



JAMA | Original Investigation

Effect of Vasopressin and Methylprednisolone vs Placebo on Return of Spontaneous Circulation in Patients With In-Hospital Cardiac Arrest A Randomized Clinical Trial

Lars W. Andersen, MD, MPH, PhD, DMSc; Dan Isbye, MD, PhD; Jesper Kjærgaard, MD, PhD, DMSc;
Camilla M. Kristensen, BS; Søren Darling, MD; Stine T. Zwisler, MD, PhD; Stine Fisker, CRNA;
Jens Christian Schmidt, MD; Hans Kirkegaard, MD, PhD, DMSc; Anders M. Grejs, MD, PhD;
Jørgen R. G. Rossau, MD; Jacob M. Larsen, MD, PhD; Bodil S. Rasmussen, MD, PhD; Signe Riddersholm, MD, PhD;
Kasper Iversen, MD, DMSc; Martin Schultz, MD, PhD; Jakob L. Nielsen, CRNA; Bo Løfgren, MD, PhD;
Kasper G. Lauridsen, MD, PhD; Christoffer Sølling, MD, PhD; Kim Pælestik, MD; Anders G. Kjærgaard, MD, PhD;
Dorte Due-Rasmussen, MD; Fredrik Folke, MD, PhD; Mette G. Charlot, MD, PhD;
Rikke Malene H. G. Jepsen, MD, PhD; Sebastian Wiberg, MD, PhD; Michael Donnino, MD; Tobias Kurth, MD, PhD;
Maria Høybye, BS; Birthe Sindberg, RN; Mathias J. Holmberg, MD, MPH, PhD; Asger Granfeldt, MD, PhD, DMSc

Agustín Morales Pieruzzini
Residencia de Cardiología
Hospital Cosme Argerich
22/02/2022

INTRODUCCIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- El paro cardíaco (PCR) intrahospitalario ocurre en aproximadamente 2000 y 300000 pacientes por año en los países de Dinamarca y Estados Unidos, respectivamente, con pobres resultados en la sobrevida al alta.
- La mayoría de las recomendaciones para el tratamiento del PCR intrahospitalario son extrapoladas del contexto extrahospitalario.
- Entre las drogas utilizadas actualmente para el manejo del PCR intrahospitalario se encuentran la **epinefrina**, la **amiodarona** y la **lidocaína**.

