



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Scuola Di Dottorato

Scienze Fisiopatologiche, Neuropsicobiologiche e Assistenziali del Ciclo della Vita

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità

CICLO XXVI

Creazione di un percorso organizzativo in ambito intraospedaliero per la realizzazione di un Servizio di Assistenza Cardiocircolatoria nel trattamento dello shock cardiogeno

Tesi di Dottorato:

Dott.ssa ROSSI FABIANA LUISA

Matricola: R09305

Tutor: Chiar.mo Prof. Gianluca POLVANI

Direttore della Scuola: Chiar.mo Prof. Roberto L. WEINSTEIN

Anno Accademico 2012-2013

Abstract

In-hospital protocol to produce a Cardiocirculatory Support Team for the cardiogenic shock therapy.

Objectives: Cardiogenic shock carries a very high mortality. Veno-Arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) using the PLS MAQUET (Rastatt, Germany) has been adopted as a first line treatment of Cardiogenic shock as a “bridge to decision” strategy.

In the study the data coming from our clinical experience has been used to elaborate protocols in order to formulate an Organizational Project

Methods: From January 2011 until December 2013 twenty-three ventricular assist devices have been implanted at our institution on patients with Cardiogenic Shock.

Among all the patients treated, 6 patients developed cardiac shock after cardiac surgery, 10 developed cardiac shock during interventional cardiology procedures, 5 were patients with cardiac shock coming from the community and 2 patients developed ARDS after cardiac surgery.

The Cannulation approach for the ECMO included Femoral Vein, Femoral artery, Axillary artery or internal Jugular Vein.

Regarding the Cannulation technique, 12 (52.17%) were performed using a percutaneous approach with Seldinger Technique while 11(47.82%) were performed directly with surgical approach.

Additional Intra-Aortic Balloon Pump devices were used in 10 patients (43.48%).

Results: The mean Age of the patients was 63.2 yrs (Range 29-88). Twenty-two were male patients and one was female. Mean duration of the treatment was 3.34 days (Range 1-27 days). Thirteen patients were successfully weaned from ECMO (56.2%).

After a follow-up period of up to 3 years the mortality at 30 days, 8 month, 12 month and 24 month were respectively 100%(13), 84.62% (11), 23.07% (3) and 7.69% (1).

Ten patients (43.48%) died during ECMO secondary to multi-organ failure.

Conclusion: In our experience the use of the ECMO, as a “ Bridge to Decision”, in Patients with Cardiac Shock was followed by better outcome where the time frame from the indication/decision time to the actual starting treatment was less than 15 min and patient within the Hospital.

A thorough periodical review of guide lines for the management of these patient is indeed of crucial importance.

Also periodical training sessions with or without simulation courses are of essential relevance in order to improve the skills of the team involved in reviewing and managing all the ECMO devices.

INTRODUZIONE E SCOPO DEL LAVORO	4
DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI DELLO SHOCK CARDIOGENO.....	6
OPZIONI TERAPEUTICHE CONVENZIONALI	10
ANGIOPLASTICA PRIMARIA	10
TRATTAMENTO CHIRURGICO	11
TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	12
CONTROPULSATORE INTRA-AORTICO.....	13
OPZIONI TERAPEUTICHE NON CONVENZIONALI	15
VAD (VENTRICULAR ASSISTANCE DEVICE) TEMPORANEI AD IMPIANTO CHIRURGICO	15
VAD AD IMPIANTO PERCUTANEO	18
<i>TandemHeart</i>	19
<i>Impella Recover 2.5 PVAD</i>	20
ASSISTENZA CARDIOCIRCOLATORIA CON CIRCUITI MINIATURIZZATI.....	23
CENNI STORICI	23
CARATTERISTICHE TECNICHE DEI SISTEMI DI ASSISTENZA MECCANICA CARDIOCIRCOLATORIA.....	27
INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI ECLS CON ECMO.....	39
CONTROINDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI ECLS.....	44
LE COMPLICANZE PIÙ COMUNI	45
GESTIONE DELL'ECLS.....	48
TIPI DI ACCESSO.....	48
CANNULE	49
MANAGEMENT	52
SVEZZAMENTO.....	66
L'ESPERIENZA DELL'ECLS PRESSO IL CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO	69
MATERIALI E METODI.....	71
RISULTATI	79
CONCLUSIONI	91
ALLEGATI	97
BIBLIOGRAFIA.....	118

INTRODUZIONE E SCOPO DEL LAVORO

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte a livello mondiale. Secondo i dati della World Health Organization (WHO), nel 2008, i decessi legati a patologie dell'apparato cardiovascolare hanno coinvolto 17.2 milioni di persone, circa il 30% di tutti i decessi al mondo. Si prevede che, nel 2030, i decessi secondari a tali malattie riguarderanno più di 23 milioni di persone, con un incremento esponenziale soprattutto nei paesi emergenti.

Numerose condizioni patologiche dell'apparato cardiovascolare sono responsabili dell'incapacità del muscolo cardiaco di far fronte alle esigenze degli altri organi, o tessuti corporei, con una adeguata portata ematica, determinando un quadro di sofferenza generale che viene comunemente indicata come insufficienza cardiaca che, nella forma più estrema, diventa scompenso cardiaco e shock cardiogeno.

Tra le condizioni patologiche più frequenti e più temibili vi è l'infarto miocardico acuto (AMI) che, può manifestarsi con due complicanze drammatiche: shock cardiogeno e arresto cardiaco.

Lo shock cardiogeno colpisce circa il 30% dei pazienti con AMI, si sviluppa nella maggior parte dei casi entro le prime ore dall'insorgenza della sintomatologia e, sebbene esistano delle procedure di prima scelta come la contropulsazione aortica, un numero elevato di pazienti si dimostra refrattario a queste terapie aggressive come anche verso la terapia

farmacologica massimale; la mortalità supera il 50%.

Un efficace approccio terapeutico nei pazienti con shock cardiogeno o arresto cardiaco refrattario è rappresentato dall'utilizzo dell'ECLS, (*Extra Corporeal Life Support*), una tecnica di supporto cardiopolmonare che si è dimostrata utile nel ridurre la mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta grave potenzialmente reversibile.

L'ECLS è, quindi, un intervento non terapeutico, ma di supporto che mantiene il cuore a riposo permettendo così il suo recupero funzionale. Lo sviluppo di questa tecnica per il supporto della funzione cardiopolmonare è un'evoluzione della tecnologia del bypass cardiopolmonare (CPB) usato in cardiocirurgia. Inizialmente fu utilizzato solo come trattamento dell'insufficienza respiratoria reversibile del neonato o del bambino, ma negli ultimi anni è stata proposta e usata come terapia avanzata in corso di insufficienza cardiaca acuta non sensibile ai protocolli terapeutici tradizionali.

