

## Guía de Hantavirus Andes Sur 2019:

¿Debería usarse ECMO en Síndrome Cardiopulmonar grave por Hantavirus?

### Primer Congreso Patagónico Internacional de Hantavirus Andes Sur



#### Título

Oxigenación por membrana extracorpórea o **ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation)** para el tratamiento de Síndrome cardio-pulmonar por Hantavirus.

#### Autores:

Fernando Tortosa  
German Santamaria  
Ariel Izcovich

#### Panel expertos:

Sonia Villarroel. Comité extracorpórea SATI. UCI Hospital Italiano de Buenos Aires  
Rene Lopez. Facultad de Medicina, Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo. Chile  
Patricia Angeleri. Directora Nacional de Epidemiología. Argentina  
Alfredo Muruaga. Secretario de Políticas Públicas. Provincia de Río Negro  
German Santamaria. Jefe de Terapia Intensiva Htal Bariloche. Pvcia. Río Negro  
Martin Lorenzon. Comité ECMO. Hospital Castro Rendon. Neuquen  
Alexis Munos. Comité ECMO. Hospital Castro Rendon. Neuquen  
Sebastian Mare. Terapia Intensiva Hospital Esquel  
Teresa Estrella. Epidemiología Chubut

#### Colaboradores:

Lic. Dana Prandi  
Lic. Vivian Mathis

#### Fecha de realización

18 de Enero de 2019

#### Fecha de última actualización

9 de Marzo de 2019

**Conflictos de interés**

No se presentaron. Se adjuntan declaraciones juradas.

## Introducción

Tecnología: Oxigenación por membrana extracorpórea o ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) veno arterial.

Características de la tecnología:

El soporte vital extracorpóreo veno-arterial (ECMO-VA) es una alternativa terapéutica para aquellos pacientes que cursan con falla cardiopulmonar que, a pesar de optimizar la ventilación mecánica y el soporte hemodinámico o aplicar terapias avanzadas (ventilación diferencial, posición prono, óxido nítrico, etc), son incapaces de superar la hipoxemia y la depresión miocárdica. El síndrome cardiopulmonar por virus Hanta (SCPH) se caracteriza por hipotensión, disminución del índice cardíaco, aumento de la resistencia vascular sistémica y edema pulmonar por incremento de la permeabilidad vascular. En un subgrupo de enfermos, estas manifestaciones pueden culminar en falla respiratoria y depresión miocárdica severas, asociadas a elevada mortalidad (21-24). En estos casos, el ECMO-VA puede sustituir temporalmente la función cardíaca y respiratoria mientras se supera el período de máximo riesgo vital (24).

## Mecanismo de acción:

Existen 2 tipos principales de ECMO: venovenoso y venoarterial. Para el shock cardiogénico en adultos, se utiliza el método venoarterial. La sangre se extrae a través del sistema venoso (generalmente la vena femoral o la aurícula derecha) y se bombea a través de un oxigenador, donde el intercambio de gases de oxígeno y dióxido de carbono toma lugar. Luego se devuelve al sistema arterial (generalmente la arteria femoral o la aorta ascendente). Los pacientes reciben una infusión continua de un anticoagulante (heparina), para prevenir la coagulación de la sangre en el sistema externo. Para pacientes con insuficiencia renal, se puede integrar una unidad de hemofiltración en el circuito.

El ECMO ofrece entonces dos formas básicas de soporte: veno-venoso (ECMO V-V) cuando el circuito se origina y termina en el compartimiento venoso y veno-arterial (ECMO V-A) cuando se inicia en el lecho venoso y termina en el arterial (37, 38). El ECMO V-V, al establecer un cortocircuito restringido al compartimiento venoso de retorno, posee un efecto mínimo sobre la función cardíaca y una mejoría en esta última sólo puede ser atribuida a elevación de la saturación arterial. Esta forma de soporte, por lo tanto, está indicada exclusivamente cuando la función cardíaca es suficiente para suplir la perfusión tisular. En general, ambas cánulas venosas se sitúan próximas a la aurícula derecha, de modo que parte de la sangre oxigenada reingresa en el circuito. Esto último explica por qué incrementos del flujo extracorpóreo superiores a 50% del gasto cardíaco nativo, no ofrecen ventajas en la oxigenación sistémica. Este fenómeno, conocido como recirculación, limita la capacidad para elevar la saturación arterial a valores sólo discretamente superiores a 80 u 85%, hecho que hace indispensable mantener el soporte ventilatorio. En esta variedad de ECMO la presión arterial y el monitoreo hemodinámico con **CAP no** se alteran sustancialmente (38). En el ECMO V-A, en cambio, se

establece un cortocircuito entre el compartimiento venoso y la circulación arterial sistémica, por lo que sólo una parte del retorno venoso sistémico ingresa a la circulación pulmonar nativa. Esto permite minimizar el cortocircuito intrapulmonar y reducir la presión arterial pulmonar, mecanismo que descomprime el ventrículo derecho y optimiza la función cardíaca. El flujo extracorpóreo retorna sangre completamente oxigenada a la circulación sistémica elevando sustancialmente la PaO<sub>2</sub>, lo que hace posible reducir el soporte ventilatorio, características que lo sitúan como el método de elección en pacientes que cursan con deterioro concomitante de la función cardíaca y pulmonar, como es el caso del paciente aquí presentado. Debemos considerar, además, que al existir un cortocircuito de derecha a izquierda, tanto las variables entregadas por el CAP, como la presión arterial de pulso carecen de significado clínico y la presión arterial media pasa a ser el principal parámetro de monitorización (38, 39, 40).

En este tipo de circuito, la post-carga ventricular izquierda depende en gran medida de la activación del eje renina-angiotensina aldosterona, magnitud del flujo extracorpóreo seleccionado y de la localización de la cánula arterial. Cuando ésta se ubica en el arco aórtico y el flujo extracorpóreo debe ser elevado para satisfacer las necesidades del paciente, se puede producir un incremento desmedido de la post-carga ventricular izquierda. Cabe destacar que con esta localización, la sangre oxigenada se mezcla con aquella que posee bajo contenido arterial de oxígeno proveniente de la circulación cardiopulmonar nativa, por lo tanto, dicha mezcla se distribuye a través del hemicuerpo inferior antes de retornar a la circulación pulmonar y alcanzar el hemicuerpo superior, hecho que explica la coloración cianótica en dicho territorio.

### **Descripción de la Tecnología**

Los mejores resultados obtenidos con el uso de ECMO en los últimos años, se relacionan con el perfeccionamiento de la técnica y modificación de los criterios de selección de los pacientes (34). Entre ellos destaca la implementación precoz del ECMO, es decir, antes que se instale el daño pulmonar inducido por ventilación mecánica (35).