INTRODUCCIÓN



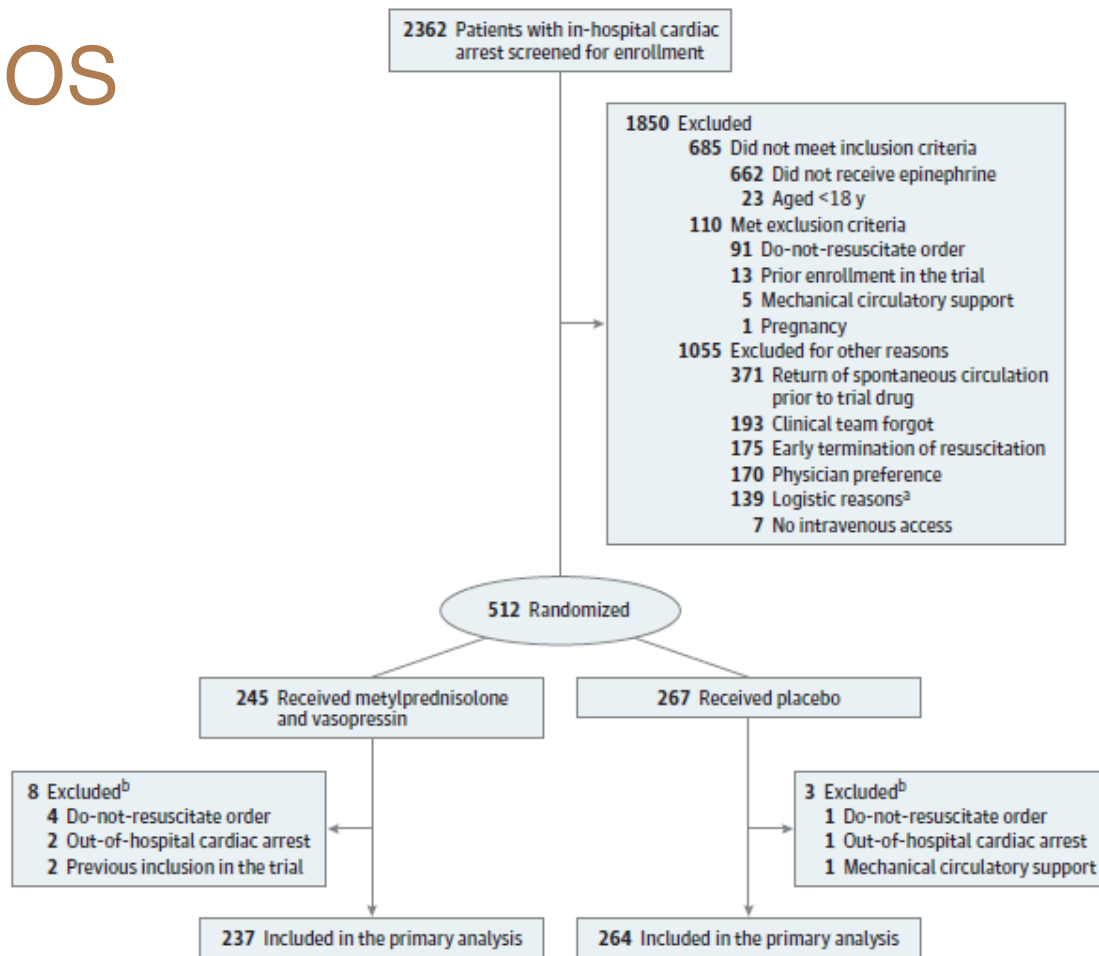
Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- En 2 estudios publicados en 2009 y 2013 se comparó la adición de 20 UI de vasopresina por cada dosis de epinefrina y 20 mg de metilprednisolona durante el PCR comparado con placebo, observándose resultados favorables a favor de la utilización de dichos fármacos.
- Sin embargo, debido a la falta de datos que confirmen estos hallazgos, las guías actuales no recomiendan su uso.
- Es el objetivo del presente estudio comprobar si la administración de vasopresina y glucocorticoides pueden mejorar el retorno de la circulación espontánea en el PCR intrahospitalario.

MÉTODOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología



MÉTODOS

- **Criterios de INCLUSIÓN:**

- ✓ Edad ≥ 18 años.
- ✓ Paro cardíaco intrahospitalario.
- ✓ Al menos 1 dosis de epinefrina durante la reanimación.

- **Criterios de EXCLUSIÓN:**

- ✓ Manifestación documentada por parte del paciente de no realizar reanimación.
- ✓ Soporte circulatorio mecánico invasivo al momento del PCR.
- ✓ Sospecha o confirmación de embarazo al momento del PCR.

MÉTODOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- **Rama METILPREDNISOLONA + VASOPRESINA** → 40 mg de metilprednisolona + 20 UI de Vasopresina luego de la 1° dosis de epinefrina → luego dosis adicionales de vasopresina por cada dosis de epinefrina (máximo 80 UI).
- **Rama PLACEBO** → cloruro de sodio 9 mg/mL.

MÉTODOS

Outcome primario:

- Retorno de la circulación espontánea.

Outcome secundario:

- Sobrevida a 30 días.
- Sobrevida a 30 días con resultado neurológico o favorable.