L'ECLS rappresenta un trattamento invasivo con molte potenziali complicazioni, perciò è richiesta un'accuratissima selezione dei pazienti da sottoporvi.

In tale ottica, la presente tesi discute l'impianto di sistemi di assistenza meccanica cardiocircolatoria, come terapia estrema, nei pazienti affetti da shock cardiogeno refrattario alle terapie convenzionali, i vantaggi e gli svantaggi di tali procedure e la nostra esperienza nella loro applicazione clinica.

DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI DELLO SHOCK CARDIOGENO

Lo **shock cardiogeno** è una qualsiasi situazione di shock in cui una depressione della funzione cardiaca determina le modifiche che porteranno all'origine della sindrome, caratterizzata da ipoperfusione periferica con conseguente perfusione tissutale inadeguata rispetto ai fabbisogni metabolici che porta a disfunzione cellulare degli organi interni e dei tessuti.

Le pressioni ventricolari di riempimento e i volumi risultano aumentati e la pressione arteriosa media risulta ridotta: ad una diminuzione della gittata cardiaca segue ipotensione che porta ad una diminuita perfusione ai tessuti e ad anossia cerebrale

La definizione di shock cardiogeno include i seguenti parametri emodinamici:

- Persistente ipotensione con pressione sistolica $<80-90$ mmHg o una pressione media arteriosa di 30 mmHg;
- Severa riduzione dell'indice cardiaco <1.8 L/min senza supporto emodinamico o < 2.0 L/min con supporto:
- Elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro >18 mmHg.

La diagnosi viene usualmente fatta con l'aiuto della cateterizzazione dell'arteria polmonare e confermata con ecocardiografia.

L'ipoperfusione si manifesta clinicamente con estremità fredde, riduzione della diuresi (<30

ml/h), e alterazioni dello stato mentale.

L'infarto miocardico associato ad insufficienza ventricolare sinistra resta la principale causa di shock cardiogeno. Tale forma di patologia complica il 5-10% di tutti i pazienti ospedalizzati con infarto miocardico con tratto ST sopraslivellato. Ciò non esclude altre complicanze che possono essere causa di shock nell'infarto miocardico. Principali sono quelle meccaniche: rottura del setto ventricolare e del muscolo papillare. Le complicanze meccaniche devono essere fortemente sospettate nei pazienti con infarto miocardico non-anteriore; l'ecocardiografia è il mezzo tecnico migliore per escludere tali complicanze e potrebbe essere performante per diagnosticare un infarto anteriore esteso, così da sottoporre il paziente a rivascolarizzazione coronarica precoce mediante angioplastica coronarica.

In aggiunta, la presenza di patologie valvolari potrebbero alterare l'approccio alla rivascolarizzazione.

Emorragia, infezione e/o ischemia viscerale possono essere causa di shock nell'infarto miocardico. Come per le complicanze meccaniche, un'alta dose di sospetto è richiesta per formulare la diagnosi, perché la sopravvivenza dei pazienti dipende dalla tempistica di formulazione della diagnosi e della terapia conseguente.

Alcune cause di disfunzione acuta ventricolare destra e sinistra possono condurre a shock cardiogeno. Miocarditi acute, cardiomiopatia dilatativa e cardiomiopatia ipertrofica possono tutte presentarsi con tratto ST sopraslivellato, rilascio di markers cardiaci e shock in assenza di significativa malattia coronarica. Rigurgito valvolare (tipica causa di endocardite) o rottura

di corda tendinea da trauma ovvero malattie degenerative, possono anch'esse essere causa di shock.

Come la dissezione aortica può portare a shock acuto, a severa insufficienza valvolare aortica o ad infarto miocardico, così un peggioramento delle stenosi valvolari aortiche e mitrali possono essere causa di shock, mentre il tamponamento cardiaco e l'embolia polmonare massiva possono presentarsi come shock cardiogeno senza l'associazione di congestione polmonare.

Sicché le cause di disfunzione cardiaca che possono esitare in shock sono:

- Infarto miocardico acuto complicato da severa insufficienza cardiaca, rottura del setto interventricolare, insufficienza mitralica da rottura di corde tendinee, infarto del ventricolo destro e rottura della parete libera del ventricolo sinistro;
- cardiomiopatie dilatative, valvulopatie in stadio terminale, disfunzione miocardica da shock settico;
- Shock ostruttivo da versamento pericardico sino al tamponamento, embolia polmonare massiva, ipertensione polmonare, coartazione dell'aorta, cardiomiopatia ipertrofica, mixoma, pneumotorace iperteso;
- Shock ipovolemico da rottura di aneurisma dell'aorta addominale o aneurisma dell'aorta toracica, emorragia grave.

Avviatosi il processo scatenante la sindrome, l'ipoperfusione dei tessuti porta ad una

disfunzione multiorgano, che aumenta e peggiora lo stato di shock: diverse sostanze vengono riversate nel torrente circolatorio dai vasocostrittori come le catecolamine, a varie chinine, istamina, serotonina, prostaglandine, radicali liberi, attivazione del sistema del complemento e fattore di necrosi tumorale. Tutte non fanno altro che danneggiare gli organi vitali come rene, cuore, fegato, polmone, intestino, pancreas e portano ad una sindrome di MOF (Multi Organ Failur).

Seppure, fino al 1990, le percentuali di mortalità ospedaliera dei pazienti che sviluppavano uno shock cardiogeno variavano tra il 70 e 85%, negli anni successivi si è assistito ad una loro progressiva riduzione fino al 60% nel biennio 1995-1997 e sino al 48% del 2004. Queste percentuali si assestano attualmente intorno al 30-40%, ove lo shock venga trattato in modo aggressivo, mediante il sistemico utilizzo di angioplastica coronarica primaria e contropulsazione aortica.

Tabella 1: cause comuni di shock cardiogeno

<i>IMA senza complicanze meccaniche</i>
<i>IMA con complicanze meccaniche (rottura del setto ventricolare o rottura del muscolo/corda)</i>
<i>Miocardite acuta</i>
<i>Postcardiotomia</i>
<i>Cardiomiopatie da parto</i>
<i>Aritmie refrattarie</i>
<i>Tamponamento cardiaco</i>
<i>Embolia polmonare massiva</i>
<i>Rigetto acuto post-trapianto</i>
<i>Cardiomiopatia ipertrofica con severa ostruzione all'efflusso</i>
<i>Dissezione aortica complicate da severa insufficienza aortica e o mitralica</i>

OPZIONI TERAPEUTICHE CONVENZIONALI

Lo shock cardiogeno rappresenta una delle più temibili complicanze dell'infarto miocardico acuto. La prognosi di questa particolare condizione clinica rimane, allo stato attuale, sfavorevole; la mortalità ospedaliera, anche nelle migliori casistiche, non scende sotto il 30-40%. L'avvento di strategie terapeutiche basate sulla rivascolarizzazione coronarica precoce e sull'assistenza circolatoria, farmacologica e non, ha consentito di ridurre l'incidenza.