En Chile, la mortalidad del SCPH causada por virus Andes Sur, sigue siendo elevada (36%) y aquellos enfermos que en las primeras 24 h desarrollan hipoxemia refractaria y disfunción cardíaca de progresión rápida, tienen 100% de mortalidad (36).

Para identificar pacientes con SCPH que requerirán asistencia extracorpórea se propone la presencia de shock refractario con índice cardíaco  $<2,5$  L/min/m<sup>2</sup> y láctico sérico  $>4$  mmol/L (23).

## Contexto

Las infecciones por virus del género Hanta pertenecientes a la familia Hantaviridae ocurren principalmente a través de la inhalación de aerosoles provenientes de excretas de roedores infectados, siendo el *Olygoryzomys longicaudatus* el reservorio en nuestro medio. La transmisión entre humanos no es la forma de contagio más habitual pero está demostrada desde el año 1996 exclusivamente para la variante Andes . Estos virus causan dos síndromes diferentes, la fiebre hemorrágica con síndrome renal en Europa y Asia con una mortalidad aproximada del 15 % y el síndrome cardiopulmonar en América con una mortalidad que puede alcanzar el 50%. (Cantoni et al., 1997, Riquelme et al., 2015) La comarca andina (Río Negro y Chubut), suelen tener en las épocas estivales, un número regular de casos de hantaviriosis reportados anualmente. En la provincia del Chubut, en el período de 30 años comprendido entre el año 1988 y el presente, se reportaron un total de 97 casos confirmados de hantaviriosis con un total de 33 fallecidos (letalidad del 34%). Esta enfermedad se presenta en nuestra región frecuentemente como casos esporádicos o en pequeños clusters pero ocasionalmente produce brotes en los que aparentemente predomina el contagio interhumano como el ocurrido en 1996 en Bolsón/Bariloche con y el actual con epicentro en Epuyén con 34 casos y 11 muertes a la fecha.

- Brote de Hantavirus por Virus Andes que afecta desde el mes de Noviembre de 2018 a la comarca Andina (con epicentro en la localidad de Epuyén, Chubut) con 28 pacientes infectados en el mes 2 de brote y 35% de mortalidad global (elevada mortalidad global)
- Falta de alternativas terapéuticas en esta etapa para disminuir la mortalidad en síndrome cardio-pulmonar por hantavirus.

¿Es la OMEC o **ECMO**, segura y eficaz para el tratamiento de Síndrome cardio pulmonar por Hantavirus?

## **I. Estrategia de Búsqueda:**

Protocolo de búsqueda bibliográfica (palabras clave, combinaciones, sitios consultados, tabla de resultados).

Se realizó una búsqueda con tres operadores independientes, en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como Google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo.

Se realizó una búsqueda en bases de datos de metaanálisis y revisiones sistemáticas, ensayos clínicos finalizados o en desarrollo, series de casos, reportes de casos. Se realizó una búsqueda de bibliografía secundaria y posteriormente búsqueda de literatura gris contactando autores acerca de estudios no publicados y en vías de publicación.

Se realizó una búsqueda de proyectos de investigación actualmente en desarrollo en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en cualquier idioma sin restricción de acceso, publicado hasta el 18 de Enero de 2019.

Se priorizó la inclusión de ensayos clínicos, series de casos, casos, estudios no publicados, revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

## **II. Pregunta PICO**

Preguntas: ¿Es eficaz la ECMO para reducir la mortalidad en pacientes con formas graves de síndrome cardiopulmonar por hantavirus? ¿Es segura la ECMO en pacientes con formas graves de síndrome cardio-pulmonar por hantavirus?

P- Paciente con sdme cardio-pulmonar por hantavirus

I- ECMO

C- Sostén habitual en UTI

O- Mortalidad 28 días y mortalidad al año. Complicaciones. Costo

## Resultados de la búsqueda

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
<b>TRIP DATA BASE/EXCEL ENCIA CLINICA</b>	P: (hantavirus) I: (ECMO) P: (cardiogenic shock) I: (ECMO)	9 19	0 11
<b>COCHRANE DATA BASE</b>	"ECMO" in Title Abstract Keyword AND "cardiogenic shock" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)'  "ECMO" in Title Abstract Keyword AND "Hanta virus" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)'	29 trials  0	11
<b>LILACS</b>	Hantavirus ecmo	1	1
<b>PUBMED</b>	("Extracorporeal Membrane Oxygenation"[Mesh]) AND ( "Hantavirus Pulmonary Syndrome"[Mesh] OR "Hantavirus"[Mesh] OR "Hantavirus Infections"[Mesh] OR "Hantaviriosis" [Supplementary Concept] )	29	10
<b>Scielo</b>	hantavirus	173	4
<b>Nice</b>	Ecmo " cardiogenic	11	1

<b>guidelines</b>	shock”		
<b>Epistemonikos</b>	Hantavirus ecmo	9	5
<b>Clinicaltrials.gov</b>	Hantavirus ecmo Ecmo “cardiogenic shock”	0 21	0 4
<b>Búsqueda secundaria-Literatura gris</b>			

## ECMO y ARDS

#1 MeSH descriptor: [Extracorporeal Membrane Oxygenation] explode all trees

#2 ((extracor\* or extra-cor\*) and membra\* and oxygen\*) or ECMO:ti,ab or ((carbon dioxide or CO2) near remov\*) or ((pump?free or pumpless or interventional) near lung?assist\*) or (PECLA or iLA):ti,ab

#3 #1 or #2

#4 ((lung near assist\*) or (severe near (respiratory or cardiac or lung or heart) near (insufficiency or failure)))

#5 (lung near assist\*):ti,ab

#6 (#3 and #4) or #5

Resumen de estudios incluidos en ECMO y Hantavirus

### Estudios ECMO y Hantavirus

<b>Estudio</b>	<b>Diseño/n/población/comparador</b>	<b>Punto final</b>	<b>Resultados</b>	<b>Limitaciones del estudio</b>	<b>Certeza</b>
Crowley MR y col (1998)	Serie de casos. n=7 síndrome cardiopulmonar por hantavirus con enfermedad severa. n=3 con criterios de mortalidad 100% ingresaron a ECMO (al menos 2 de a) índice cardíaco <2,5 l / min / m2; b)	muerte	Mortalidad n 1/3 de los incluidos en ECMO.	Estudio retrospectivo	baja

	concentración sérica de lactato de > 4.0 mmol / L (rango normal de 0.0 a 2.2); c) actividad eléctrica sin pulso o fibrilación ventricular o taquicardia ventricular; yd) shock refractario a pesar de la reanimación con líquidos y medicamentos vasoactivos)				
Castillo-Naranjo y col (2000)	Serie de casos. n= n=21. No uso ECMO	muerte	Los 10/10 que presentaron shock murieron	No usó ECMO	N/A. Retrospectivo. NO usó ECMO. Útil como antecedente de mortalidad sin ECMO
Castillo-Naranjo y col (2001)	Serie de casos n= 16. No ECMO	Muerte, parámetros de laboratorio, mediciones HD	9/16 murieron. 9/9 shock 8/9 bajo IC. 119 IC normal	No usó ECMO	N/A Útil para valorar mediciones y patrones hemodinámicos. Laboratorio
Tomicic-Vial y col (2005)	Presentación de caso n=1	Muerte. Parámetros hemodinámicos	Exito 1/1 ECMO sin complicaciones.	Presentación de caso	Muy Baja. Útil para: descri-