RESULTADOS

Características basales de los pacientes

Characteristic	No. (%)	
	Vasopressin and methylprednisolone (n = 237)	Placebo (n = 264)
Patient characteristics		
Age, y	71 (13)	70 (12)
Sex		
Male	148 (62)	174 (66)
Female	89 (38)	90 (34)
BMI ^b	26 (23-31)	26 (23-31)
Medical history^c		
Arterial hypertension	148 (62)	167 (63)
Coronary artery disease	76 (32)	92 (35)
Atrial fibrillation	69 (29)	66 (25)
Diabetes	69 (29)	78 (30)
Pulmonary disease	67 (28)	82 (31)
Cancer	55 (23)	49 (19)
Kidney disease	54 (23)	49 (19)
Chronic heart failure	47 (20)	56 (21)
Stroke	46 (19)	40 (15)
Venous thromboembolism	15 (6)	14 (5)
Liver disease	8 (3)	11 (4)
Dementia	5 (2)	3 (1)



RESULTADOS

Características basales de los pacientes

Characteristic	No. (%)	
	Vasopressin and methylprednisolone (n = 237)	Placebo (n = 264)
Patient characteristics		
Any glucocorticoids prior to hospital admission	34 (14)	30 (11)
Interventions prior to cardiac arrest		
Kidney replacement therapy	25 (11)	20 (8)
Invasive mechanical ventilation	20 (8)	30 (11)
Vasopressor infusion	13 (5)	23 (9)



RESULTADOS

Características del paro cardíaco

Characteristic	No. (%)	
	Vasopressin and methylprednisolone (n = 237)	Placebo (n = 264)
Patient characteristics		
Cardiac arrest characteristics		
Location		
Hospital ward	163 (69)	168 (64)
Intensive care unit	23 (10)	18 (7)
Emergency department	19 (8)	38 (14)
Cardiac catheterization laboratory	12 (5)	23 (9)
Operating room	4 (2)	3 (1)
Other ^d	16 (7)	14 (5)
Monitored	87 (37)	121 (46)
Witnessed	168 (71)	202 (77)
Initial rhythm		
Pulseless electrical activity	134 (57)	138 (52)
Asystole	82 (35)	95 (36)
Ventricular fibrillation	17 (7)	22 (8)
Ventricular tachycardia	4 (2)	9 (3)
Time from cardiac arrest recognition to		
Epinephrine administration, min	5 (3-7)	5 (3-8)
Drug administration, min	8 (6-12)	9 (6-12)



RESULTADOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Outcomes

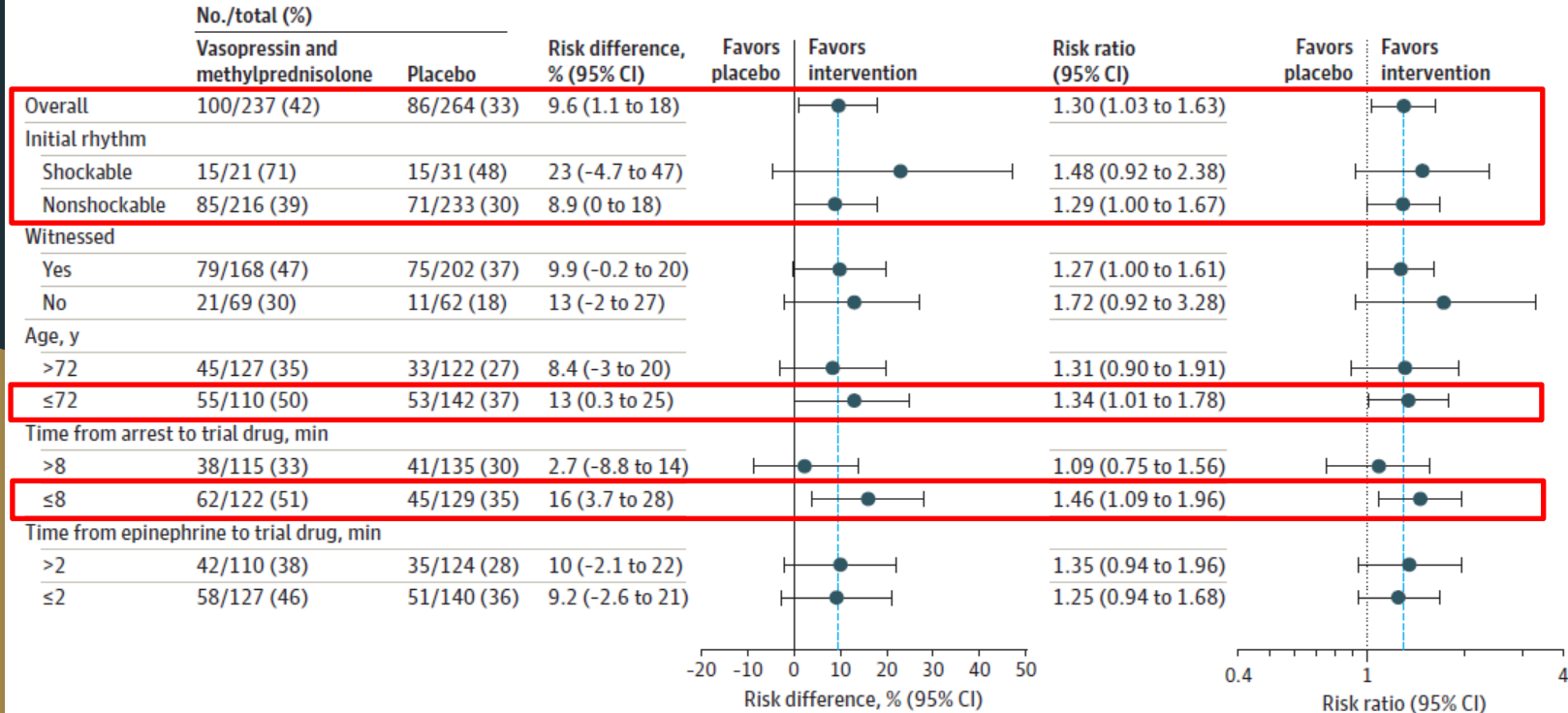
	Vasopressin and methylprednisolone (n = 237)	Placebo (n = 264)	Difference, % (95% CI) ^b	Risk ratio (95% CI)	P value
Primary outcome					
Return of spontaneous circulation	100 (42)	86 (33)	9.6 (1.1 to 18.0)	1.30 (1.03 to 1.63)	.03
Secondary outcomes					
30-d Outcomes					
Survival	23 (9.7)	31 (12)	-2.0 (-7.5 to 3.5)	0.83 (0.50 to 1.37)	.48
Favorable neurologic outcome (CPC 1-2) ^c	18 (7.6)	20 (7.6)	0.0 (-4.7 to 4.9)	1.00 (0.55 to 1.83)	>.99
Favorable neurologic outcome (mRS 0-3) ^d	11 (4.6)	19 (7.2)	-2.6 (-6.9 to 1.7)	0.64 (0.32 to 1.31)	
EQ-5D-5L ^e	62 (15)	56 (23)	6 (-4 to 17)		
EQ-5D-5L-Index ^e	45 (37)	40 (33)	5 (-14 to 24)		
90-d Outcomes					
Survival	20 (8.4)	24 (9.1)	-0.7 (-5.7 to 4.5)	0.93 (0.53 to 1.62)	
Favorable neurologic outcome (CPC 1-2) ^c	18 (7.6)	20 (7.6)	0.0 (-4.7 to 4.9)	1.00 (0.55 to 1.83)	
Favorable neurologic outcome (mRS 0-3) ^d	15 (6.3)	20 (7.6)	-1.3 (-5.8 to 3.4)	0.84 (0.44 to 1.58)	
EQ-5D-5L ^e	70 (18)	69 (18)	1 (-9 to 11)		
EQ-5D-5L-Index ^e	69 (32)	72 (26)	-3 (-20 to 14)		

RESULTADOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Análisis por subgrupos



DISCUSIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- En este estudio, la administración de vasopresina y metilprednisolona comparada con placebo durante el PCR resultó en una mejora estadísticamente significativa en el retorno de la circulación espontánea.
- Respecto a la vasopresina, es conocido su efecto vasoconstrictor, por lo que actualmente es recomendada como agente de segunda línea en el shock séptico.
- La vasoconstricción resulta de interés en el contexto del PCR, ya que un incremento de la presión arterial puede elevar la presión de perfusión coronaria, aumentando la posibilidad de retorno de la circulación espontánea.

DISCUSIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- En comparación con los estudios previos, si bien en el presente estudio se observó una mejoría en cuanto al retorno de la circulación espontánea, no ocurrió lo mismo respecto a la sobrevida.
- Por otro lado, el retorno de la circulación espontánea es el principal objetivo de la reanimación cardiopulmonar.
- Además, la finalidad de la vasopresina y la metilprednisolona es aumentar el retorno de la circulación espontánea, y es posible que se necesiten otras intervenciones para traducir este efecto en mejoras a largo plazo.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

- ✓ Estudio grande, en contexto de PCR intrahospitalario.
- ✓ Incluyó más pacientes que los estudios anteriores juntos.
- ✓ Multicéntrico.
- ✓ Se obtuvieron resultados a largo plazo de todos los pacientes.
- ✓ No se observaron pérdidas en el seguimiento.



LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- x Una gran proporción de pacientes inicialmente reclutados no fueron incluidos.
- x Si bien la mediana de tiempo de administración de las drogas fue de 8 minutos, en algunos pacientes se administró relativamente tarde, lo que podría influir en los resultados.
- x El estudio se ajustó al outcome primario, y dada la menor proporción de pacientes con supervivencia y resultados neurológicos favorables, el mismo no tuvo poder estadístico para estos resultados.
- x Si bien la supervivencia global puede parecer baja en el presente estudio, es probable que se deba a los criterios de inclusión, los cuales requerían la administración de al menos una dosis de epinefrina.



CONCLUSIONES

- Entre los pacientes con PCR intrahospitalario, la administración de vasopresina y metilprednisolona comparada con placebo aumentó significativamente la probabilidad de retorno de la circulación espontánea.
- Sin embargo, es incierto si este tratamiento resulta en un beneficio o perjuicio para la sobrevida a largo plazo.



PICOTS

- ✓ **Population**: se reclutaron 2362 pacientes con PCR intrahospitalario, de los cuales se analizaron 501. El promedio de edad fue de 71 años, 65% eran de sexo masculino. El 63% presentaba hipertensión arterial, 35% enfermedad coronaria y el 30% eran diabéticos. El 90% presentó PCR en ritmo no desfibrilable (55% AESP y 35% asistolia). El tiempo promedio desde el diagnóstico a la administración de las drogas en estudio fue de 8 minutos.
- ✓ **Intervention/Comparator**: ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Se evaluó la administración de vasopresina en dosis de 20 UI (máximo 80 UI) y metilprednisolona 20 mg durante la reanimación del PCR. 237 pacientes recibieron dichas drogas y 264 recibieron placebo.
- ✓ **Outcome**: el PFP fue el retorno de la circulación espontánea. El mismo fue significativamente mayor para el grupo de pacientes que recibió vasopresina + metilprednisolona $p=0.03$). El PFS fue la sobrevida y los resultados neurológicos favorables a 30 días, sin diferencias significativas.
- ✓ **Timing**: se reclutaron pacientes desde el 15 de Octubre de 2018 hasta el 21 de Enero de 2021. Se realizó un seguimiento a 90 días.
- ✓ **Setting**: ensayo clínico multicéntrico, realizado en 10 centros de Dinamarca.

QUESTION Does the combination of vasopressin and methylprednisolone administered during in-hospital cardiac arrest improve return of spontaneous circulation?

