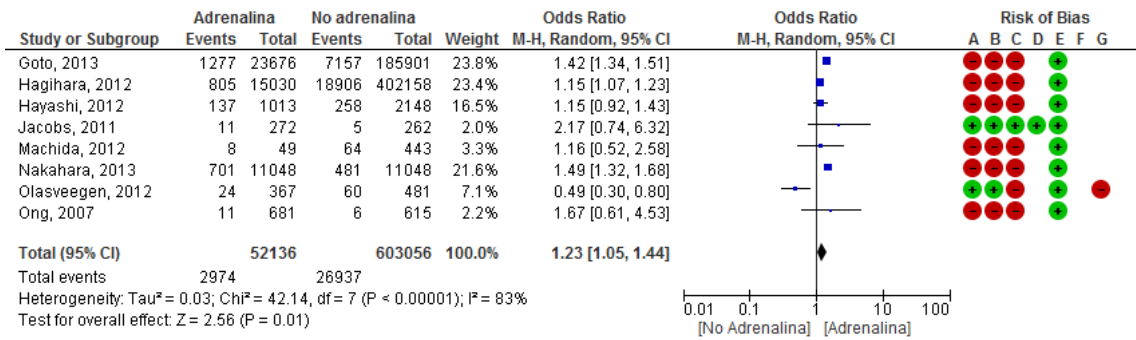
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; PCR: parada cardiorrespiratoria; RCP: reanimación cardiopulmonar; mg: miligramo; AESP: actividad eléctrica sin pulso

**Tabla 4 Características de los estudios incluidos (Cont.)**

Mentzelopoulos, 2013 <sup>(37)</sup>	ECA	Grecia	Adultos en PCR hospitalaria que requieren vasopresores	Adrenalina+vasopresina +metilprednisolona	Adrenalina+placebo	Intrahosp.	Consort 24/25
Mukoyama, 2009 <sup>(38)</sup>	ECA	Japón	Adultos con PCR extrahosp. no presenciada por equipos de emergencias	Vasopresina	Adrenalina	Extrahosp.	Consort 17/25
Nakahara, 2012 <sup>(39)</sup>	Cohorte	Japón	Adultos con PCR Extrahosp. presenciada con indicación precoz de adrenalina	Administración de adrenalina <8 minutos	Administración de adrenalina >8minutos	Extrahosp.	Strobe 20/22
Nakahara, 2013 <sup>(22)</sup>	Cohorte	Japón	Adultos con PCR Extrahosp. no presenciada	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe 21/22
Neset, 2013 <sup>(23)</sup>	Cohorte	Suecia	Adultos con PCR Extrahosp. no traumática	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe 20/22
Nordseth, 2012 <sup>(24)</sup>	ECA	Suecia	Adultos con PCR Extrahosp. con ritmo inicial de AESP	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Consort 21/25
Olasveegen, 2012 <sup>(25)</sup>	Cohorte	Suecia	Adultos con PCR Extrahosp. no traumática, no presenciada por Equipo de Emergencias	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe 20/22
Ong, 2007 <sup>(26)</sup>	Cohorte	Singapur	Adultos en PCR Extrahosp.	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe 20/22
Ong, 2012 <sup>(40)</sup>	ECA	Singapur	Adultos en PCR Extrahosp.	Adrenalina+vasopresina	Adrenalina	Extrahosp.	Consort 23/25
Warren, 2014 <sup>(41)</sup>	Cohorte	EEUU	Adultos con PCR durante la hospitalización	Adrenalina	Comparación de varias dosis/minuto	Intrahosp.	Strobe 18/22
Yanagawa, 2010 <sup>(27)</sup>	Cohorte	Japón	Adultos con PCR extrahosp., trasladados al hospital.	Adrenalina	No adrenalina	Extrahosp.	Strobe 19/22

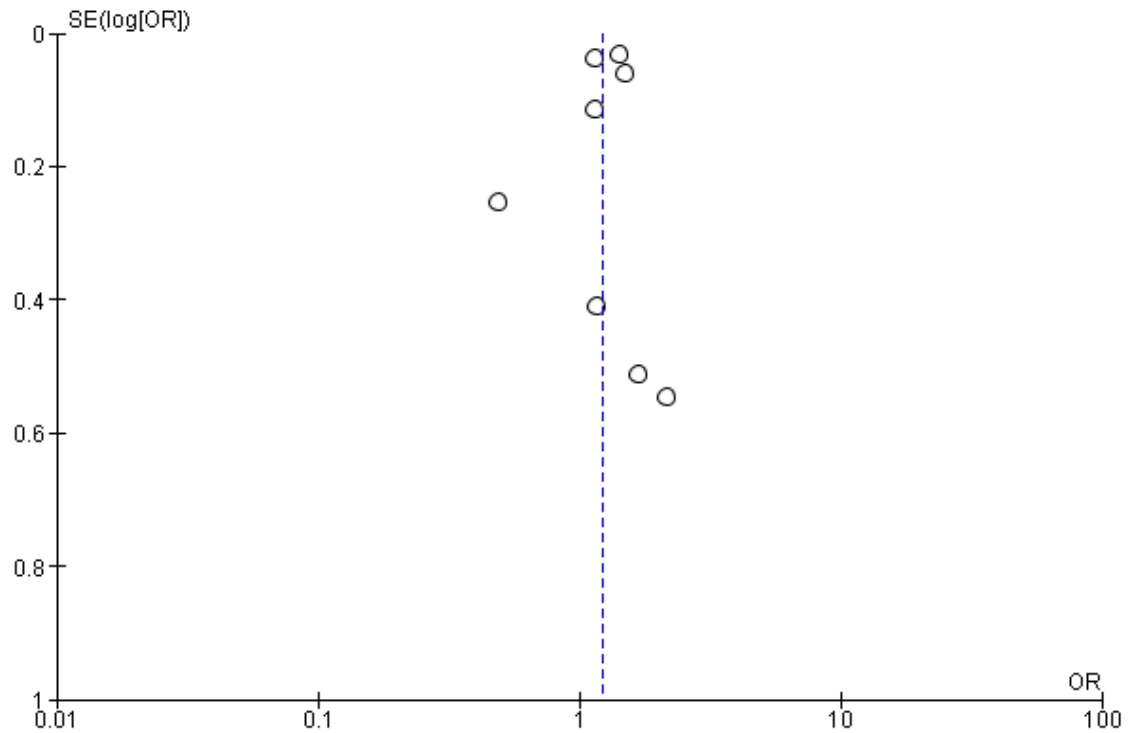
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; PCR: parada cardiorrespiratoria; RCP: reanimación cardiopulmonar; mg: miligramo; AESP: actividad eléctrica sin pulso