		-micos			be el método de uso de ECMO veno-arterial para el patrón hemodinámico prevalente en el SCP por hantavirus Andes Sur
Dietl y col (2008)	Serie de Casos n=38. Todos recibieron ECMO. Criterios para iniciar ECMO Clínica de SCP y un índice cardíaco menos de 2.0 L min : shock refractario 38 (100%) Hipoxia severa (relación PaO2 / FIO2, 60) 23 (60.5%) Masaje cardíaco externo 8 (21.0%)	Muerte. Complicaciones	Sobrevida 23/38 (60,5%) para una supervida esperada del 0% (todos tenían shock refractario). 8/23 supervivientes presentaron complicaciones graves (isquemia de miembros inferiores, sangrado mayor, amputación) 2 pacientes fueron desconectados a pedido de familiares.	Estudio retrospectivo. Virus sin nombre.	Baja
Wernly y col (2011)	Serie de casos n=51 pacientes. En la primera fase entraban en ARM y si shock ECMO y en la segunda fase en forma	Muerte, complicaciones	Sobrevida en la primera fase 14/26 Sobrevida en la segunda fase 20/25. Mortalidad global 33% (17/51). Sobrevida global	Estudio retrospectivo. Virus sin nombre. Criterios	Baja

	simultánea ARM y ECMO. 100% ingresaron con inotrópicos y 20% con Paro cardiaco al ingreso a ECMO		67% (esperada 0%). Complicaciones percutáneas. se produjo canulación en 4/18 (22.27%) pacientes: hematoma retroperitoneal en 2/18 (11.1%) e isquemia de la extremidad inferior en 2/18 (11.1%) pacientes Las complicaciones de la canulación femoral abierta ocurrieron en 12/33 (36.3%) pacientes: sangrado en 10/33 (30.3%) pacientes e isquemia en 2 / 33 (6.1%) pacientes.	de ingreso en ECMO diferentes (en la segunda fase fue precoz en ARM y sin shock cardiogénico)	
Vollmar y col (2016)	Presentación de caso n=1 SCPH más SDRA asociado con shock (vasoplejía) realización de ECMO venoarterial.	Muerte. Complicaciones	Sobrevida 1/1. Complicaciones: CID, distress respiratorio severo, fallo multiorgánico, patrón hemodinámico vasopléjico	Presentación de caso. Puumal a virus.	Muy Baja
Bugedo y col (2016)	Presentación de caso n=1 SCPH más SDRA asociado con shock (cardiogénico) realización de ECMO venoarterial	Muerte. Complicaciones.	Sobrevida 1/1 Mujer de 30 años. Patrón hemodinámico de shock cardiogénico. Recibió corticoides y plasma hiperinmune	Presentación de caso. Virus Andes Sur	Muy Baja
Yao y col (2016)	Presentación de caso n=1	Muerte.	Sobrevida 1/1 Hombre 22	Present	Muy baja

	SCPH más SDRA asociado con shock (cardiogénico) realización de ECMO venoarterial	Complicaciones.	años. Patrón hemodinámico de shock cardiogénico. Recibió corticoides, ATB, plasma hiperinmune y terapia de reemplazo renal por 48 horas.	ación de caso. Virus sin nombre	
Kuenzli y col (2018)	Presentación de 2 casos importados en Suiza de SCPH por virus Andes n=2. Convivientes. n=1 sin criterio de ECMO. n=1 ECMO-VA	Muerte. complicaciones	Sobrevida 1/1. Complicaciones: CID, isquemia de miembro, fasciotomía. Amputación. Esternotomía. Mediastinitis. Empiema pleural. Se le administraron corticoides, antibióticos y hemodiálisis	Presentación de caso por virus Andes. Convivientes. Casos importados	Muy baja

---

## Resultados:

---

### 1-Eficacia y seguridad

#### Evidencia directa: ECMO en síndrome cardio-pulmonar por hantavirus

La evidencia encontrada se basa en estudios observacionales (casos y series de casos), tomando en cuenta que los pacientes incluidos y conectados en ECMO-VA presentan de acuerdo con Crowley y col y otros autores, parámetros clínicos y de laboratorio asociados con una mortalidad del 100% en dicha fase de la enfermedad.

**Crowley y col (1998)** evaluaron pacientes con infección confirmada por Hantavirus, que desarrollaron insuficiencia cardiopulmonar grave en la que la terapia convencional no tuvo éxito. Por otra parte se revisaron los registros de pacientes anteriores tratados con síndrome pulmonar por Hantavirus y se encontraron hallazgos consistentes con una mortalidad del 100% a) índice cardíaco de  $<2,5 \text{ L / min / m}^2$ ; b) concentración sérica de lactato de  $> 4.0 \text{ mmol / L}$  (rango normal de 0.0 a 2.2); c) actividad eléctrica sin pulso o fibrilación ventricular o taquicardia ventricular; y d) choque refractario a pesar de la reanimación con líquidos y drogas vasoactivas.  $n=7$  pacientes ingresaron con síndrome pulmonar confirmado por Hantavirus e insuficiencia cardiopulmonar grave. 3 de los 7 pacientes tenían al menos dos de los cuatro criterios para una tasa de mortalidad del 100% mencionada anteriormente, fallo en la terapia convencional. Estos tres pacientes recibieron apoyo con ECMO venoarterial. El primer paciente fue colocado en ECMO durante un paro cardíaco y murió. Los siguientes dos pacientes que recibieron ECMO para el síndrome pulmonar por Hantavirus sobrevivieron después de sesiones de ECMO relativamente cortas y sin complicaciones.

**Tomicic, Vial y col (2005)** presentan el caso de un joven varón de 24 años de edad previamente sano con clínica de Síndrome cardiopulmonar por hantavirus (virus Andes Sur) que es ingresado a unidad de cuidados intensivos consciente, hipotenso, taquicárdico, taquipneico, febril con APACHE II de 27 puntos, se instaló catéter de arteria pulmonar (CAP) y monitor PiCCO (Pulsion Medical System, Munich, Alemania) cuyos resultados sugirieron edema pulmonar de permeabilidad. Seis horas después se conectó a ventilación mecánica a las 29 h, su situación cardiorrespiratoria se deterioró, a pesar del aumento progresivo del soporte vasoactivo y optimización de la ventilación mecánica con parámetros hemodinámicos compatibles con shock cardiogénico por lo que es conectado soporte cardiopulmonar extracorpóreo vía venoarterial fémoro-femoral, con cánulas 21 y 19 French (Biomedicus, Medtronic, Grand Rapids, MI, USA) bajo anticoagulación sistémica). El paciente sobrevive sin complicaciones a pesar de tener parámetros de ingreso a ECMO que indicaban una mortalidad del 100%.