Il primo obiettivo del trattamento dello shock cardiogeno associato ad infarto miocardico acuto è il ripristino precoce della funzione cardiaca, ottenibile nelle prime ore dalla sua insorgenza attraverso la rapida risoluzione dell'ostruzione coronarica responsabile dell'evento acuto. Deve essere sostenuta, al contempo, la funzione cardiaca mediante l'ausilio di liquidi, farmaci inotropi e contropulsazione aortica.

Il trattamento fibrinolitico, a causa della sua scarsa efficacia, viene riservato a quei pazienti che restano impossibilitati a sottoporsi ad angioplastica coronarica la dove non vi è la disponibilità di laboratori di cardiologia interventistica.

Quanto più precocemente potranno essere effettuate tali procedure, tanto più efficacemente potrà essere modificata la prognosi del paziente.

ANGIOPLASTICA PRIMARIA

L'angioplastica coronarica primaria rappresenta il trattamento di prima scelta nell'infarto miocardico complicato da shock.

L'utilizzo di una procedura di rivascolarizzazione coronarica per il trattamento del paziente con shock cardiogeno ha preso l'avvio dallo studio SHOCK trial. In questo lavoro si dimostrò che una strategia di rivascolarizzazione immediata, confrontata con una di iniziale stabilizzazione clinica, migliorava la sopravvivenza a 6 mesi (63.1% vs 50.3%), a 12 mesi (66.4% vs 53.3%) ed a 6 anni (80.4% vs 67.2%) nei pazienti ricoverati. Successive pubblicazioni confermarono il beneficio anche a lungo termine, fino a 10 anni di follow-up. Il tempo utile per l'esecuzione di angioplastica, dai dati rilevati da vari studi, resta da 0 a 8 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Nei casi in cui l'angioplastica non sia risolutiva, per esempio a causa di malattia coronarica multivasale o di complicanze meccaniche (rottura di corde tendinee, di muscolo papillare o del setto interventricolare), il paziente deve essere avviato rapidamente ad un intervento cardiocirurgico. I dati di mortalità dello SHOCK trial sono risultati sovrapponibili nei pazienti trattati con angioplastica o by-pass aorto-coronarico, nonostante la maggior incidenza di malattia coronarica diffusa e severa e di diabete mellito nel gruppo sottoposto a trattamento chirurgico.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La terapia farmacologica deve essere utilizzata in una fase precoce dello sviluppo di shock per tentare di stabilizzare il quadro clinico, soprattutto qualora sia possibile procedere, immediatamente, ad una rivascolarizzazione coronarica, e nella fase peri-procedurale di rivascolarizzazione in associazione a mezzi di assistenza meccanica, allo scopo di sostenere i principali parametri emodinamici fin tanto che il cuore sia in grado di riprendersi dalla fase di stunning e di recuperare un'adeguata funzionalità.

Il trattamento farmacologico dello shock cardiogeno prevede la somministrazione di farmaci inotropi positivi simpaticomimetici. L'obiettivo è quello di aumentare la contrattilità miocardica e di favorire la vasodilatazione del circolo al fine di contrastare la spirale emodinamica negativa caratterizzata da vasocostrizione periferica, aumento del post-carico cardiaco, aumento del consumo di ossigeno ed ulteriore depressione della funzione contrattile cardiaca. In casi estremi, tuttavia, può essere necessario ricorrere temporaneamente alla somministrazione di farmaci vasocostrittori, per aumentare acutamente la pressione arteriosa e mantenere a livelli adeguati la pressione di perfusione degli organi vitali.

Nell'ambito del trattamento farmacologico, un ruolo di primo piano è svolto da un farmaco di ultima generazione, il levosimendan. Esso è in grado di migliorare i parametri emodinamici nei pazienti in shock cardiogeno, e i suoi effetti positivi permangono anche dopo il termine del trattamento grazie alla persistenza in circolo, per circa 72 ore, dei suoi metaboliti attivi.

Un utilizzo del levosimendan in una fase molto precoce dello shock cardiogeno sembra possa garantire un effetto cardioprotettivo più ampio del solo sostegno emodinamico. Infatti, è in grado di migliorare la funzione del miocardio stordito, il quadro emodinamico ed il flusso del circolo coronarico, la funzione diastolica ventricolare sinistra e il “cardiac power” del ventricolo sinistro nei pazienti affetti da shock cardiogeno e trattati con angioplastica primaria.

Un ulteriore potenziale vantaggio del farmaco, rispetto agli altri farmaci inotropi positivi, è la totale assenza di effetti pro-aritmici che lo vedono indicato nel trattamento di shock cardiogeno da storm aritmici.

La terapia antitrombotica con aspirina ed eparina viene raccomandata come uso routinario, salvo ritardarla in attesa dell'esito dell'esame coronarografico, che potrebbe dare indicazioni chirurgiche immediate, e con la terapia in atto si potrebbe compromettere la prognosi, con significativi sanguinamenti.

CONTROPULSATORE INTRA-AORTICO

Il device a breve termine maggiormente utilizzato in caso di shock cardiogeno è l'Intra-Aortic Balloon Pumping (IABP). È un supporto meccanico che dispone di un catetere a palloncino posizionato, con l'incannulazione percutanea femorale, in aorta toracica discendente, circa 1-2 cm al di sotto dell'origine dell'arteria succlavia di sinistra. Per dare il massimo dei

benefici emodinamici, il IABP deve gonfiarsi (in diastole) e sgonfiarsi (in sistole) in maniera sincrona con il ciclo cardiaco. Attraverso l'aumento della pressione diastolica, con il gonfiaggio del pallone, e la contemporanea diminuzione della pressione sistolica, con lo sgonfiaggio, il contropulsatore è in grado di aumentare il flusso coronarico e ridurre il post-carico ventricolare sinistro. Risulta, pertanto, indicato come supporto circolatorio in pazienti affetti da shock cardiogeno da complicanze meccaniche post-infartuali, da aritmie ventricolari intrattabili, da scompenso cardiaco in stato avanzato o, in elezione, in caso di procedure di rivascolarizzazione percutanea ad alto rischio.