CONCLUSION This trial found that for in-hospital cardiac arrest, vasopressin and methylprednisolone, vs placebo, significantly increased the likelihood of return of spontaneous circulation; it is uncertain if this treatment results in benefit or harm for long-term survival.

POPULATION

322 Men
179 Women



Adults with in-hospital cardiac arrest

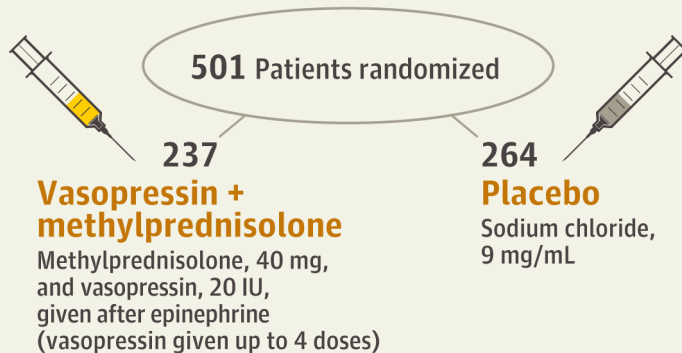
Mean age: 71 years

LOCATIONS

10 Hospitals
in Denmark



INTERVENTION



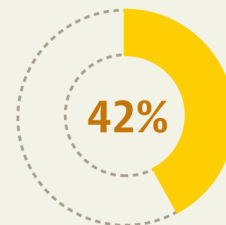
PRIMARY OUTCOME

Return of spontaneous circulation, defined as spontaneous circulation with no further need for chest compressions sustained for at least 20 minutes

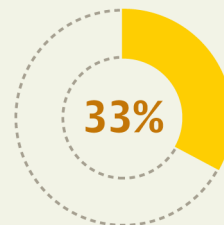
FINDINGS

Patients who had return of spontaneous circulation

Vasopressin + methylprednisolone
100 of 237 patients



Placebo
86 of 264 patients



Results were statistically significant:
Risk difference, **9.6%** (95% CI, 1.1% to 18.0%)



JAMA | **Original Investigation**

Effect of Vasopressin and Methylprednisolone vs Placebo on Return of Spontaneous Circulation in Patients With In-Hospital Cardiac Arrest A Randomized Clinical Trial

Lars W. Andersen, MD, MPH, PhD, DMSc; Dan Isbye, MD, PhD; Jesper Kjærgaard, MD, PhD, DMSc;
Camilla M. Kristensen, BS; Søren Darling, MD; Stine T. Zwisler, MD, PhD; Stine Fisker, CRNA;
Jens Christian Schmidt, MD; Hans Kirkegaard, MD, PhD, DMSc; Anders M. Grejs, MD, PhD;
Jørgen R. G. Rossau, MD; Jacob M. Larsen, MD, PhD; Bodil S. Rasmussen, MD, PhD; Signe Riddersholm, MD, PhD;
Kasper Iversen, MD, DMSc; Martin Schultz, MD, PhD; Jakob L. Nielsen, CRNA; Bo Løfgren, MD, PhD;
Kasper G. Lauridsen, MD, PhD; Christoffer Sølling, MD, PhD; Kim Pælestik, MD; Anders G. Kjærgaard, MD, PhD;
Dorte Due-Rasmussen, MD; Fredrik Folke, MD, PhD; Mette G. Charlot, MD, PhD;
Rikke Malene H. G. Jepsen, MD, PhD; Sebastian Wiberg, MD, PhD; Michael Donnino, MD; Tobias Kurth, MD, PhD;
Maria Høybye, BS; Birthe Sindberg, RN; Mathias J. Holmberg, MD, MPH, PhD; Asger Granfeldt, MD, PhD, DMSc

Agustín Morales Pieruzzini
Residencia de Cardiología
Hospital Cosme Argerich
22/02/2022