**Dietl y col (2008)** Valoraron en una serie de casos de 38 pacientes con síndrome cardiopulmonar severo por Hantavirus que fueron apoyados con ECMO. La duración de la oxigenación con membrana extracorpórea promedió 132 horas (rango: 5-276 horas).

Las complicaciones de la canulación percutánea ocurrieron en 4 (26,6%) de 15 pacientes: hematoma retroperitoneal en 2 (13,3%) e isquemia de las extremidades inferiores en 2 (13,3%). Las complicaciones de la canulación femoral abierta ocurrieron en 8 (34,8%) de 23 pacientes: sangrado severo en 7 (30,4%) pacientes e isquemia de las extremidades inferiores en 1 (4,3%) paciente que requirió una amputación de la pierna.

La sobrevida global fue del 60,5% (23/38 pacientes). Todos los sobrevivientes se recuperaron completamente y fueron dados de alta del hospital después de una estadía promedio en el hospital de 20.8 días (rango: 10-39 días).

**Wernly y col (2011)** Realizaron un estudio retrospectivo en un total de 51 pacientes con Síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH) refractario que fueron apoyados con ECMO. Los pacientes del fueron intubados cuando se volvieron hipóxicos y se colocaron en ECMO cuando se hicieron hemodinámicamente inestables durante la primera fase del análisis, mientras que los pacientes en el segundo período de análisis se intubaron y se colocaron casi simultáneamente en ECMO cuando se descompensaron. Presentaron complicaciones por la canulación femoral 4/18 (22,27%), hematoma retroperitoneal en 2/18 (11,1%) e isquemia de la extremidad inferior en 2/18 (11,1%). Las complicaciones de la canulación femoral abierta ocurrieron en 12/33 (36,3%) pacientes: sangrado en 10/33 (30,3%) pacientes e isquemia en 2/33 (6,1%) pacientes. La supervivencia global fue del 66,6% (34 de 51 pacientes); 56% (14/26) para el grupo A y 80% (20/25) para el grupo B ( $p = 0,048$ ). Todos los sobrevivientes se recuperaron y fueron dados de alta del hospital luego de una estadía promedio en el hospital de 19.8 días (rango: 10-39 días). 34 /51 pacientes con ECMO sobrevivieron a pesar de tener una sobrevida esperada del 0%.

---

## ECMO comparado con Tratamiento de soporte en Pacientes con compromiso cardiopulmonar grave por Hantavirus

---

Paciente o población : Pacientes con compromiso cardiopulmonar grave por Hantavirus

Intervención : ECMO

Comparación: Tratamiento de soporte

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Tratamiento de soporte	Riesgo con				
Mortalidad evaluado con : Pacientes	La mortalidad fue del 34% (33 de 97 pacientes) en el grupo de pacientes tratados con ECMO mientras que en el grupo e aquellos que no recibieron dicho			116 (10 estudios observacionales)	 MODERAD O <sup>a,b</sup>	ECMO podría mejorar la sobrevida de pacientes con síndrome cardiopulmonar por Hantavirus

---

con Hantavirus	tratamiento falleció el 100% (19 de 19)		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10			
seguimiento : rango 30 días a 120 días						
Mortalidad evaluado con : Pacientes con SDRA	602 por 1000	512 por 1000 (410 a 645)	RR 0.85 (0.68 a 1.07) <sup>c</sup>	508 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) <sup>11,12,13,d</sup>	⊕⊕⊕⊕ BAJA <sup>e,f</sup>	ECMO podría mejorar la supervivencia de pacientes con síndrome cardiopulmonar por Hantavirus
seguimiento : rango 60 días a 180 días						
Complicaciones graves evaluado con : Pacientes con Hantavirus	Complicaciones graves asociadas al procedimiento = 10.3% (IC95% 4 - 15.3) (10 de 97 pacientes)			97 (8 estudios observacionales) <sup>1,2,3,4,5,6,8,9</sup>	⊕⊕⊕⊕ MODERAD <sup>g,h</sup>	ECMO probablemente se asocia a complicaciones graves
seguimiento : rango 30 días a 120 días						
Complicaciones médicas asociadas al procedimiento evaluado con : ECMO veno-venoso	Complicaciones médicas asociadas al procedimiento (sangrados, eventos tromboembólicos, neumotorax, infecciones asociadas a la canula) = 40.2% (IC95% 25.8 - 56.5).			1042 (12 estudios observacionales) <sup>14</sup>	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>i</sup>	
seguimiento : Durante la internación						

<p><b>Complicaciones mecánicas asociadas al procedimiento</b></p> <p>evaluado con : ECMO venovenoso</p> <p>seguimiento : Durante la internación</p>	<p>Complicaciones mecánicas asociadas al procedimiento (falla del oxigenador, falla de la canula) = 10.9% (4.7 - 23.5)</p>	<p>1042</p> <p>(12 estudios observacionales)<sup>14</sup></p>	 <p>BAJA<sup>h,i,j</sup></p>
<p><b>Desenlaces neurológicos</b></p> <p>evaluado con : Pacientes pediátricos sobrevivientes luego de haber sido tratados con ECMO</p>	<p>De los pacientes sobrevivientes luego de haber sido tratados con ECMO: 10% y el 50% presentaron trastornos cognitivos; 16-46% trastornos del comportamiento; 12% deficit motor severo.</p>	<p>(60 estudios observacionales)<sup>15</sup></p>	 <p>MUY BAJA<sup>k</sup></p>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

## Explicaciones

- a. Se realizó una comparación indirecta entre distintas cohortes ya que no se identificaron estudios comparativos (con grupo control)
- b. Se asume una reducción del 66% en la mortalidad como un efecto grande
- c. La estimación de los resultados combinados, incluyendo 2 ERC publicados en 1979 y 1994, fue de RR 0.96 (IC95% 0.86 - 1.07)
- d. Se utilizó la información de ERC publicados en los últimos 10 años asumiéndose que los avances tecnológicos probablemente hayan afectado la efectividad del método
- e. Estimación basada en estudios que incluyeron pacientes con SDRA no necesariamente secundario a Hantavirus. Se asume que el efecto en pacientes con síndrome cardiopulmonar por Hantavirus podría ser diferente
- f. IC95% que incluye ausencia de beneficios
- g. Inadecuada cantidad de eventos
- h. Se asume que el riesgo de este tipo de complicaciones en un grupo control hipotético es cercano a 0% por lo que se considera, a priori, como alta la certeza en la incidencia de estas complicaciones
- i. Variabilidad significativa en la incidencia reportada de efectos adversos
- j. La intervención implementada en pacientes con Hantavirus es ECMO veno-arterial que podría presentar una incidencia distinta de este tipo de complicaciones
- k. Estudios sin rama control