**Fig.2 Supervivencia al alta/30 días. Adrenalina vs. No adrenalina**

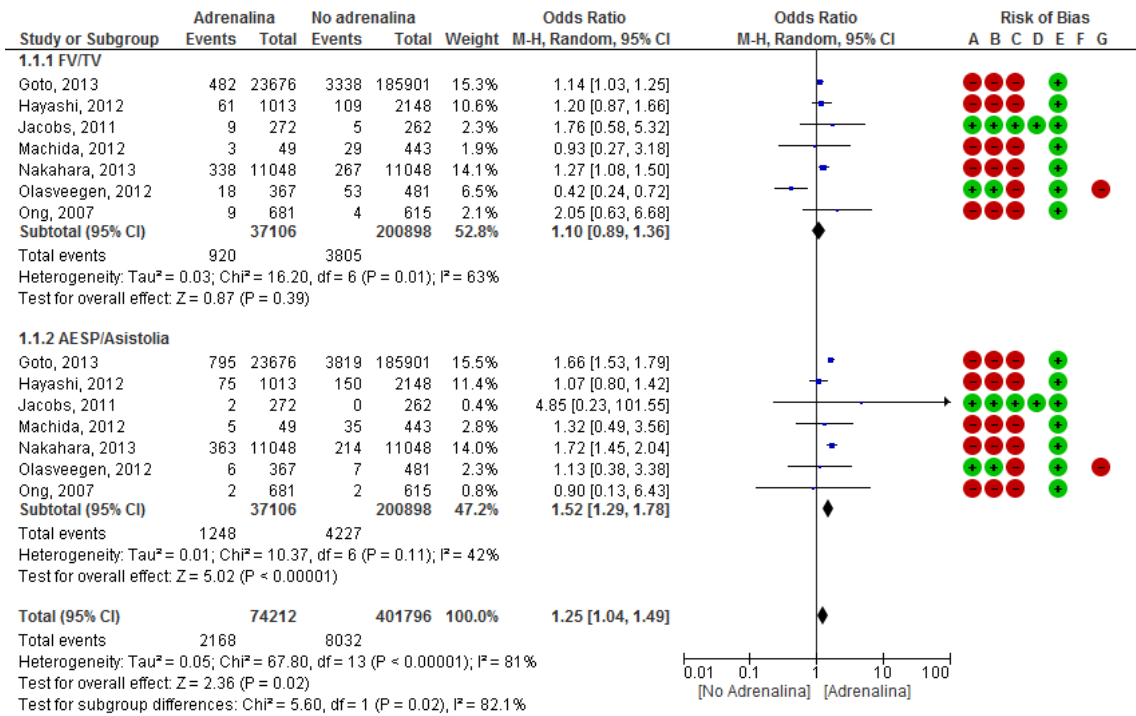


**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

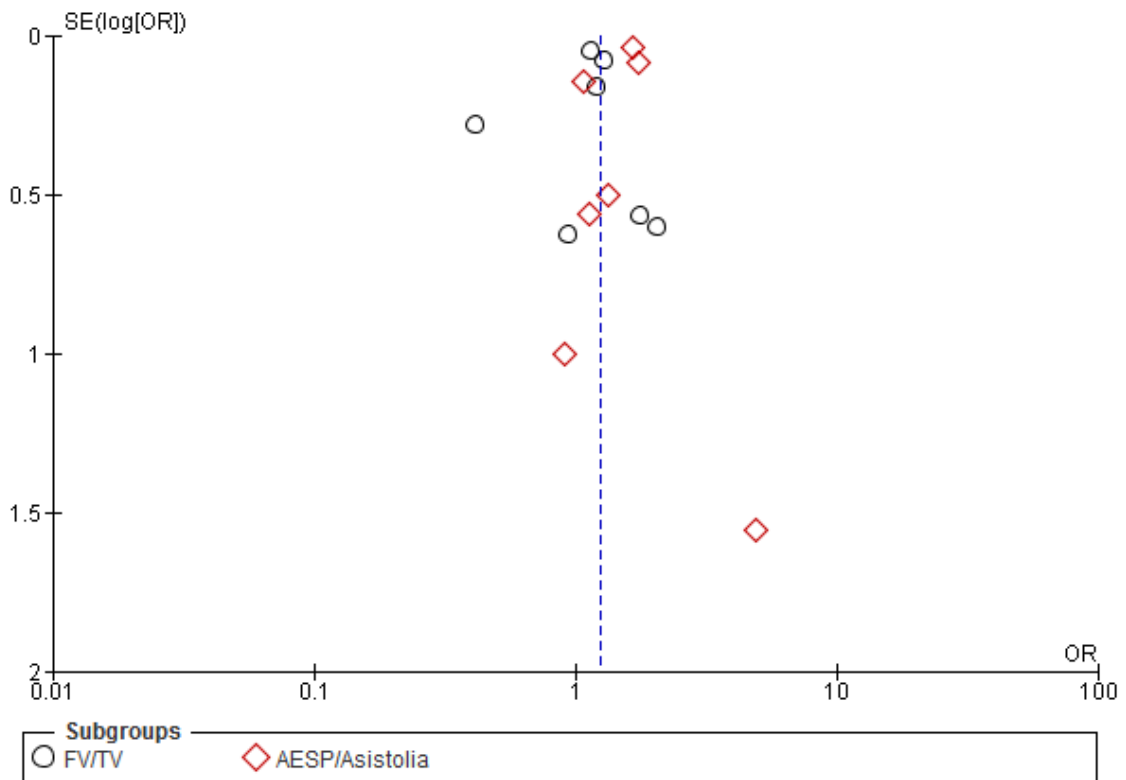


**Fig.3 Supervivencia al alta/30 días. Adrenalina vs. No adrenalina estratificado por FV/TV y AESP y Asistolia**

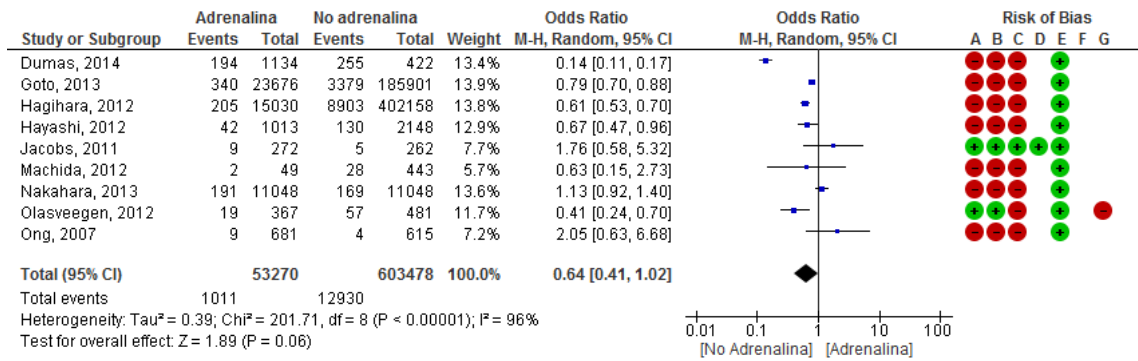


**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

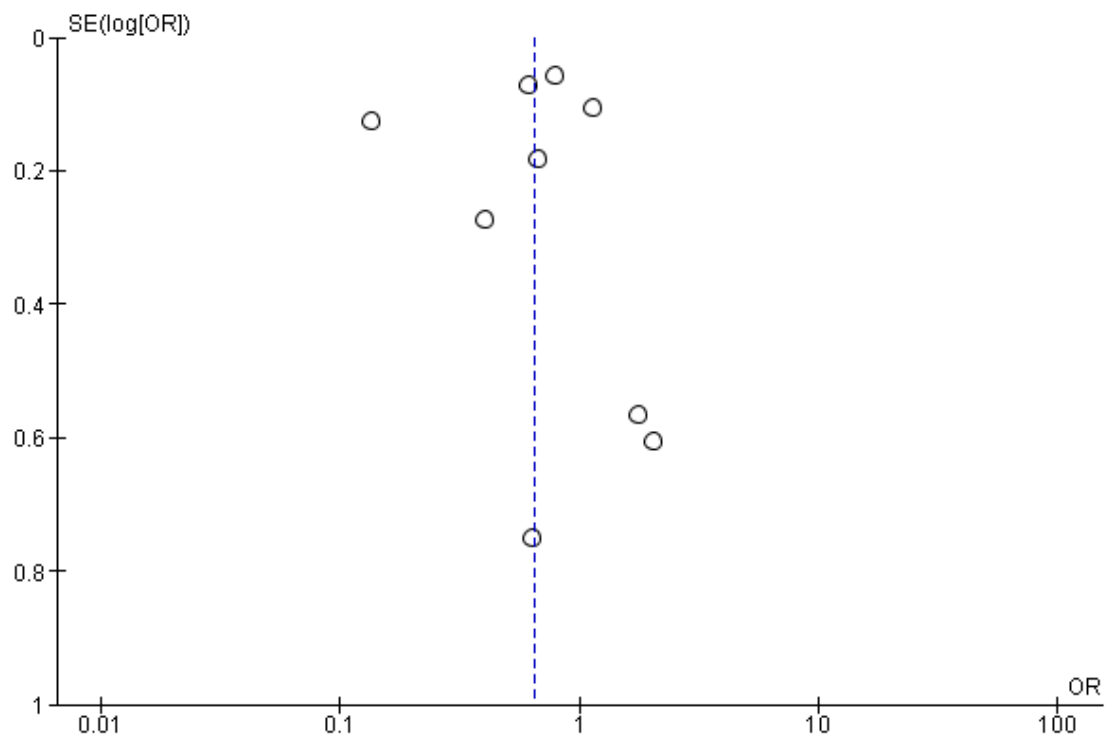


**Fig. 4 Supervivencia al alta/30 días con estado neurológico favorable (CPC 1-2). Adrenalina vs. No adrenalina**



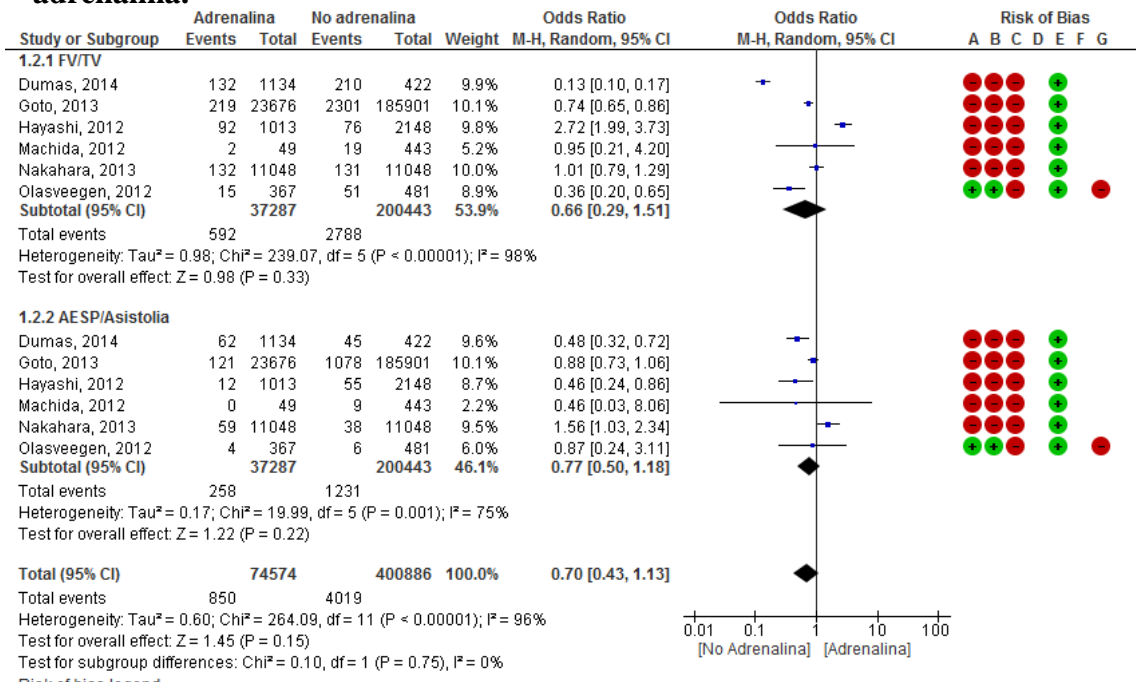
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