Esistono tuttavia alcune controindicazioni: severa vasculopatia periferica, insufficienza valvolare aortica e dissezione o aneurisma dell'aorta toraco-addominale.

Nonostante sia stata ampiamente dimostrata l'efficacia del contropulsatore nel favorire la stabilizzazione clinico-emodinamica dei pazienti, non esiste dimostrazione altrettanto efficace di un suo possibile beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine. D'altra parte, il beneficio clinico complessivo deve tener conto delle possibili complicazioni associate all'uso di tale metodica: emorragie maggiori, ischemia cerebrale o periferica. Inoltre, i requisiti indispensabili per una contropulsazione efficace sono: il mantenimento di un certo grado di funzione ventricolare sinistra residua; la possibilità di sincronizzazione con un ritmo cardiaco efficace. Va, infine, ricordato che il contropulsatore aortico è in grado di assicurare un supporto circolatorio minimale, pari a 0,3-0,6 L/min.

Questo limite di portata circolatoria può essere tuttavia superato dai più nuovi sistemi di assistenza cardiaca meccanica.

OPZIONI TERAPEUTICHE NON CONVENZIONALI

VAD (Ventricular Assistance Device) TEMPORANEI AD IMPIANTO CHIRURGICO

Approntata l'utilità dell'IABP, i sistemi VAD esterni di nuova generazione sono stati sviluppati per essere impiantati chirurgicamente e per avere una potenza sufficiente tale da dare un pieno e completo supporto circolatorio. Tra i primi esempi ricordiamo **l'Abiomed BVS System 5000** (Abiomed, Inc. Danvers, MA), un device ad attivazione pneumatica che prevedeva il drenaggio attivo di sangue dall'atrio sinistro per poi reimmetterlo in aorta toracica mediante una cannula inserita per via transtoracica; posizionando la via di afflusso nell'atrio destro, e la via di efflusso in arteria polmonare veniva eseguito un supporto ventricolare destro. Fu usato per la prima volta, come supporto al circolo, nel 1990 su di un paziente affetto da scompenso cardiaco. Lavori scientifici retrospettivi, a cinque anni, hanno dimostrato la sua efficacia sullo svezzamento nel 66% dei casi di applicazione del device per il recupero della funzione cardiaca, e nel 66% di casi di applicazione come "bridge" al trapianto cardiaco.

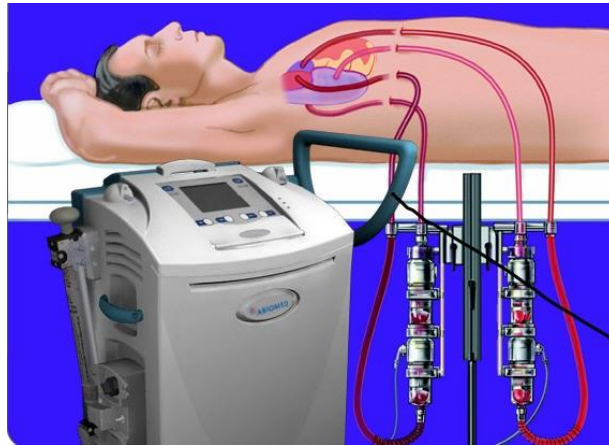


Figura 1: Abiomed BVS System 5000

La **CentriMag VAD** (Levitronix ,Waltham, MA) fu sviluppata in seguito, realizzando una pompa centrifuga paracorporea che si basa su un motore elettrico a sospensione magnetica. La sospensione magnetica del motore, eliminando gli attriti e i contatti tra le parti meccaniche, determina un minor traumatismo sugli elementi figurati del sangue, riducendo l'emolisi e gli eventi tromboembolici. Le cannule per il device possono essere inserite anche per via percutanea. Per le sue caratteristiche fu usata la prima volta nel 2006, in un paziente affetto da shock postcardiotomico come "*bridge to decision*"; da allora è stato ampiamente dimostrato essere un device con basse incidenze di complicanze correlate al device stesso, ed essere un valido supporto in quei pazienti affetti da grave rigetto post-trapianto cardiaco, portando la sopravvivenza su base annua al 32%.



Figura 2: Centrimag VAD Levitronix

Per ultimo va ricordato l'**Impella Recover 5.0 VAD** (Abiomed Inc.). Consiste di una pompa a rotazione miniaturizzata, montata su un catetere e inserita nel ventricolo sinistro, per via retrograda dall'arteria femorale dopo isolamento chirurgico. La pompa è costituita da una turbina alimentata da un motore elettrico; la cannula di inflow viene posizionata in ventricolo sinistro attraverso la valvola aortica, e il sangue viene espulso in aorta ascendente attraverso l'area di outflow.

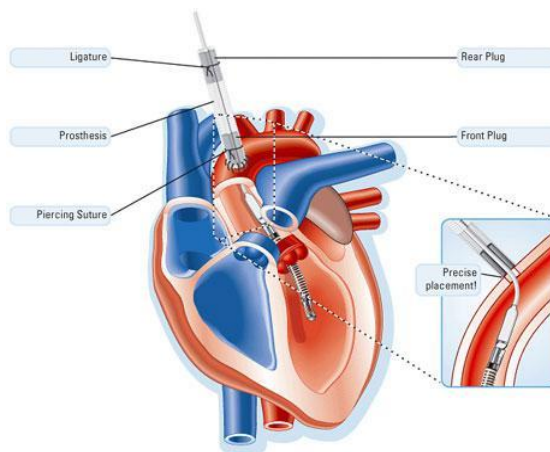


Figura 3: Impella Recover Abiomed

Nonostante lo sviluppo dei VAD esterni impiantati chirurgicamente, rimangono molti importanti problemi clinici: dalla necessità di un'anestesia generale a un'infezione sistemica associata alla procedura chirurgica stessa. Per cercare di superare questi problemi mantenendo la capacità del device di dare un adeguato supporto circolatorio sono stati sviluppati i VAD ad impianto percutaneo.

VAD AD IMPIANTO PERCUTANEO

Un VAD ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: essere impiantabile rapidamente e facilmente per via percutanea, essere un supporto circolatorio efficace e affidabile, mantenere una corretta pressione di perfusione sistemica, far regredire la disfunzione d'organo, facile da utilizzare dopo l'inserimento e con ridotte complicanze.

Il primo VAD, a inserzione percutanea, a essere sviluppato, è stato l'Hemopump, che consisteva in una pompa a turbina microassiale montata su di un catetere posizionato, attraverso l'inserzione vascolare periferica, a cavallo della valvola aortica in modo da aspirare sangue dal ventricolo sinistro e immetterlo in aorta ascendente. Il device è in grado di supportare fino 3.5 L/min in breve tempo. Un secondo VAD utilizzato in queste procedure è stato il BARD CPS Cardiopulmonary Support System, una macchina cuore polmone portatile dotata di batteria.