## Referencias

1. Kuenzli, Andrea B., Marschall, Jonas, Schefold, Joerg C., Schafer, Margaret, Engler, Oliver B., Ackermann-Gäumann, Rahel, Reineke, David C., Suter-Riniker, Franziska, Staehelin, Cornelia. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Due to Imported Andes Hantavirus Infection in Switzerland: A Multidisciplinary Challenge, Two Cases and a Literature Review. 2018.
2. Yao, Han, McDonald, Emily G.. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of severe refractory hantavirus cardiopulmonary syndrome. 2016.
3. Bugeo, Guillermo, Florez, Jorge, Ferres, Marcela, Roessler, Eric, Bruhn, Alejandro. Hantavirus cardiopulmonary syndrome successfully treated with high-volume hemofiltration. 2016.
4. Vollmar, Patrick, Lubnow, Matthias, Simon, Michaela, Müller, Thomas, Bergler, Tobias, Alois, Philipp, Thoma, Bryan R., Essbauer, Sandra. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to Puumala virus in Germany. 2016.
5. Dietl, Charles A., Wernly, Jorge A., Pett, Stuart B., Yassin, Said F., Sterling, José P., Dragan, Robert, Milligan, Karen, Crowley, Mark R.. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. 2008.
6. Tomicic F, Vinko, Espinoza R, Mauricio, Torres M, Javier, Abarca Z, Juan, Montes S, José Miguel, Luppi N, Mario, Concha F, Andrés, Reynolds H, Enrique, Laporte M, Alberto, Canals L, Claudio, Vial C, Pablo. Adición de un cortocircuito arterio-venoso durante el soporte vital extracorpóreo veno-arterial de un paciente con síndrome cardiopulmonar por Hantavirus: Caso clínico. 2005.
7. Castillo, C., Naranjo, J., Sepúlveda, A., Ossa, G., Levy, H.. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. 2001.
8. Crowley, M. R., Katz, R. W., Kessler, R., Simpson, S. Q., Levy, H., Hallin, G. W., Cappon, J., Krahlung, J. B., Wernly, J.. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. 1998.

9. Wernly, Jorge A., Dietl, Charles A., Tabe, Cyril Etta, Pett, Stuart B., Crandall, Cameron, Milligan, Karen, Crowley, Mark R.. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*; Dec 2011.

10. Castillo H., Constanza, Naranjo L., Jorge, Ossa A., Gonzalo. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en 21 adultos en la IX Región de Chile. 2000.

11. Bein, Thomas, Weber-Carstens, Steffen, Goldmann, Anton, Müller, Thomas, Staudinger, Thomas, Brederlau, Jörg, Muellenbach, Ralf, Dembinski, Rolf, Graf, Bernhard M., Wewalka, Marlene, Philipp, Alois, Wernecke, Klaus-Dieter, Lubnow, Matthias, Slutsky, Arthur S.. Lower tidal volume strategy ( $\approx 3$  ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. 2013.

12. Combes, Alain, Hajage, David, Capellier, Gilles, Demoule, Alexandre, Lavoué, Sylvain, Guervilly, Christophe, Da Silva, Daniel, Zafrani, Lara, Tirot, Patrice, Veber, Benoit, Maury, Eric, Levy, Bruno, Cohen, Yves, Richard, Christian, Kalfon, Pierre, Bouadma, Lila, Mehdaoui, Hossein, Beduneau, Gaëtan, Lebreton, Guillaume, Brochard, Laurent, Ferguson, Niall D., Fan, Eddy, Slutsky, Arthur S., Brodie, Daniel, Mercat, Alain, EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. 2018.

13. Peek, Giles J., Mugford, Miranda, Tiruvoipati, Ravindranath, Wilson, Andrew, Allen, Elizabeth, Thalanany, Mariamma M., Hibbert, Clare L., Truesdale, Ann, Clemens, Felicity, Cooper, Nicola, Firmin, Richard K., Elbourne, Diana, collaboration, CESAR, trial. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. 2009.

14. Vaquer, Sergi, de Haro, Candelaria, Peruga, Paula, Oliva, Joan Carles, Artigas, Antonio. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. 2017.

15. Boyle, Katharine, Felling, Ryan, Yiu, Alvin, Battarjee, Wejdan, Schwartz, Jamie McElrath, Salorio, Cynthia, Bembea, Melania M.. Neurologic Outcomes After Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. 2018.

## Certeza en la evidencia

Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)
Mortalidad evaluado con : Pacientes con Hantavirus seguimiento: rango 30 días a 120 días	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ <b>BAJA<sub>a,b</sub></b>
<b>Mortalidad</b> <b>evaluado con : Pacientes con SDRA</b> <b>seguimiento: rango 60 días a 180 días</b>	<b>CRÍTICO</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>BAJA<sub>c,d</sub></b>
<b>Complicaiciones graves</b> <b>evaluado con : Pacientes con Hantavirus</b> <b>seguimiento: rango 30 días a 120 días</b>	<b>IMPORTANTE</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERADO<sub>e,f</sub></b>
<b>Complicaciones médicas asociadas al procedimiento</b> <b>evaluado con : ECMO venovenoso</b> <b>seguimiento: Durante la internación</b>	<b>IMPORTANTE</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>MUY BAJA<sub>g</sub></b>
<b>Complicaciones mecánicas asociadas al procedmiento</b> <b>evaluado con : ECMO venovenoso</b> <b>seguimiento: Durante la internación</b>	<b>IMPORTANTE</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>BAJA<sub>e,g,h</sub></b>
<b>Desenlaces neurológicos</b> <b>evaluado con : Pacientes pediátricos sobrevivientes luego de haber sido tratados con ECMO</b>	<b>CRÍTICO</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>MUY BAJA<sub>i</sub></b>

1. Se realizó una comparación indirecta entre distintas cohortes ya que no se identificaron estudios comparativos (con grupo control)
2. Se asume una reducción del 66% en la mortalidad como un efecto grande
3. Estimación basada en estudios que incluyeron pacientes con SDRA no necesariamente secundario a Hantavirus. Se asume que el efecto en pacientes con síndrome cardiopulmonar por Hantavirus podría ser diferente
4. IC95% que incluye ausencia de beneficios