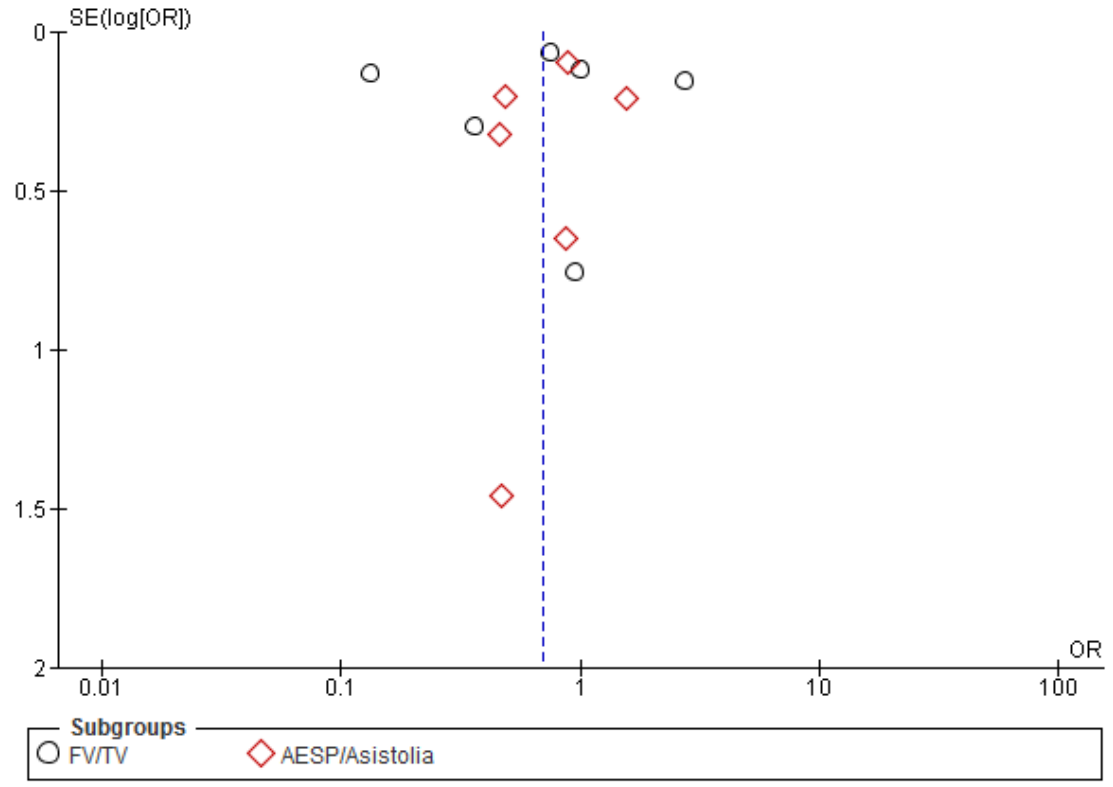


**Fig. 5 Supervivencia al alta/30 días con estado neurológico favorable (CPC 1-2) estratificado por FV/TV y AESP/Asistolia. Adrenalina vs. No adrenalina.**