L'attuale generazione di VAD percutanei include il TandemHeart, l'Impella Recover 2.5 e sistemi come il CPS, il Cardiohelp, il PLS; si tratta di sistemi miniaturizzati di circolazione extracorporea che utilizzano un dispositivo di ossigenazione a membrana piana.

TandemHeart

Il TandemHeart (CardiacAssist, Inc, Pittsburgh, PA) è un VAD extracorporeo di breve durata che utilizza una pompa centrifuga. La procedura d'impianto è percutanea: una cannula venosa di inflow è avanzata in atrio sinistro con approccio transettale da destra, attraverso la vena femorale. L'arteria femorale viene utilizzata come outflow. La letteratura recente riporta dati particolarmente favorevoli sul suo utilizzo: in particolare nel trattamento dello shock cardiogeno acuto postinfartuale, confrontando gli outcome nell'ambito di uno studio multicentrico randomizzato dove il supporto veniva confrontato con il supporto mediante contropulsazione aortica. Dallo studio emerge un miglioramento dell'emodinamica a favore dei pazienti trattati con tale VAD, sebbene non sia apprezzabile una differenza significativa in termini di sopravvivenza.

Trattasi di una pompa centrifuga ad inserzione percutanea che, mediante un bypass femorale-atrio sinistro, è in grado di supportare fino a 4.5 L/min. In un recente studio si è dimostrata l'efficacia e la sicurezza del TandemHeart in pazienti con shock cardiaco, dimostrando un significativo miglioramento dell'emodinamica rispetto all'uso di IABP senza però migliorare la morbilità a 30 giorni. Le complicanze erano simili fra i pazienti trattati con i due sistemi. L'uso di questo device in pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti a

rivascolarizzazione coronarica percutanea, dimostrano un miglioramento dei parametri emodinamici senza però riduzione della mortalità a 30gg. Vengono inoltre dimostrati con frequenza severi sanguinamenti e ischemie dell'arto.



Figura 4: TandemHeart

Impella Recover 2.5 PVAD

Appartiene ad un gruppo di device di seconda generazione, pompe assiali a flusso continuo caratterizzati dall'esistenza di un sistema propulsore che accoglie il sangue dal suo inlet posteriore attraverso la via di inflow e lo spinge, con modalità propulsive differenti, all'outlet anteriore del device.

Si tratta di un VAD extracorporeo per supporto di breve durata, certificato a sei ore d'uso, che può essere sia mono che biventricolare. La caratteristica innovativa di questo

dispositivo è rappresentata dalle dimensioni estremamente contenute e dalla possibilità di impianto attraverso i vasi femorali, evitando così l'accesso chirurgico, essendo il sistema montato su un catetere.

L'elemento tecnologico che ha consentito una tale miniaturizzazione è un motore del diametro di soli 6.4 mm che, mettendo in rotazione una piccola turbina, è in grado di produrre flussi dai 5 ai 6 L/min.

Il sistema viene posizionato in ventricolo sx attraverso la valvola aortica, inserendolo dall'arteria femorale sotto guida fluoroscopica.

Il device è costituito da:

- una piccola consolle esterna attraverso la quale viene alimentato e controllato il propulsatore intracorporeo;
- una pompa siringa ad alta pressione, che inietta eparina nel sistema, garantendo un adeguato lavaggio della turbina e prevenendone fenomeni embolici: si noti che l'eparina somministrata in questa maniera non raggiunge dosaggi sistemici permettendo così il lavoro corretto del dispositivo senza una completa anticoagulazione del paziente.

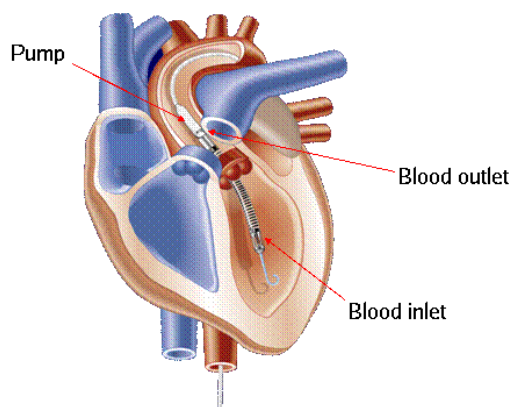


Figura 5: Impella Recover 2.5

Un nuovo ed efficace approccio terapeutico dei pazienti con shock cardiogeno o arresto cardiaco refrattario è rappresentato dall'utilizzo della Circolazione extracorporea in emergenza. Questa tecnica, definita con il termine ECLS (Extra Corporeal Life Support), si basa sull'utilizzo di un sistema mobile e miniaturizzato che integra una pompa, un ossigenatore ed un circuito, composto da tubatismi, in grado di vicariare la funzione di un cuore ormai insufficiente per un periodo tale da permetterne il recupero funzionale. L'uso di un ossigenatore a membrana continua denomina questa procedura come ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation).

ASSISTENZA CARDIOCIRCOLATORIA CON CIRCUITI MINIATURIZZATI

CENNI STORICI

La nascita e lo sviluppo dell'ECLS è strettamente correlata al progredire e allo sviluppo tecnologico del CPB di cui è diretta evoluzione. Nel 1954, John Gibbon descrisse per primo, dopo averla realizzata, come la macchina cuore-polmone potesse essere utilizzata anche per assistenza circolatoria e respiratoria in casi di insufficienza cardiaca e/o respiratoria, anche nelle situazioni di emergenza: da lì iniziò lo sviluppo dell'ECLS. Ma questa intuizione teorica si scontrava con l'impossibilità pratica di prolungare oltre le sei ore la circolazione extracorporea stessa, limite imposto dai componenti del circuito allora disponibili realizzati con materiali scarsamente biocompatibili, con conseguenti notevoli effetti sull'organismo a cui veniva applicato.

L'alterata fisiologia, il trauma meccanico sugli elementi figurati del sangue, il contatto sangue circolante/superfici del circuito, determinavano l'attivazione massiva dei sistemi della coagulazione, del complemento, delle chinine, emolisi, edema generalizzato e disfunzione di organi ed apparati. Inoltre, la necessità di eparinizzazione sistemica spinta, tale da prolungare il tempo di coagulazione di 5/6 volte, rendeva estremamente elevato e reale il rischio di sanguinamenti incontrollabili durante il trattamento stesso.