5. Se asume que el riesgo de este tipo de complicaciones en un grupo control hipotético es cercano a 0% por lo que se considera, a priori, como alta la certeza en la incidencia de estas complicaciones
  6. Inadecuada cantidad de eventos
  7. Variabilidad significativa en la incidencia reportada de efectos adversos
  8. La intervención implementada en pacientes con Hantavirus es ECMO veno-arterial que podría presentar una incidencia distinta de este tipo de complicaciones
  9. Estudios sin rama contro
-

## Valores y preferencias

No identificamos información directa sobre valores y preferencias relacionadas al uso de ECMO en pacientes con hantavirus. En un estudio<sup>49</sup> realizado por Courtwright y col (2016) realizado en una Unidad de cuidados intensivos de cirugía cardiotorácica, se analizaron las consultas al comité de ética local de 113 casos donde se usó ECMO. Hubo 21 casos en los que no hubo una pregunta ética específica identificada por el equipo de tratamiento o los consultores de ética. Se identificaron dos temas principales en los casos restantes. El primer tema era la necesidad de una guía para aclarar los objetivos de atención del paciente y el papel del apoyo de ECMO. En estos 11 casos, se le pidió al comité de ética que ayudase a desarrollar una mejor comprensión de cómo evaluar las cargas y los beneficios potenciales de ECMO y cuál sería una calidad de vida aceptable para el paciente. En un caso, el paciente mismo transmitió ciertos "estados intolerables", que incluyeron diálisis permanente, soporte vital prolongado, accidente cerebrovascular y discapacidad ". Esta conversación ayudó a enmarcar la decisión posterior de retirar la ECMO cuando el paciente tuvo una disminución progresiva y perdió capacidad para tomar decisiones.

El segundo tema fue el desacuerdo sobre el uso continuo de ECMO, que incluía múltiples ejes: desacuerdo entre los proveedores de atención médica, entre los sustitutos y entre los proveedores de atención médica y los sustitutos sobre la interrupción o continuación de la ECMO. A diferencia de la primera categoría, en la que el comité de ética participó para ayudar a aclarar los objetivos de atención de los pacientes en el marco de un beneficio incierto de ECMO, no hubo consenso sobre qué curso (continuar o suspender la terapia) sería el adecuado o el mejor interés del paciente. Hubo dos casos en los que hubo desacuerdo dentro del equipo de atención médica. En ambos casos, las enfermeras de los pacientes consideraron que un "imperativo tecnológico" impulsaba una intervención agresiva en curso a pesar de la disminución y el sufrimiento progresivos del paciente. Esto fue particularmente cierto para un paciente en espera de trasplante de pulmón que requirió sedación profunda para tolerar ECMO en curso.

Hubo tres casos en los que los sustitutos se negaron a aceptar recomendaciones para discontinuar ECMO. En dos de estos casos, los médicos determinaron que el paciente ya no era candidato para la terapia de destino y recomendaron suspender la ECMO. Una familia rechazó esta recomendación debido a la desconfianza en el equipo de atención médica. Sugirieron que su familiar no estaba recibiendo el mismo nivel de intervención que otros pacientes y que "se estaba reteniendo la atención necesaria". La otra familia se negó a retirar ECMO porque sentían que su familiar aún podía mejorar. Argumentaron que él "querría seguir una terapia para prolongar su vida y, si tuviera que pasar por una rehabilitación prolongada, que sería 'disciplinado' para trabajar duro en su recuperación". En el tercer caso, los médicos recomendaron dejar de hacer ECMO debido al colapso circulatorio progresivo.

Un tema secundario importante en casi todos los casos de desacuerdo fue si había pasado suficiente tiempo para decidir si se había logrado un juicio razonable para suspender la ECMO. Por ejemplo, una madre sustituta consideró que debatir la interrupción de la ECMO para su hijo con insuficiencia biventricular y lesión cerebral anóxica era prematuro. En un caso de desacuerdo entre los proveedores de atención médica, un médico argumentó que había pasado suficiente tiempo para establecer que solo había "una posibilidad muy pequeña de que el paciente mejorara hasta el punto en que pudiera [someterse a un trasplante]". Sin embargo, otro médico argumentó que " sin complicaciones catastróficas como accidente cerebrovascular o isquemia intestinal o de extremidades, no es apropiado considerar suspender el soporte mecánico ". Finalmente, en un caso en el que los sustitutos solicitaron la retirada de ECMO

cuando los médicos consideraron que no había transcurrido suficiente tiempo, la familia del paciente creyó que ya tenía suficiente evidencia de que el tratamiento estaba "preparando [al paciente] para una vida de enfermedad crónica y debilitante que no querría".

A pesar de que probablemente la mayoría de los individuos elegirían recibir un tratamiento que potencialmente podría salvarle la vida y aun en una situación con una alta mortalidad como el síndrome cardiopulmonar grave por hantavirus, dada la elevada frecuencia de eventos adversos y la eventual necesidad de transfusiones de hemoderivados, un grupo no menor de personas expuestas al virus podrían elegir no recibir la intervención o generarse dilemas para discontinuar el tratamiento instaurado. Los eventos adversos, eventuales secuelas y sobrevida deben evaluarse cuidadosamente al ingreso en la unidad de cuidados intensivos y ser compartidas con el usuario y sus sustitutos.

## Costos:

---

**Peek y col (2009) valoraron además la costo-efectividad** a través de un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido. Se utilizó un servicio de aleatorización central independiente para que asigne a 180 adultos en una proporción de 1: 1 para recibir tratamiento convencional o derivación a consideración para tratamiento con ECMO. Los pacientes elegibles tenían entre 18 y 65 años de edad y eran graves (puntuación de Murray  $> 3 \cdot 0$  o  $\text{pH} < 7 \cdot 20$ ) insuficiencia respiratoria pero potencialmente reversible. Los criterios de exclusión fueron: presión alta ( $> 30$  cm H<sub>2</sub>O de presión inspiratoria máxima) o alta FiO<sub>2</sub> ( $> 0 \cdot 8$ ) ventilación durante más de 7 días; hemorragia intracraneal; Cualquier otra contraindicación que limitara la heparinización; o cualquier contraindicación a la continuación del tratamiento activo. El resultado primario fue la muerte 6 meses después de la asignación al azar o antes del alta hospitalaria. El análisis primario fue por intención de tratar.

Se valoró el uso y los resultados económicos (años de vida ajustados por calidad). Se realizaron estudios de los principales eventos generadores de costos y se realizaron análisis de costo-utilidad a los 6 meses después de la asignación al azar y la rentabilidad de la vida útil

En total 766 pacientes fueron examinados; 180 se inscribieron y se asignaron al azar para consideración de tratamiento por ECMO (n = 90 pacientes) o para recibir tratamiento convencional (n = 90). 68 (75%) pacientes realmente recibieron ECMO; el 63% (57/90) de los pacientes asignados a consideración para tratamiento por ECMO sobrevivieron a 6 meses sin discapacidad en comparación con el 47% (41/87) de los asignados a la terapéutica convencional.