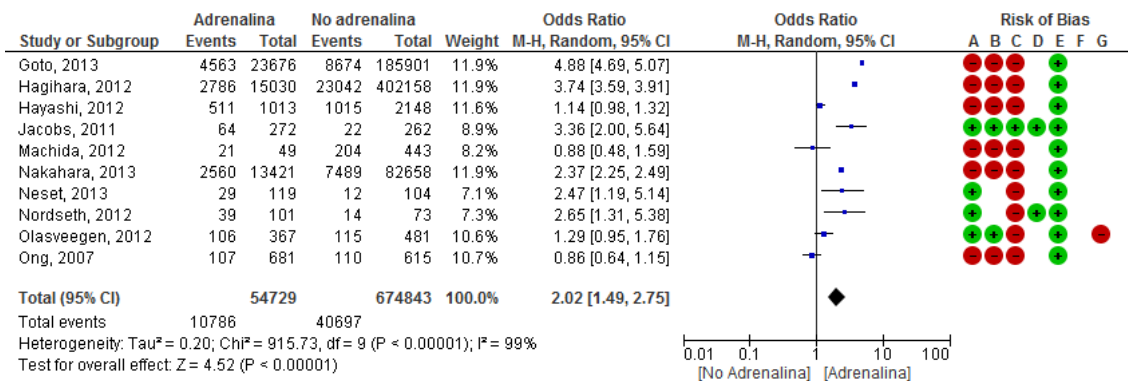


**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

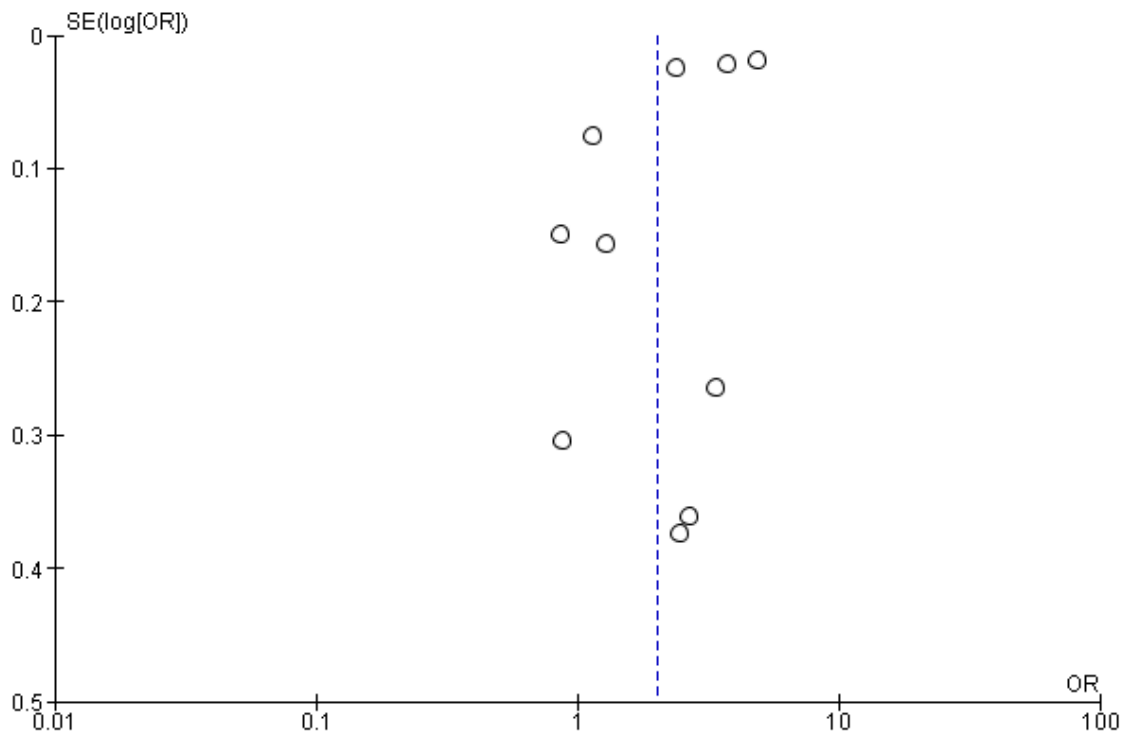


**Fig. 6 Retorno de circulación espontánea. Adrenalina vs. No adrenalina**

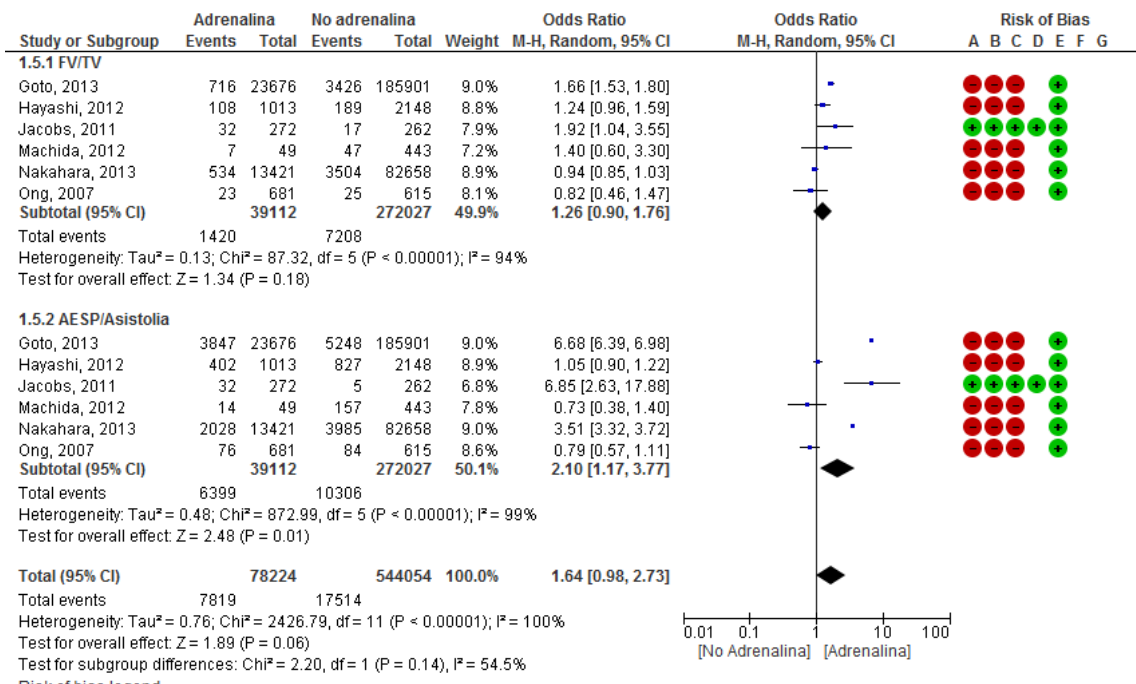


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

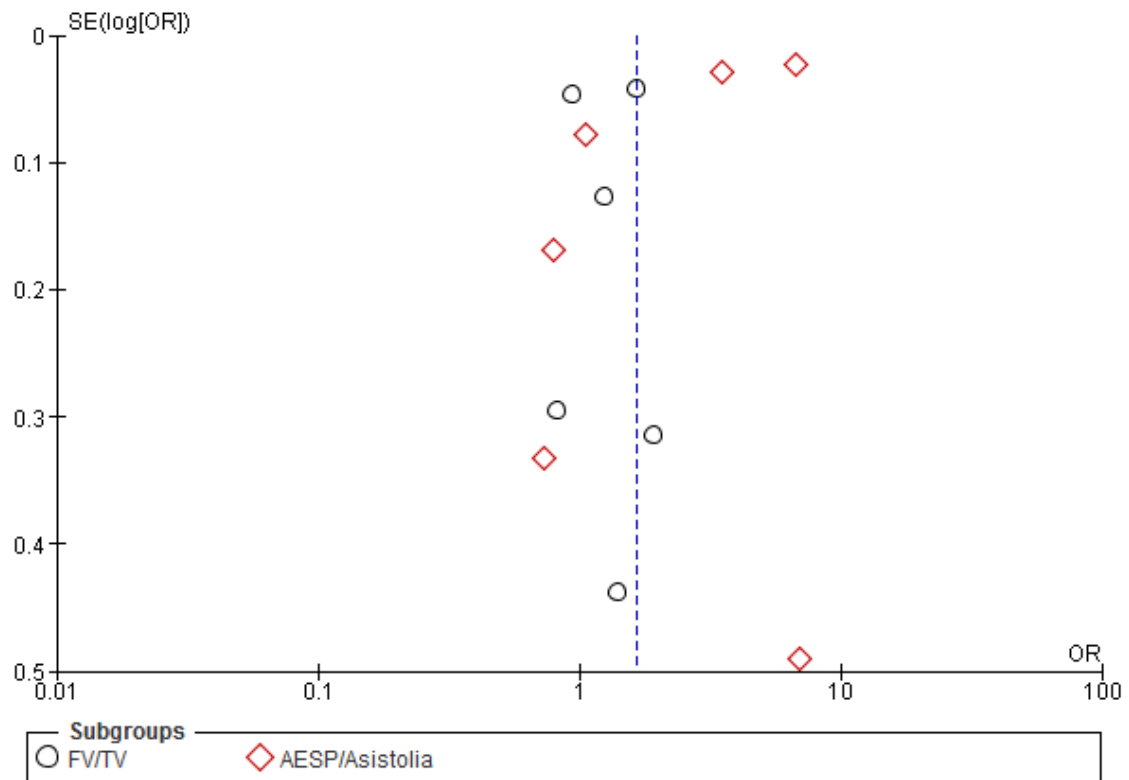


**Fig. 7 Retorno de circulación espontánea estratificado por FV/TV y AESP/Asistolia. Adrenalina vs. No adrenalina**



**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



### 4.3. Adrenalina vs. Adrenalina+Vasopresina

4 ensayos clínicos aleatorizados y 2 estudios observacionales<sup>(29, 31-33, 35, 40)</sup> (n=4358, pacientes incluidos en estos estudios) compararon la administración de adrenalina frente a la combinación de adrenalina y vasopresina. El meta-análisis no mostró diferencias significativas en la supervivencia al alta/30 días (OR 0.94; 95% IC 0.70-1.26; p=0.34; I<sup>2</sup>=12%) (Fig.8).

No se observaron diferencias significativas al alta/30 días con estado neurológico favorable (OR 0.83; 95% IC 0.55-1.26; p=0.03; I<sup>2</sup>= 71%) (Fig.9).

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia al año (OR 1.40; 95% IC 0.85-2.31; p=0.23; I<sup>2</sup>= 31%) (Fig. 10).

En la supervivencia al año con estado neurológico favorable solo un estudio observacional media este *outcome*<sup>(40)</sup> donde no se observan diferencias significativas (OR 1.06; 95% IC 0.31-3.63; p=0.93).

En el retorno de circulación espontánea no se muestran diferencias significativas (OR 0.95; 95% IC 0.84-1.08; p=0.15; I<sup>2</sup>= 39%) (Fig.11). Estratificado por FV/TV (OR 0.94; 95% IC 0.76-1.17; p=0.53; I<sup>2</sup>=0%) y AESP/asistolia (OR 0.96; 95% IC 0.58-1.56; p=0.96; I<sup>2</sup>=0%) tampoco se observaron diferencias significativas (Fig.12).

### 4.4. Adrenalina vs. Vasopresina

En 2 ensayos clínicos aleatorizados<sup>(38,39)</sup> que comparan la administración de adrenalina con vasopresina no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia al alta/30 días (RR 1.48; 95% IC 0.55-3.98; p=0.44), ni en el retorno de circulación espontánea (RR 1.08; 95% IC 0.76-1.53; p=0.67).

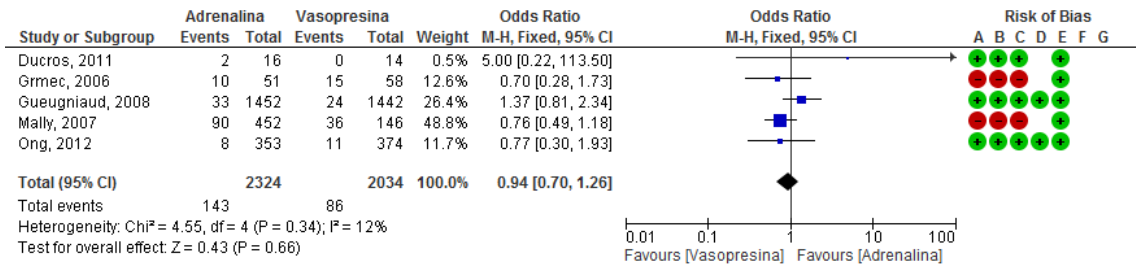
### 4.5. Adrenalina+placebo vs. Adrenalina+vasopresina+metilprednisolona

2 ensayos clínicos aleatorizados compararon la administración de la combinación de adrenalina, vasopresina y metilprednisolona frente a adrenalina<sup>(36, 37)</sup>. El meta-análisis mostro un incremento del retorno de circulación espontánea con la administración de la combinación adrenalina, vasopresina y metilprednisolona (RR 1.34; 95% IC 1.18-1.52; p=0.21; I<sup>2</sup>= 37%) (Fig.13).

### 4.6. Adrenalina vs. Adrenalina+vasopresina+nitroglicerina

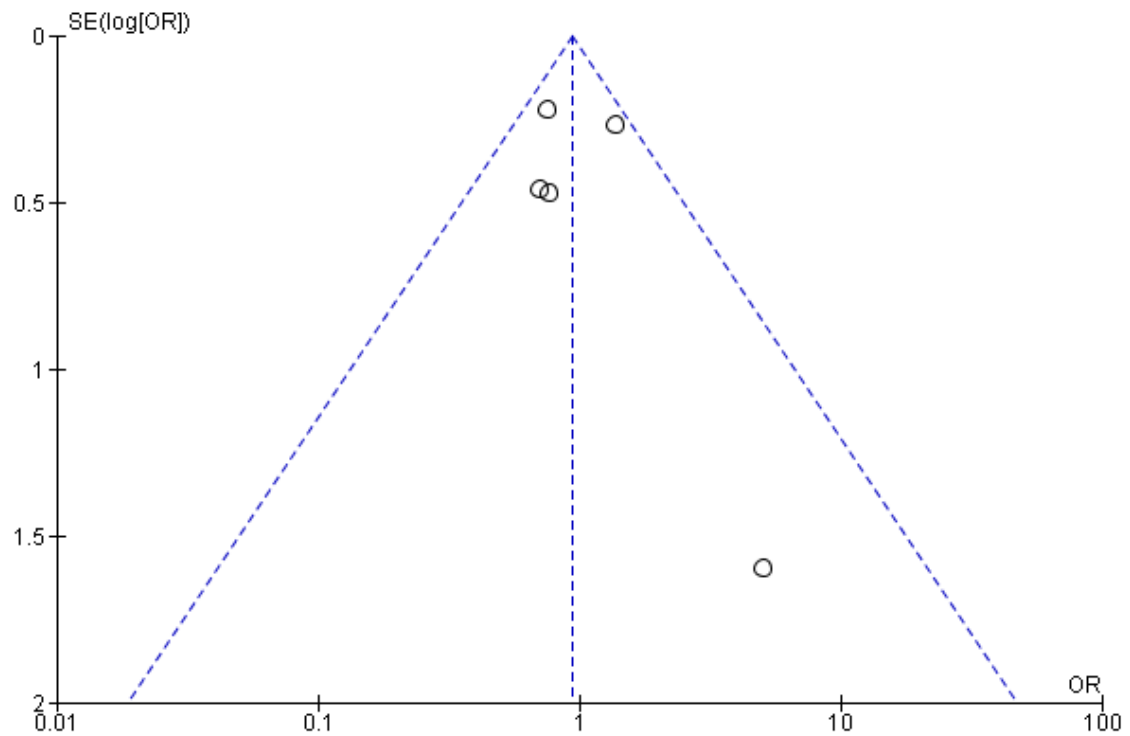
Un ensayo clínico aleatorizado comparó la administración de la combinación de adrenalina, vasopresina y nitroglicerina frente a adrenalina. En este ensayo no se observaron diferencias significativas de la combinación frente a la administración de adrenalina<sup>(31)</sup>.