Negli anni seguenti ci fu un forte impulso alla ricerca di sistemi più biocompatibili e con minor impatto lesivo sull'organismo: lo sviluppo di ossigenatori prima "a membrana" poi a "fibre cave", i nuovi materiali plastici, la possibilità di rendere più compatibili le superfici dei circuiti tramite particolari trattamenti, tra cui l'eparinizzazione di superficie, l'utilizzo di nuove pompe centrifughe con minor lesività meccanica sugli elementi figurati del sangue, hanno permesso di superare le limitazioni temporali del trattamento e quindi avviare supporti cardiocircolatori di più lunga durata.

Così dopo molti studi effettuati su animali da laboratorio, comprovanti la sicurezza dei nuovi dispositivi anche durante circolazioni extracorporee durate diversi giorni, il primo successo su soggetto umano fu descritto nel 1971 da J. Donald Hill. Il paziente era un giovane uomo che aveva riportato la rottura traumatica dell'aorta complicata da ARDS, in seguito ad un incidente motociclistico a Santa Monica, California.

Donald Hill ed il suo team portarono l'apparecchiatura da San Francisco (dove svolgevano la loro attività clinica) a Santa Monica, e sottoposero con successo il paziente ad un supporto extracorporea vitale di assistenza cardio-respiratoria per tre giorni.

Questo successo fu di fondamentale importanza per il successo e lo sviluppo e diffusione dell'ECLS, in quanto in quel periodo il concetto di unità di terapia intensiva si stava sviluppando, si iniziava a trattare l'insufficienza renale acuta con l'emodialisi e l'insufficienza respiratoria acuta (ARDS) rimaneva il principale problema nei pazienti critici. Il successo di

Hill faceva così sperare in una soluzione definitiva a tale problema: grazie al trattamento ECLS si era ora in grado di permettere il recupero funzionale del polmone danneggiato.

In quel periodo quindi l'interesse al trattamento ECLS fu soprattutto per i pazienti con insufficienza respiratoria acuta: l'attenzione della comunità scientifica fu rivolta soprattutto alla sua efficacia come supporto respiratorio e questo portò all'introduzione di un nuovo acronimo ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxigenation) che ne sottolineava l'efficacia nel vicariare la funzione del polmone.

Al primo caso descritto da Hill seguirono molti reports di pazienti sia adulti che pediatrici con insufficienza respiratoria acuta trattati efficacemente con ECLS, e nel 1974 il Lung Division of the National Heart and Lung Institute iniziò uno studio multicentrico prospettico randomizzato sull'ECMO nell'insufficienza respiratoria acuta ed i primi risultati furono presentati l'anno successivo ad un meeting internazionale suscitando l'entusiasmo della comunità scientifica del tempo.

Analogo sviluppo però non si ebbe per quanto riguarda l'assistenza più propriamente cardio-circolatoria: il motivo di questa differenza tra lo sviluppo delle due principali branche di applicazione dell'ECLS è legato a molti fattori, non tutti di carattere scientifico e clinica; tra questi ultimi si può annoverare la diffusione, nello stesso periodo e con lo stesso scopo, della contropulsazione aortica, tecnica di assistenza cardiocircolatoria più semplice e meno costosa, che permette un adeguato supporto in molti pazienti con insufficienza cardiaca

acuta. L'ECLS fu riservato, e in solo alcuni centri pilota, a casi di insufficienza ventricolare destra o biventricolare e quindi relegato alla sfera dei trattamenti sperimentali.

Negli ultimi anni, le nuove acquisizioni fisiopatologiche sull'insufficienza cardiaca, gli insuccessi terapeutici riportati nel trattamento dello shock cardiogeno, nonostante le nuove terapie farmacologiche e la diffusione universale della contropulsazione aortica, assieme ad ulteriori sviluppi tecnologici e bioingegneristici, con la possibilità di materiali sempre più biocompatibili e presidi meno ingombranti e di più facile uso, hanno ritrovato l'interesse per l'ECLS propriamente detto, cioè l'assistenza cardiocircolatoria di breve durata (10-15 giorni) con l'introduzione di un ulteriore acronimo più specifico CPS (Cardio-Pulmonari Support), o CPR (Cardio Pulmonari Resuscitation).

La necessità di un maggior coordinamento e collaborazione tra specialisti impegnati nell'ECLS ha portato alla fondazione nel 1989, a New Orleans, della Organizzazione ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) libera comunità di ricercatori e clinici, con il fine di raccogliere dati dei diversi centri su un data base unico (ELSO Registry), standardizzare le procedure, sviluppare la ricerca e organizzare un congresso annuale.

Grazie a questa organizzazione la cultura ed il trattamento ECLS si stanno sviluppando in tutti i Paesi garantendo, grazie ai nuovi dispositivi oggi disponibili, un trattamento efficace per i casi di shock cardiogeno refrattario.

CARATTERISTICHE TECNICHE DEI SISTEMI DI ASSISTENZA MECCANICA CARDIOCIRCOLATORIA

I dispositivi ECLS oggi disponibili permettono un'assistenza cardio-circolatoria e/o respiratoria temporanea per un periodo di 10/15 giorni. Tale assistenza viene effettuata attraverso una pompa centrifuga che integra e/o sostituisce la funzione contrattile del cuore e, mediante un ossigenatore che integra e/o sostituisce temporaneamente la funzione di scambio gassoso del polmone. Il tipo di assistenza impiegato nei casi di shock cardiogeno è quello veno-arterioso; preferibilmente si tende ad un accesso periferico perché l'incannulazione centrale comporta un potenziale rischio emorragico, d'infezioni del mediastino e possibile dislocamento delle cannule con la movimentazione del paziente. Il drenaggio venoso viene effettuato attraverso il posizionamento di una cannula inserita solitamente in vena femorale, in modo da raggiungere e drenare l'atrio destro, mentre per la reinfusione del sangue ossigenato viene posizionata una cannula in arteria femorale. La funzione polmonare viene sostituita da un ossigenatore, che permette di ossigenare e rimuovere l'anidride carbonica dal sangue venoso drenato dal paziente. La funzione cardiaca viene svolta da pompe centrifughe, dispositivi che limitano i danni ematici, si adattano all'emodinamica del paziente e offrono un margine di sicurezza maggiore in presenza di emboli gassosi o di eccessiva pressione all'interno del circuito.

Il dispositivo ECLS può essere considerato un "organo artificiale" monouso assemblato e consiste, principalmente, di tre componenti: un device per gli scambi gassosi, una pompa per

regolare il flusso ematico erogato, ed uno scambiatore di calore che permette il raffreddamento o il riscaldamento del paziente. Completano il dispositivo cannule e linee di drenaggio e reinfusione.

In commercio si trovano diversi dispositivi, tutti con stesse caratteristiche tecniche generali, ma che si differenziano solo per la caratteristica specifica ed esclusiva di alcuni componenti.