La derivación para el tratamiento por el tratamiento con ECMO condujo a una ganancia de 0.03 años de vida ajustados por calidad (QALYs) a los 6 meses de seguimiento.

Por este motivo, este grupo colaborativo recomienda el traslado de pacientes adultos con insuficiencia respiratoria grave pero potencialmente reversible, cuyo puntaje de Murray exceda  $3 \cdot 0$  o que tenga un pH de menos de  $7 \cdot 20$  a pesar de un manejo convencional óptimo, a un centro con ECMO para mejorar significativamente la supervivencia sin discapacidad severa. Esta es recomendada como una estrategia rentable y costo efectiva.

Los costos a tener en cuenta en la fase de instalación son:

- Costo estimado de ECMO por internación: 4,000US\$
- Costo de traslado a un centro con ECMO u\$s 10,000
- Costo estimado del equipamiento: 30,000US\$
- Costos de capacitación del recurso humano

Los costos y los ahorros resultantes posiblemente se encuentren balanceados. Sin embargo, la estimación es poco confiable ya que la certeza en los efectos de la intervención es muy baja, y en ausencia de estudios que hayan evaluado los costos, se sustenta en un modelo.

## Resumen de Juicios

### Resumen de juicios

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	<b>Moderate</b>	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	<b>Low</b>	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	<b>Varies</b>	Don't know
Equity	Reduced	<b>Probably reduced</b>	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

## Recomendaciones

**El panel de expertos recomienda el uso de ECMO para individuos con síndrome cardiopulmonar grave por hantavirus ( RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR)**

**Balance de beneficios:** El panel otorgó peso a los potenciales beneficios en contexto de una condición con elevada mortalidad, en la cual no existen alternativas terapéuticas válidas. Sin embargo, existió acuerdo en que estos beneficios potenciales no han sido comprobados y que se requiere promover la investigación en el tema.

### Consideraciones de subgrupo

Los hallazgos clínicos asociados con una mortalidad del 100% y donde podría tener mayor beneficio la aplicación de ECMO son (Crowley et al 1998):

- a) Índice cardíaco de  $<2.5$  L/min/m<sup>2</sup>;
- b) Concentración de Lactato sérico  $>4.0$  mmol/L (rango normal de 0.0 a 2.2);
- c) Actividad eléctrica sin pulso o fibrilación ventricular o taquicardia ventricular y
- d) Shock refractario a pesar de una adecuada resucitación con fluidos y uso de drogas vasoactivas

## Referencias Bibliográficas:

---

1. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52:117–23
2. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3669–79
3. Sargianou M, Watson DC, Chra P, Papa A, Starakis I, Gogos C, Panos G. Hantavirus infections for the clinician: from case presentation to diagnosis and treatment. *Crit Rev Microbiol.* 2012;38:317–29.
4. Watson DC, Sargianou M, Papa A, Chra P, Starakis I, Panos G. Epidemiology of hantavirus infections in humans: a comprehensive, global overview. *Crit Rev Microbiol.* 2014;40(3): 261–72. doi:10.3109/1040841X.2013.783555..
5. Riquelme R, Rioseco ML, Bastidas L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(4):562-8.
6. G. Cantoni, M. Lazaro, A. Resa, O. Arellano, A. M. Amestoy, S. De Bunder, E. Herrero, A. Perez, E. Larrieu. Hantavirus pulmonary syndrome in the Province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1997 Jul-Aug; 39(4): 191–196.
7. Martinez-Valdebenito, C., Calvo, M., Vial, C., Mansilla, R., Marco, C., Palma, R. E., Vial, P. A., Valdivieso, F., Mertz, G., ... Ferrés, M. (2014). Person-to-person household and nosocomial transmission of andes hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerging infectious diseases*, 20(10), 1629-36.
8. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for acute heart failure in adults  
Interventional procedures guidance Published: 27 March 2014  
nice.org.uk/guidance/ipg482
9. Schwarz B, Mair P, Margreiter J et al. (2003) Experience with percutaneous venoarterial cardiopulmonary bypass for emergency circulatory support. *Critical Care Medicine* 31:758-64
10. Doll N, Kiaii B, Borger M et al. (2004) Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Annals of Thoracic Surgery* 77:151-7. 2.
11. Hoefler D, Ruttman E, Poelzl G et al. (2006) Outcome evaluation of the bridge-to-bridge concept in patients with cardiogenic shock. *Annals of Thoracic Surgery* 82:28-33.
12. Combes A, Leprince P, Luyt CE et al. (2008) Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Critical Care Medicine* 36:1404-11.

13. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA et al. (2009) Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Annals of Thoracic Surgery* 87:778-85.
14. Chung JC, Tsai P-R, Chou N-K et al. (2010) Extracorporeal membrane oxygenation bridge to adult heart transplantation. *Clinical Transplantation* 24:375-80.
15. Belle L, Mangin L, Bonnet H et al. (2011) Emergency extra-corporeal membrane oxygenation in cardiac shock and cardiac arrest in hospital without on-site cardiac surgical facilities. *European Heart Journal* 32:80-1.
16. Kittleson MM, Patel JK, Moriguchi JD et al. (2011) Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation: outcomes from a single-center experience. *Journal of Heart & Lung Transplantation* 30:1250-6.
17. Paden ML, Contad SA, Rycus PT et al (2013) Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012 *ASAIO Journal* 202-10
18. Unosawa S, Sezai A, Hata M et al. (2013) Long-term outcomes of patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *Surgery Today* 43:264-70.
19. Rayan El Sibai, Rana Bachir, and Mazen El Sayed, "Outcomes in Cardiogenic Shock Patients with Extracorporeal Membrane Oxygenation Use: A Matched Cohort Study in Hospitals across the United States," *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 2428648, 8 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2428648>.
20. HALLIN G, SIMPSON S, CROWELL R, JAMES DS, KOSTER FT, MERTZ GJ ET AL. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 252-8.
21. DUCHIN JS, KOSTER FT, PETERS CJ, SIMPSON GL, TEMPEST B, KAKI SR ET AL. Hantavirus pulmonary syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *NEJM* 1994; 330: 949-55.
22. CROWLEY M, KATZ RW, KESSLER R, SIMPSON SQ, LEVY H, HALLIN GW ET AL. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1998; 26: 409-14.
23. CASTILLO C, NARANJO J, OSSA G. Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus en 21 adultos. *Rev Chil Infectol* 2000; 17: 241-47.