**Fig. 8 Supervivencia al alta/30 día. Adrenalina+vasopresina vs. Adrenalina**

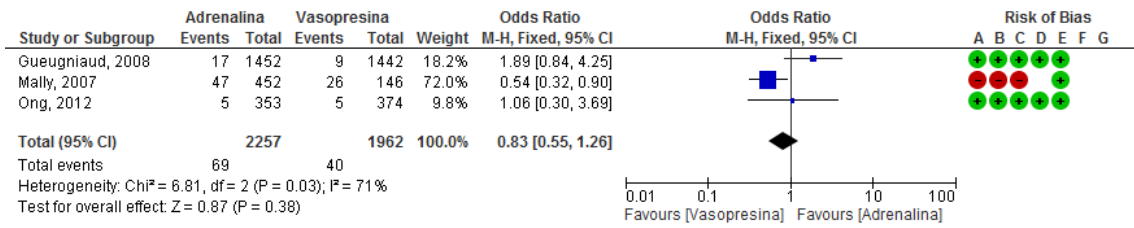


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

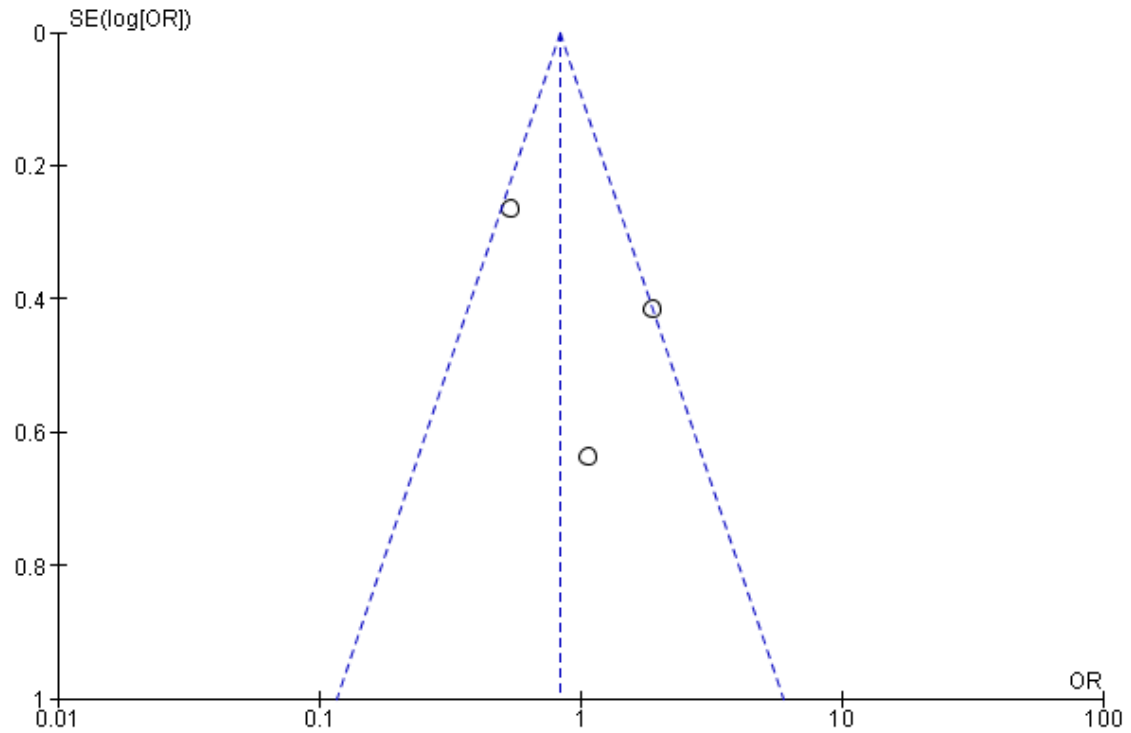


**Fig. 9 Supervivencia al alta/30 días con estado neurológico favorable (CPC 1-2). Adrenalina+Vasopresina vs. Adrenalina**