La nostra scelta si è indirizzata sul sistema PLS, Perfusion Life Support, MAQUET.

Il circuito, nella sua completezza, è costituito da una componente meccanica e da una componente monouso:

- *componente meccanica:*
 - miscelatore aria/ossigeno e linee gas
 - unità di controllo centrale
 - sensore di flusso
 - unità di riscaldamento
- *componente monouso:*
 - cannule e linee di drenaggio e reinfusione
 - pompa centrifuga
 - ossigenatore a membrana

Miscelatore aria/ossigeno e linee gas – in connessione con l'ossigenatore a membrana è posizionato un circuito per il rifornimento e la rimozione dei gas respiratori. La linea in ingresso è controllata da un blender, un miscelatore che consente di regolare l'apporto di

aria e ossigeno, con la possibilità di impostare una FiO_2 da 0,21 a 1, ed un flusso di gas fino a 10L/min.

Unità di controllo centrale - Il sistema di circolazione extracorporea è gestito nei suoi parametri di esercizio attraverso una unità centrale, a livello della quale è presente un pannello di controllo, dove sono presenti 2 display separati, ad indicare il flusso, in litri al minuto, ed i numeri di giri che la pompa compie al minuto. La velocità può essere impostata da 0 a 5000 rpm, Il flusso da 0 a 9.9 L/min; l'accuratezza del flusso visualizzato è di ± 0.1 L/min, e la sensibilità di 0.01 L. La regolazione della modalità di funzionamento può essere in giri per minuto, con il flusso variabile derivata in relazione alle resistenze, o viceversa a flusso costante, senza necessità di regolazione della velocità di rotazione, autoregolata in relazione alle resistenze.

In relazione alle necessità, possono o no essere impostati allarmi relativi al limite inferiore e superiore della velocità, ed il limite inferiore del flusso.



Figura 6: componenti meccanici del sistema

Sensore di flusso - Un rilevatore di flusso e bolle d'aria è integrato nel sistema. A livello della linea in uscita dalla pompa centrifuga verso l'ossigenatore è posizionato un sensore di flusso, che attraverso una metodica definita UTT, ultrasonic transit time, misura il flusso ematico in uscita. Il valore del flusso viene visualizzato sul quadro di comando. La lettura è resa possibile solo attraverso l'apposizione, in fase di assemblaggio, di una pasta (ultrasonic grease) intorno alla porzione della linea in uscita dalla campana (per impedire l'interposizione di aria, quindi la riflessione degli ultrasuoni). Nel corso dei giorni possono determinarsi problemi di lettura, ed è probabile che debba venire riposizionata la pasta. In questa condizione, il flusso non viene letto o viene letto ad intermittenza, senza che vi siano alterazioni nella sua erogazione. Alcuni sistemi di ECMO presentano un sistema di lettura di flusso che non prevede più il posizionamento di pasta.

Unità di riscaldamento - La heater unit è un sistema preposto al riscaldamento di acqua tra i 33 ed i 39°. L'acqua riscaldata viene convogliata verso l'ossigenatore, che attraversa, cedendo calore al sangue in transito. Attraverso questo sistema è possibile garantire la normotermia o contribuire all'induzione ed al mantenimento di ipotermia terapeutica, se la temperatura viene settata alle temperature ai limiti inferiori. Il contenuto in acqua dell'unità di riscaldamento è di circa 0.7-1.4 lt.

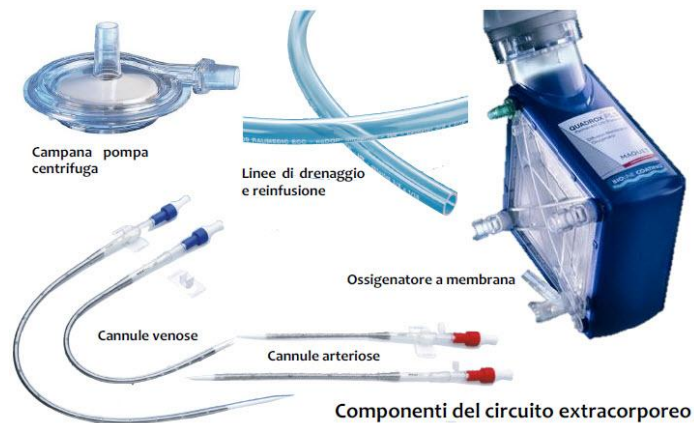


Figura 7: Componenti PLS Maquet

Cannule e line - le cannule costituiscono il punto di giunzione tra il paziente e il sistema. Generalmente sono impiegate per una incannulazione periferica, perciò devono essere altamente performanti; avere una parete sottile, resistente e supportata da una armatura metallica che ne impedisca torsioni ed inginocchiamenti. Le cannule sono distinte in venose e arteriose.

La lunghezza e il diametro dei tubi influenzano le resistenze al flusso erogato dalla pompa che, nell'adulto dovrebbe essere garantito intorno ai 60ml/kg/min. Va considerato che la lunghezza e il diametro influenzano anche l'emodiluizione, ed è per questi motivi che la scelta dei tubi va personalizzata in rapporto alla taglia del paziente, come del resto per tutti i componenti del circuito.

Pompa centrifuga - le pompe ematiche devono provvedere ad erogare il flusso richiesto, riducendo al massimo i danni ematici che possono creare. Le pompe utilizzate attualmente

per l'ECLS sono pompe centrifughe, non occlusive. La pompa centrifuga Rotaflow - Maquet è composta da un rotore a canali di flusso sospeso in un campo magnetico radiale. Esiste un unico punto di contatto, una sfera di zaffiro di 2mm, che ruota costantemente nel flusso di sangue; l'attrito determinato dal rotore è minimizzato, con una forte limitazione della generazione di calore, con effetto protettivo sul sangue, in particolare con riduzione del rischio trombotico ed emolitico. Non esistono perni e guarnizioni interni. La spinta della pompa imprime al flusso di sangue un moto circolare, rotatorio, convogliandolo in un vortice che crea una depressione che consente il richiamo di sangue dal paziente, e dall'altro lato una pressione che imprime l'energia cinetica che spinge il sangue attraverso il canale a spirale verso il connettore di uscita, verso la membrane ossigenante, e dunque al paziente. È possibile misurare la pressione di suzione, interponendo una connessione per un trasduttore sulla linea. Pressioni negative superiori a 60/70 mmHg aumentano il danno meccanico alle emazie; la pressione di richiamo, in valore assoluto, correla in modo inversamente proporzionale con il diametro delle cannule di drenaggio, a parità di flusso. Definire un valore ottimale è difficile proprio per la stretta dipendenza dal flusso e dalle caratteristiche dei cateteri. Pressioni eccessivamente basse aumentano il rischio di cavitazione ed embolia aerea.