24. CASTILLO C, NARANJO J, SEPÚLVEDA A, OSSA G, LEVY H. Hantavirus Pulmonary Síndrome Due to Andes Virus in Temuco, Chile. Clinical Experience With 16 Adults. CHEST 2001; 120: 548-54.
25. [TOMICIC F, Vinko](#). Vial P et al. Addition of an arterio-venous shunt during veno-arterial extracorporeal life support in a patient with Hantavirus pulmonary syndrome. Rev. méd. Chile [J]. 2005, 133, 7, pp.817-822.
26. Charles A. Dietl, Jorge A. Wernly, Stuart B. Pett, Said F. Yassin, José P. Sterling, Robert Dragan, Karen Milligan, Mark R. Crowley. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Mar; 135(3): 579–584. Published online 2008 Jan 18. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.11.020
27. Jorge A. Wernly, Charles A. Dietl, Cyril Etta Tabe, Stuart B. Pett, Cameron Crandall, Karen Milligan, Mark R. Crowley; Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 40, Issue 6, 1 December 2011, Pages 1334–1340, <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.01.089>
28. Peek, G. J., Mugford, M., Tiruvoipati, R., Wilson, A., Allen, E., Thalanany, M. M., ... Elbourne, D. (2009). Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet, 374(9698), 1351–1363. doi:10.1016/s0140-6736(09)61069-2
29. Patrick Vollmar, Matthias Lubnow, Michaela Simon, Thomas Müller, Tobias Bergler, Philipp Alois, Bryan R. Thoma, Sandra Essbauer. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to Puumala virus in Germany. J Clin Virol. 2016 Oct 4; 84: 42–47. Published online 2016 Oct 4. doi: 10.1016/j.jcv.2016.10.004
30. Bugedo, G; Florez, J; Ferres, M;Roessler, E;Bruhn, A. Hantavirus cardiopulmonary syndrome successfully treated with high-volume hemofiltration. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;28(2):190-194
31. Han Yao MD Msc, Emily G. McDonald MD MSc. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of severe refractory hantavirus cardiopulmonary syndrome. CMAJ, December 6, 2016, 188(17–18)
32. Andrea B. Kuenzli, Jonas Marschall, Joerg C. Schefold, Margaret Schafer, Oliver B. Engler, Rahel Ackermann-Gäumann, David C. Reineke, Franziska Suter-Riniker, and Cornelia Staehelin. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Due to Imported Andes Hantavirus Infection in Switzerland: A Multidisciplinary Challenge, Two Cases and a Literature Review. Clinical Infectious Diseases. 2018;67(11):1788–95

33. KOLLA S, AWAD S, RICH P, SCHREINER R, HIRSCHL R, BARTLETT R. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg* 1997; 226: 544-66.
34. PRANIKOFF T, HIRSCHL R, STEIMLE C, ANDERSON H, BARTLETT R. Mortality is directly related to the duration of mechanical ventilation before the initiation of extracorporeal life support for severe respiratory failure. *Crit Care Med* 1997; 25: 28-32.
35. SERNA D, BRENNER M, CHEN JC. Severe hantavirus pulmonary syndrome: A new indication for extracorporeal life support? *Crit Care Med* 1998; 26: 217-8
36. LEWANDOWSKY K, LOHBRUNNER H, LEWANDOWSKY M, FALKE K. Outcome and follow-up of adults following extracorporeal life support. En Zwischenberger J, Steinhorn R Bartlett R, ed. *Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care. Second Edition: Editorial Extracorporeal Life Support Organization, 2000; 531-62.*
37. MOULTON S, DELIUS R, ARENSMAN R. Vascular access for extracorporeal life support. En Arensman R, Cornish J, ed. *Extracorporeal life support. Editorial Blackwell Scientific Publications. 1993; 175-94.* TOMICIC V, CASTILLO L. Soporte extracorpóreo con membrana de oxigenación (ECMO). En Vial PA,
38. Valdivieso F, Ferrés M, ed. Manejo del paciente crítico con síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Primera Edición: Editorial Salesianos S.A., 2004; 75-83
39. CASTILLO L, VELASCO S, IRARRÁZABAL MJ, GARAYAR B, HERNÁNDEZ G, CÓRDOVA S ET AL. Falla cardiorrespiratoria severa tratada con asistencia cardiopulmonar extracorpórea. Caso Clínico. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 545-50.
40. Chamogeorgakis T, Rafael A, Shafii AE, Nagpal D, Pokersnik JA, GonzalezStawinski GV (2013) Which is better: a miniaturized percutaneous ventricular assist device or extracorporeal membrane oxygenation for patients with cardiogenic shock? *ASAIO J* 59:607–611 21.
41. Lamarche Y, Cheung A, Ignaszewski A, Higgins J, Kaan A, Griesdale DE, Moss R (2011) Comparative outcomes in cardiogenic shock patients managed with Impella microaxial pump or extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:60–65 22.
42. Sattler S, Khaladj N, Zaruba MM, Fischer M, Hausleiter J, Mehilli J, Kaab S, Hagl C, Massberg S, Theiss HD (2014) Extracorporeal life support (ECLS) in acute ischaemic cardiogenic shock. *Int J Clin Pract* 68:529–531 23.
43. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, Yang CH, Chen SM, Hang CL, Hsieh YK, Chen CJ, Wu CJ, Yip HK (2010) Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes

in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med* 38:1810–1817

44. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, Greco T, Lembo R, Mullerleile K, Colombo A, Sydow K, De Bonis M, Wagner F, Reichensperner H, Blankenberg S, Zangrillo A, Westermann D. **Concomitant implantation of Impella on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock** *European journal of heart failure*, 2016, (no pagination) | added to CENTRAL: 31 January 2017 | 2017 Issue 1
45. Xie, Ashleigh & Phan, Kevin & Tsai, Yi-Chin & D Yan, Tristan & Forrest, Paul. (2014). Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: A Meta-Analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 29. 10.1053/j.jvca.2014.09.005.
46. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979 Nov 16;242(20):2193-6.
47. Morris AH<sup>1</sup>, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmussen B. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Feb;149(2 Pt 1):295-305.
48. Combes A; Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome for the EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet\*\_N *Engl J Med* 2018; 378:1965-1975
49. Courtwright AM, Robinson EM, Feins K, et al. Ethics Committee Consultation and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9):1553–1558. doi:10.1513/AnnalsATS.201511-757OC



## Anexos

---

### Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, \_\_\_\_\_ (Nombre y Apellido)  
declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

---

(firma)

---

(fecha)

**Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford<sup>1</sup>)**

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivos); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regla de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2

			grupo control de un ECCA			
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estándares adecuados	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de		Opinión de	Opinión de	Opinión de

		expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”
--	--	--	---	--	--	--

<sup>1</sup> <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

## Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)<sup>2</sup>

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balace entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
<b>Fuerte</b>	Alta Modera da	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumb re	Tiende a ser moderado o bajo
<b>Débil</b>	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumb re	Tiende a ser elevado

<sup>2</sup> <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>