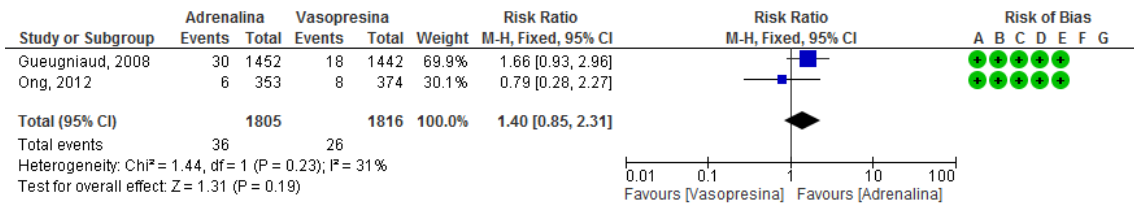


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

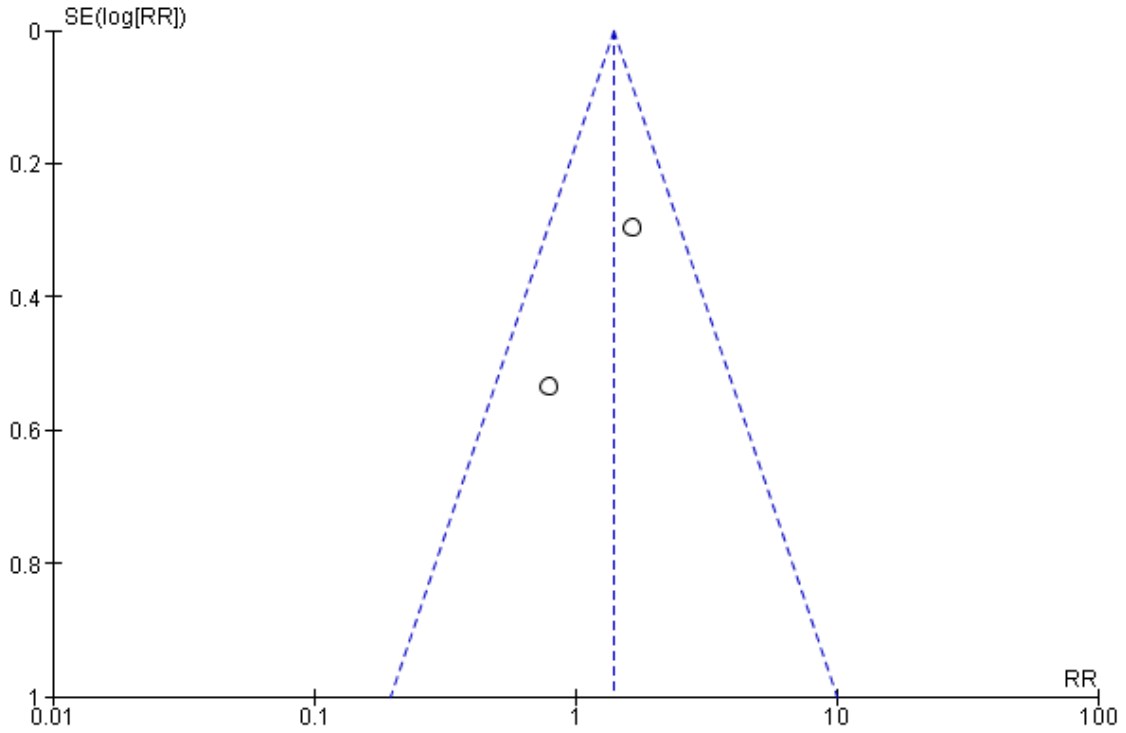


**Fig. 10 Supervivencia al año. Adrenalina+Vasopresina vs. Adrenalina**

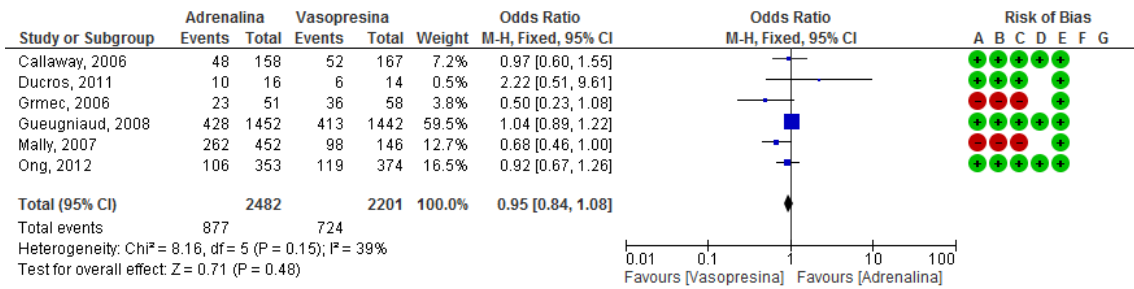


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

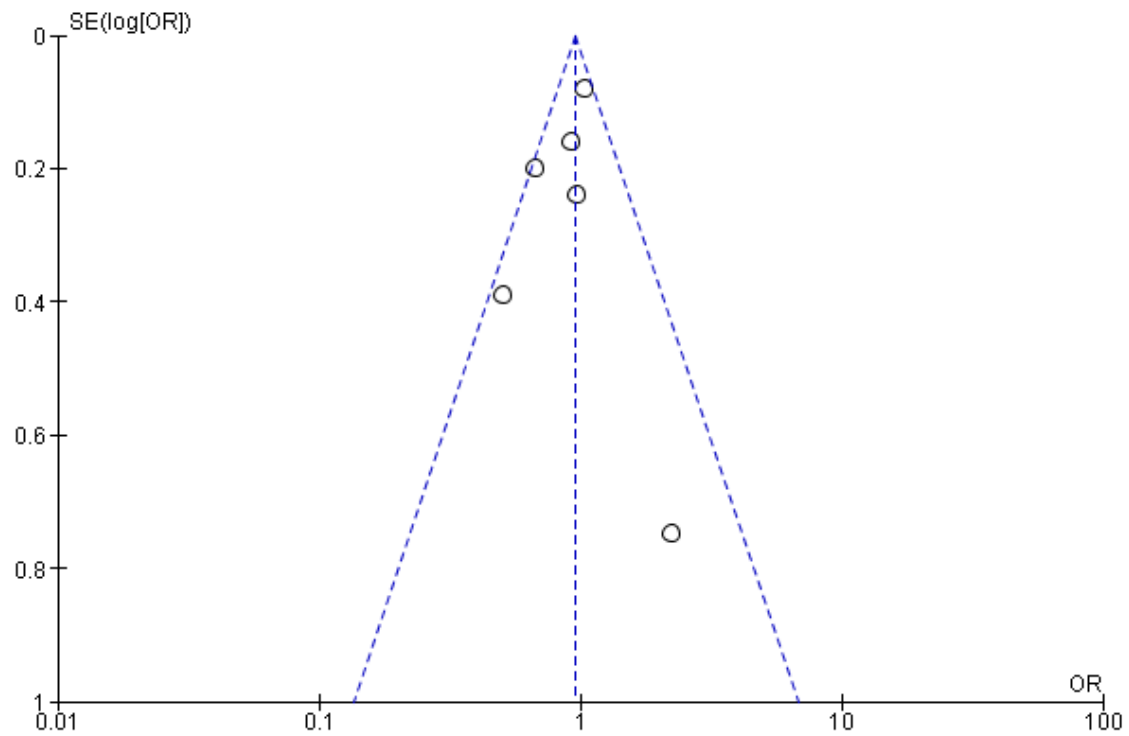


**Fig. 11 Retorno de circulación espontánea. Adrenalina+Vasopresaina vs. Adrenalina**



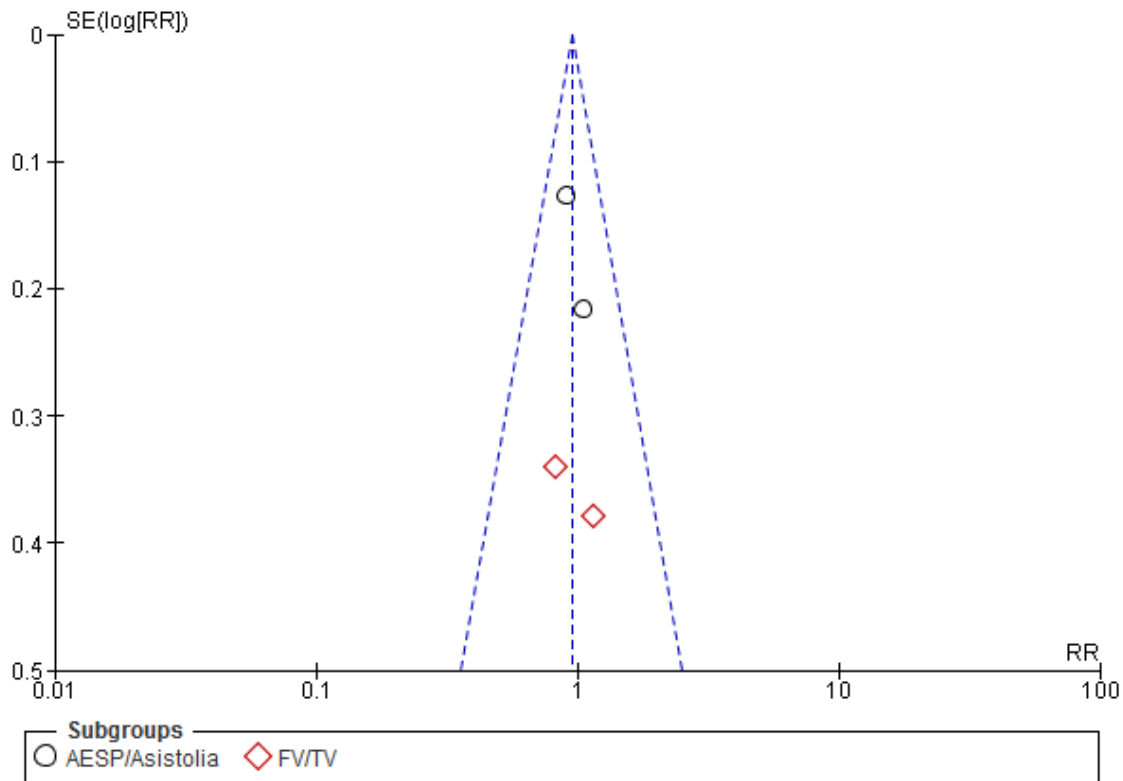
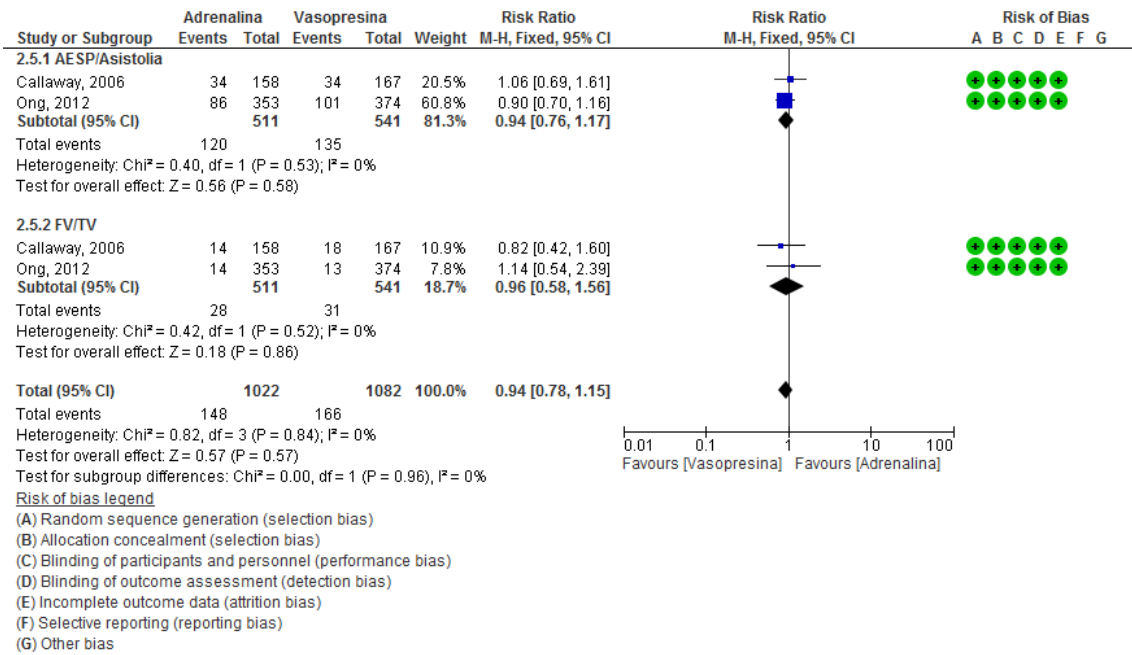
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



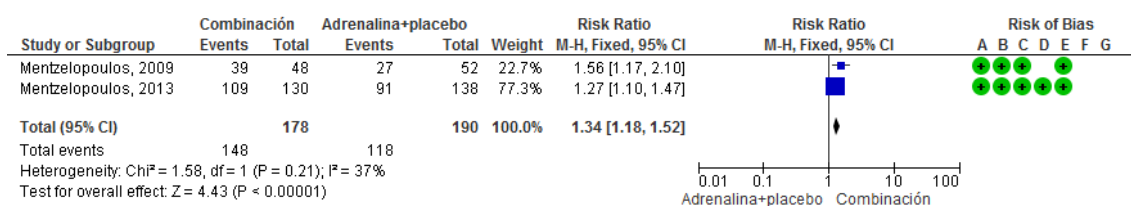


**Fig. 12 Retorno de circulación espontánea estratificado por FV/TV y AESP/Asistolia. Adrenalina+Vasopresaina vs. Adrenalina**



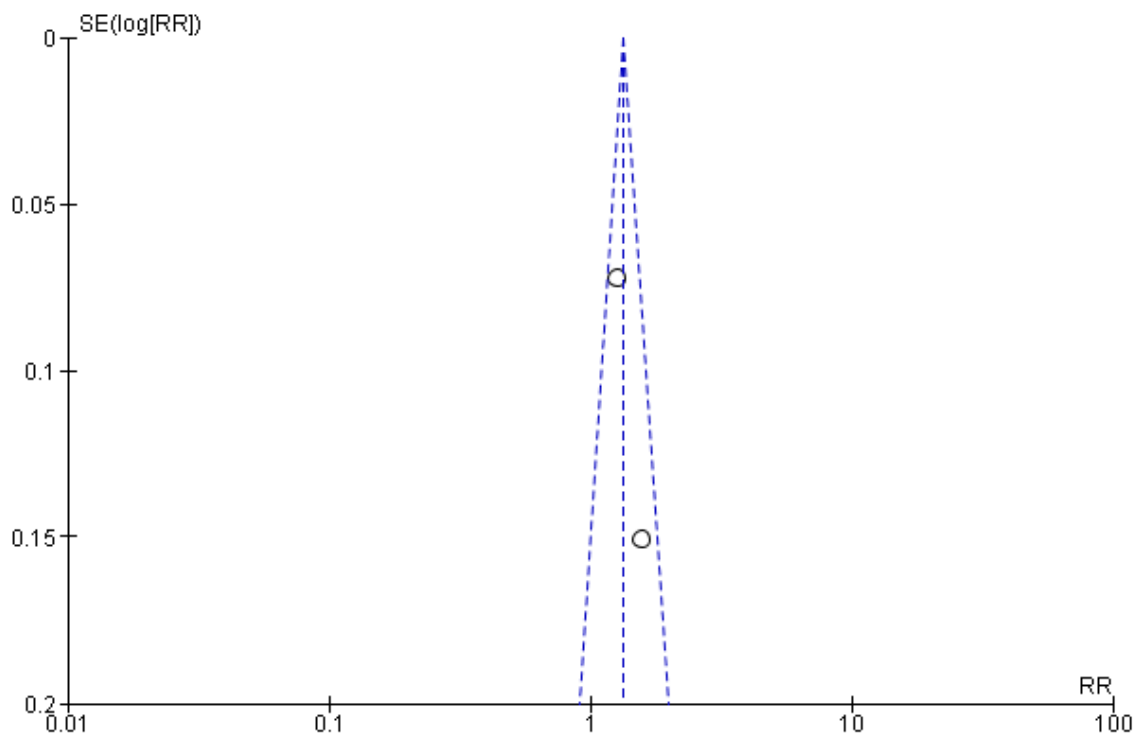
### Fig. 13 Retorno de circulación espontánea.

#### Adrenalina+Vasopresaina+Metilprednisolona vs. Adrenalina+Placebo



Risk of bias legend

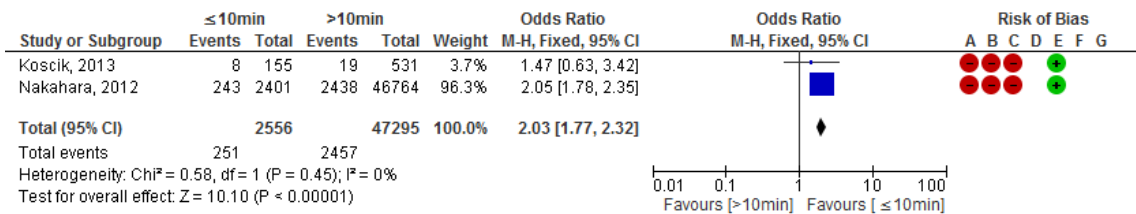
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



#### 4.7. Administración precoz de adrenalina vs. Administración tardía de adrenalina

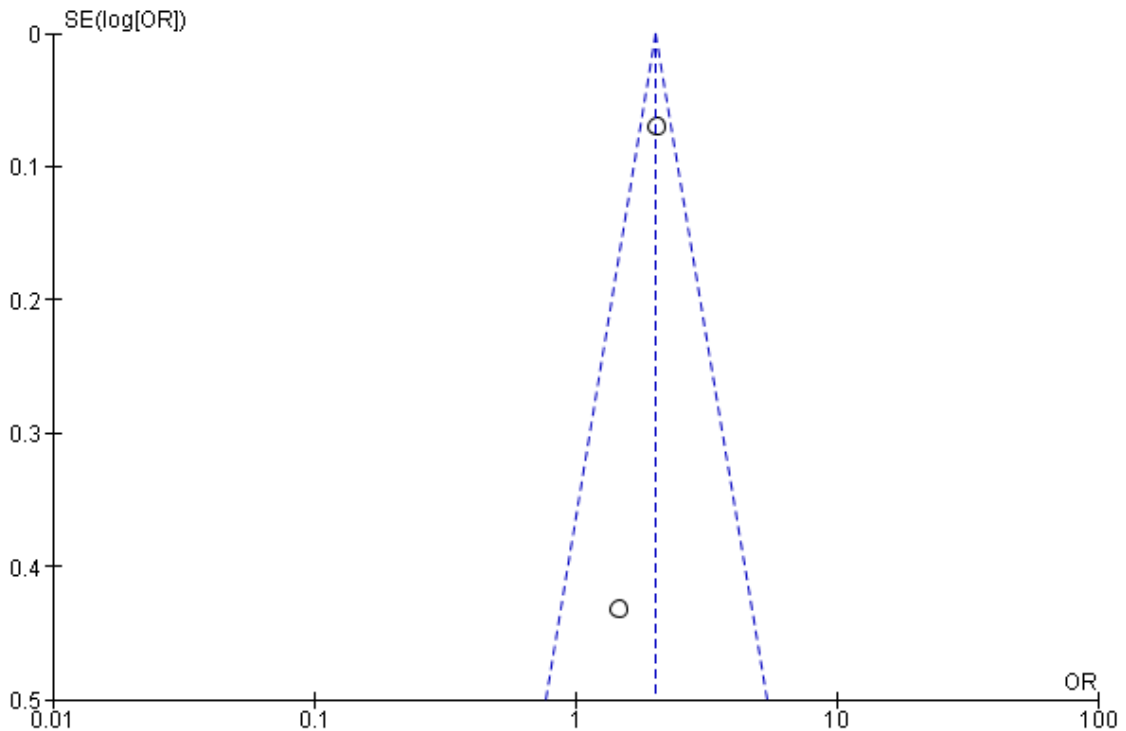
2 estudios observacionales (n=49851, pacientes incluidos en estos estudios) compararon la administración precoz de adrenalina (antes de 10 minutos) frente a la administración tardía (después de 10 minutos)<sup>(34, 39)</sup>. El meta-análisis mostró un incremento en la supervivencia al alta/30 días en la administración antes de 10 minutos frente a la administración tardía (OR 2.03; 95% IC 1.77-2.32; p=0.45; I<sup>2</sup>=0%) (Fig. 14). Un estudio observacional<sup>(30)</sup> mostró un descenso de la supervivencia al alta/30 días cuando la adrenalina se administra en más de 9 minutos (OR 0.63; 95% IC 0.52-0.76; p<0.001).

**Fig. 14 Supervivencia al alta/30 días. Administración de adrenalina <10 min vs. Administración de adrenalina >10 min.**



**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



#### 4.8. Dosis administrada de adrenalina

Un estudio observacional que comparó diferentes dosis administradas de adrenalina<sup>(28)</sup> mostró que la administración a dosis elevadas (mayores a 5,5 mg) incrementa la mortalidad hospitalaria (OR 2.82; 95% IC 1.64-4.85) y las tasas de estado neurológico desfavorable (OR 2.95; 95% IC 1.67-5.22).

<b>Tabla 5. Resumen de resultados</b>				
<i>Outcomes</i>	<b>Intervenciones</b>	<b>Resultados</b>	<b>Resultados estratificados</b>	
			<b>FV/TV</b>	<b>AESP/Asistencia</b>
Supervivencia al alta/30 días	Adrenalina vs. No adrenalina	<i>OR 1.23(1.05-1.44)</i> <i>p&lt;0.001</i>	<i>OR 1.10</i> <i>(0.89-1.36)</i> <i>p=0.01</i>	<i>OR 1.52</i> <i>(1.29-1.78)</i> <i>p=0.11</i>
	Adrenalina+Vasopresina vs. Adrenalina	<i>OR 0.94 (0.70-1.26)</i> <i>p=0.34</i>		
	Vasopresina vs. Adrenalina	<i>RR 1.48 (0.55-3.98)</i> <i>p=0.44</i>		
	Administración <10 min vs. Administración >10 min	<i>OR 2.03 (1.77-2.32)</i> <i>p=0.45</i>		
Supervivencia al alta/30 días con estado neurológico favorable (CPC 1-2)	Adrenalina vs. No adrenalina	<i>OR 0.64 (0.42-1.02)</i> <i>p&lt;0.001</i>	<i>OR 0.66</i> <i>(0.29-1.51)</i> <i>p&lt;0.001</i>	<i>OR 0.77</i> <i>(0.50-1.18)</i> <i>p=0.001</i>
	Adrenalina+Vasopresina vs. Adrenalina	<i>OR 0.83 (0.55-1.26)</i> <i>p=0.03</i>		
Supervivencia al año	Adrenalina vs. No adrenalina	<i>OR 0.46 (0.27-0.78)</i> <i>p=0.004</i>		
	Adrenalina+Vasopresina vs. Adrenalina	<i>OR 1.40 (0.85-2.31)</i> <i>p=0.23</i>		
Supervivencia al año con estado neurológico favorable (CPC 1-2)	Adrenalina+Vasopresina vs. Adrenalina	<i>OR 1.06 (0.31-3.63)</i> <i>p=0.93</i>		

Retorno de circulación espontánea	Adrenalina vs. No adrenalina	OR 2.02 (1.49-2.75) $p < 0.001$	OR 1.26 (0.90-1.76) $p < 0.001$	OR 2.10 (1.17-3.77) $p < 0.001$
	Adrenalina+Vasopresina vs. Adrenalina	OR 0.95 (0.84-1.08) $p = 0.15$	OR 0.94 (0.76-1.17) $p = 0.53$	OR 0.96 (0.58-1.56) $p = 0.96$
	Vasopresina vs. Adrenalina	RR 1.08 (0.76-1.53) $p = 0.67$		
	Adrenalina+vasopresina+metilprednisolona vs. Adrenalina+placebo	RR 1.34 (1.18-1.52) $p = 0.21$		

#### 4.9. Tiempo interdosis de adrenalina

Un estudio observacional comparó el tiempo que transcurría entre dosis de adrenalina durante el paro cardíaco<sup>(41)</sup>. Se observa que las dosis distanciadas por más de 5 minutos disminuyen la supervivencia frente a la administración cada 1-5 minutos (OR 2.17; 95% IC 1.62-2.92).

## 5. Discusión

En la presente revisión sistemática y meta-análisis, se ha valorado la evidencia sobre la efectividad de la adrenalina en la parada cardíaca en comparación con otras estrategias terapéuticas.

No hemos encontrado otras revisiones y meta-análisis exhaustivos en los que se evalúe aspectos de la adrenalina como dosis, tiempo entre dosis, dosis acumulada y su efecto a corto y largo plazo, sobre todo en términos de estado neurológico. En cambio hemos hallado revisiones sistemáticas y meta-análisis en los que se valora el efecto del uso de la adrenalina frente a otras terapias de la parada cardíaca.

Respecto a la supervivencia al alta/30 días cuando no se administraba adrenalina frente a cuando si se realizaba, se han encontrado hallazgos contradictorios. Olasveggem et al<sup>(25)</sup> afirman que la administración de adrenalina mejora la tasa de supervivencia al alta/30 días. En cambio, Goto et al<sup>(17)</sup> afirma lo contrario; aunque cuando se estratifica por ritmo inicial no desfibrilable ambos coinciden.

Ong et al<sup>(26)</sup> afirma que no existen beneficios claros de administrar adrenalina a no hacerlo lo que hace posicionarse del lado de Dumas el al<sup>(16)</sup>, quienes corroboran la mejora de *outcomes* cuando no se administra adrenalina.

Ong et al<sup>(40)</sup> en su ensayo clínico aleatorizado afirma que la combinación de adrenalina y vasopresina no aumenta las tasas de supervivencia a largo plazo pero que observan un

aumento en el número de pacientes que llegaban con circulación espontánea a la admisión del hospital. Por el contrario, Gueugniaud et al<sup>(33)</sup> si establece unos resultados favorables para el grupo de pacientes que recibió adrenalina como única terapia, pero la diferencia de esta frente a la combinación de adrenalina y vasopresina no era significativa.

Nuestros hallazgos sugieren que la adrenalina incrementa el logro de retorno de circulación espontánea, sobre todo cuando la adrenalina es administrada en un corto periodo de tiempo. Esto es apoyado por otras revisiones sistemáticas y meta-análisis que sustentan el beneficio de la adrenalina en términos de supervivencia a corto plazo<sup>(42-48)</sup>.

En cuanto al estado neurológico no se han encontrado diferencias significativas pero los resultados parecen acercarse a un descenso de las tasas de estado neurológico favorable con el uso de adrenalina sobre todo cuando las dosis de esta son mayores, aunque si se encuentra un aumento de las tasas de estado neurológico favorable cuando se combina vasopresina y adrenalina, lo que pone en contraposición a la revisión sistemática y meta-análisis realizado por Lin et al. recientemente<sup>(45)</sup> que afirmaba que el aumento de las tasas de estado neurológico favorable era superior en los pacientes que recibían dosis estándar de adrenalina.

Suponemos que este descenso en los términos de supervivencia puede deberse a las variaciones del ritmo cardiaco que provoca la adrenalina en los pacientes con parada cardiaca revertida, ya que este fármaco provoca más inestabilidad del ritmo cardiaco y hace que el paciente sea más complicado de manejar, como se puede ver en los estudios de Nordseth et al. y Neset et al<sup>(23, 24)</sup>.

También se puede suponer que la adrenalina tiende a disminuir los términos de supervivencia a largo plazo por producir daños cardiacos y aumento del consumo de oxígeno en el tejido miocárdico. Charaschaisri et al<sup>(49)</sup> comprobaron que los pacientes que fueron tratados de paro cardiaco administrando adrenalina y fallecieron, sufrieron hemorragia subendocárdica, aspecto observado en los estudios forenses.

Nuestra revisión sistemática y meta-análisis tiene limitaciones. Primeramente, la mayoría de los estudios incluidos son estudios observacionales, lo que hace que estos estudios no controlados incluyan más sesgos a los resultados de la revisión. La segunda limitación es la suficiente presencia de datos de algunos de los *outcomes* que nos propusimos estudiar lo que hace que los resultados de estos *outcomes* no sean significativos. La tercera limitación es la configuración de los equipos de emergencia y la formación de sus componentes en los diferentes países, lo que introduce un sesgo que ningún estudio de los observados tiene en cuenta.

En contraposición, la mayoría de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática y meta-análisis se encuentran publicados en revistas de alto impacto, situadas en el primer cuartil como *Resuscitation*, *The New England journal of medicine* y *The Journal of emergency medicine*, entre otras.

A pesar de estas limitaciones, los hallazgos sugieren que la adrenalina tiene efecto positivo en los primeros momentos de la atención al paro cardíaco, al favorecer el retorno de circulación espontánea; pero tiene un efecto negativo en la supervivencia a corto y medio plazo y en el estado neurológico del paciente. Esto hace pensar que habría que revisar las actuales recomendaciones y limitar el número de dosis de adrenalina a administrar en el paro cardíaco así como a indicar la adrenalina a las paradas cardiorrespiratorias cuya causa sea concreta, evitando administrar en paros cardíacos inducidos por síndromes coronarios, por ejemplo.

## **6. Conclusiones**

La evidencia científica sobre el uso de la adrenalina en la parada cardiorrespiratoria es contradictoria. Encontramos beneficiosa la administración de adrenalina en el retorno de circulación espontánea durante las maniobras de reanimación pero no reivindica que este beneficio se refleje en la supervivencia al alta o a más largo plazo, al igual que su efecto en el estado neurológico de los pacientes.

Se considera necesaria la realización de estudios de alta calidad en los que se tengan en cuenta variables confusoras, como la calidad de la reanimación, la vía de administración y el número de dosis administradas para poder determinar con suficiente evidencia estos hallazgos.

## **Conflicto de intereses**

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Montero Pérez FJ, Jiménez Murillo L. Medicina de Urgencias y Emergencias 2014.
2. Berdowsky J, Berg RR, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81(1479-1487).
3. Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F, Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):237-45.
4. Part 7.2: Management of cardiac arrest. *Circulation*. 2005;112(24 SUPPL.):IV58-IV66.
5. Part 4: Advanced life support. *Circulation*. 2005;112(22 SUPPL.):III25-III54.
6. Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2010;81(1 SUPPL.1):e93-e174.
7. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 SUPPL. 2):S345-S421.
8. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005: Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67(SUPPL. 1):S39-S86.
9. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: Adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(SUPPL. 3):S729-S67.
10. Meana JJ, García-Sevilla JA. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. *Farmacología Humana Jesús Flórez*; 2014. p. 243-65.
11. 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 Councils of Southern Africa). *Circulation*. 2004;110(21):3385-97.
12. Phelps R, Dumas F, Maynard C, Silver J, Rea T. Cerebral Performance Category and long-term prognosis following out-of-hospital cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2013;41(5):1252-7.
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2010;1(2):100-7.
14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)



- Statement: guidelines for reporting observational studies. *International journal of surgery* (London, England). 2014;12(12):1495-9.
15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* (Clinical research ed). 2003;327(7414):557-60.
  16. 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? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(22):2360-7.
  17. Goto Y, Maeda T, Goto Y. Effects of prehospital epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm: an observational cohort study. *Critical care* (London, England). 2013;17(5):R188.
  18. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Jama*. 2012;307(11):1161-8.
  19. Hayashi Y, Iwami T, Kitamura T, Nishiuchi T, Kajino K, Sakai T, et al. Impact of early intravenous epinephrine administration on outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(7):1639-45.
  20. 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(9):1138-43.
  21. Machida M, Miura S, Matsuo K, Ishikura H, Saku K. Effect of intravenous adrenaline before arrival at the hospital in out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of cardiology*. 2012;60(6):503-7.
  22. Nakahara S, Tomio J, Takahashi H, Ichikawa M, Nishida M, Morimura N, et al. Evaluation of pre-hospital administration of adrenaline (epinephrine) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: controlled propensity matched retrospective cohort study. *BMJ* (Clinical research ed). 2013;347:f6829.
  23. Neset A, Nordseth T, Kramer-Johansen J, Wik L, Olasveengen TM. Effects of adrenaline on rhythm transitions in out-of-hospital cardiac arrest. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(10):1260-7.
  24. Nordseth T, Olasveengen TM, Kvaloy JT, Wik L, Steen PA, Skogvoll E. Dynamic effects of adrenaline (epinephrine) in out-of-hospital cardiac arrest with initial pulseless electrical activity (PEA). *Resuscitation*. 2012;83(8):946-52.
  25. Olasveengen TM, Wik L, Sunde K, Steen PA. Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given - post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Resuscitation* [Internet]. 2012; 83(3):[327-32 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3113.2012.04829.x>
  26. Ong ME, Tan EH, Ng FS, Panchalingham A, Lim SH, Manning PG, et al. Survival outcomes with the introduction of intravenous epinephrine in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*. 2007;50(6):635-42.
  27. Yanagawa Y, Sakamoto T. Analysis of prehospital care for cardiac arrest in an urban setting in Japan. *The Journal of emergency medicine*. 2010;38(3):340-5.
  28. Arrich J, Sterz F, Herkner H, Testori C, Behringer W. Total epinephrine dose during asystole and pulseless electrical activity cardiac arrests is associated with unfavourable functional outcome and increased in-hospital mortality. *Resuscitation*. 2012;83(3):333-7.

29. Callaway CW, Hostler D, Doshi AA, Pinchalk M, Roth RN, Lubin J, et al. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest. *The American journal of cardiology*. 2006;98(10):1316-21.
30. Donnino MW, Saliccioli JD, Howell MD, Cocchi MN, Giberson B, Berg K, et al. Time to administration of epinephrine and outcome after in-hospital cardiac arrest with non-shockable rhythms: retrospective analysis of large in-hospital data registry. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g3028.
31. Ducros L, Vicaut E, Soleil C, Le Guen M, Gueye P, Poussant T, et al. Effect of the addition of vasopressin or vasopressin plus nitroglycerin to epinephrine on arterial blood pressure during cardiopulmonary resuscitation in humans. *The Journal of emergency medicine*. 2011;41(5):453-9.
32. Grmec S, Mally S. Vasopressin improves outcome in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation of ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia: a observational cohort study. *Critical care (London, England)*. 2006;10(1):R13.
33. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, Hubert H, Dubien PY, Mauriaucourt P, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *The New England journal of medicine*. 2008;359(1):21-30.
34. Kosciak C, Pinawin A, McGovern H, Allen D, Media DE, Ferguson T, et al. Rapid epinephrine administration improves early outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(7):915-20.
35. Mally S, Jelatancev A, Grmec S. Effects of epinephrine and vasopressin on end-tidal carbon dioxide tension and mean arterial blood pressure in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: an observational study. *Critical care (London, England)*. 2007;11(2):R39.
36. Mentzelopoulos SD, Zakynthinos SG, Tzoufi M, Katsios N, Papastylianou A, Gkisioti S, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Archives of internal medicine*. 2009;169(1):15-24.
37. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, Konstantopoulos D, Ntaidou T, Papastylianou A, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *Jama [Internet]*. 2013; 310(3):[270-9 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/027/CN-00864027/frame.html>
38. Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, Tanjoh K. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80(7):755-61.
39. Nakahara S, Tomio J, Nishida M, Morimura N, Ichikawa M, Sakamoto T. Association between timing of epinephrine administration and intact neurologic survival following out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based prospective observational study. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2012;19(7):782-92.
40. Ong ME, Tiah L, Leong BS, Tan EC, Ong VY, Tan EA, et al. A randomised, double-blind, multi-centre trial comparing vasopressin and adrenaline in patients with cardiac arrest presenting to or in the Emergency Department. *Resuscitation*. 2012;83(8):953-60.
41. 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(3):350-8.

42. Atiksawedparit P, Rattanasiri S, McEvoy M, Graham CA, Sittichanbuncha Y, Thakkinstian A. Effects of prehospital adrenaline administration on out-of-hospital cardiac arrest outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2014;18(4):463.
43. Callaway CW. Epinephrine for cardiac arrest. *Current opinion in cardiology*. 2013;28(1):36-42.
44. Larabee TM, Liu KY, Campbell JA, Little CM. Vasopressors in cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2012;83(8):932-9.
45. 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(6):732-40.
46. Nolan JP, Perkins GD. Is there a role for adrenaline during cardiopulmonary resuscitation? *Current opinion in critical care*. 2013;19(3):169-74.
47. Patanwala AE, Slack MK, Martin JR, Basken RL, Nolan PE. Effect of epinephrine on survival after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Minerva anestesiologica*. 2014;80(7):831-43.
48. Reardon PM, Magee K. Epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest: A critical review. *World journal of emergency medicine*. 2013;4(2):85-91.
49. Charaschaisri W, Jongprasartsuk K, Rungruanghiranya S, Kaufman L. Forensic aspect of cause of subendocardial hemorrhage in cardiopulmonary resuscitation cases: chest compression or adrenaline. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 2011;32(1):58-60.