La componente della pompa inserita superiormente al rotore ed interposta al circuito, in cui il sangue circola è detta campana. Superiormente rispetto alla campana è localizzato il sito di ingresso del flusso (inlet), lateralmente il sito di efflusso (oulet). La conformazione delle

campane in uso limita il tempo di transito medio del flusso di sangue, e le zone dove il flusso possa ristagnare, minimizzando contemporaneamente i “punti caldi”, dal punto di vista dell’attrito, quindi, come detto, il rischio di emolisi ed attivazione della coagulazione. Ciò nonostante, è comunque possibile si sviluppino nel tempo coaguli e trombi, la cui presenza andrà valutata nel corso del monitoraggio del circuito.

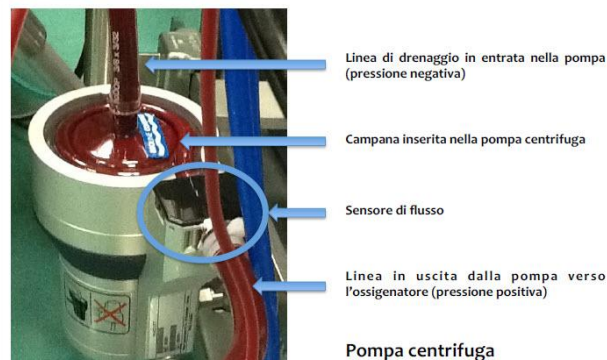


Figura 8: Pompa ROTAFLOW

Ossigenatore - è un sistema meccanico artificiale e indispensabile per l'esecuzione di qualsiasi procedura di circolazione extracorporea e ha la funzione di ossigenare la massa ematica che lo attraversa sottraendone contemporaneamente l'anidride carbonica.

Un ossigenatore ideale dovrebbe possedere i seguenti requisiti:

- Creare un'adeguata arterializzazione, a una quota di circa 95-100% di saturazione di ossigeno, di 5 L/min;

- Sottrarre simultaneamente l'anidride carbonica prodotta dai tessuti nei limiti fisiologici, cioè fino ad una pressione parziale di 40mmHg, evitando alterazioni verso l'acidosi o l'alcalosi respiratoria;
- Avere una superficie ottimale per gli scambi gassosi con una richiesta limitata di volume di priming;
- Evitare danni agli elementi figurati del sangue e impedire la denaturazione delle proteine del plasma;
- Garantire lunghi periodi di ossigenazione;
- Essere semplice, sicuro, facilmente maneggevole e velocemente collegabile al paziente.

La struttura degli ossigenatori di nuova generazione (Quadrox PLS - Maquet) è costituita da una membrana continua, non porosa, di polimetilpentene, capillare, in cui fluisce il gas; all'esterno e perpendicolare rispetto a questa scorre il sangue. Si viene a realizzare una condizione che mima la barriera alveolo capillare, con una minimizzazione degli spessori (della membrana e della componente ematica), e l'amplificazione della superficie di scambi, che avvengono per diffusione molecolare. Sono presenti due moduli di membrane capillare; nel contesto della prima sezione, le fibre di polimetilpentene sono intrecciate e disposte a strati con una membrana di poliuretano deputata allo scambio di calore per conduzione.

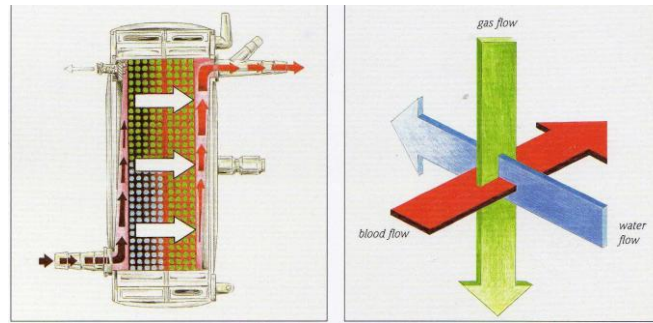


Figura 9: Diagramma di flusso nell'ossigenatore Quadrox-PLS

L'ossigenatore presenta un sito di ingresso del sangue sul lato cosiddetto venoso, ed un sito di efflusso a livello del lato arterioso; su entrambi i lati, a livello dell'angolo superiore, sono localizzate 2 valvole luer lock. La valvola sul lato venoso, detta valvola autoventante, è dotata di una membrana, può essere aperta per la debollazione, lo spurgo dell'aria, senza rischio di perdite ematiche. L'apertura della valvola sul lato arterioso determina invece la fuoriuscita di sangue. In ingresso ed in uscita rispettivamente al e dal versante venoso ed arterioso troviamo la linea deputata ad indirizzare il flusso di sangue. Sono inoltre presenti un sito per l'ingresso e l'uscita dei gas, e per l'ingresso e la fuoriuscita di acqua a temperatura controllata. Si realizzano allora all'interno della struttura una serie di comparti: quello ematico e quello dei gas, con interposta una barriera che consente la diffusione di ossigeno ed anidride carbonica, ed un comparto idrico deputato a soli scambi termici con il sangue in transito.

Per la conduzione di un ECMO vengono utilizzati esclusivamente ossigenatori a membrana, questo per le loro caratteristiche fisiologiche riguardanti le modalità di scambio

gassoso e la loro durata nel tempo.

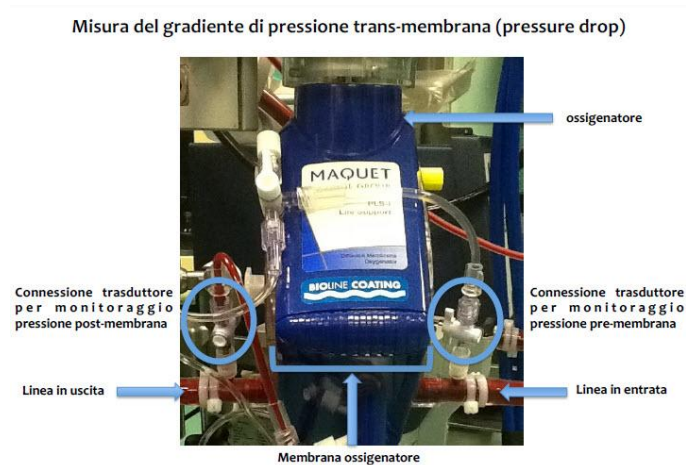


Figura 10: Ossigenatore QUadrox-PLS

La possibilità che oggi abbiamo di utilizzare la procedura ECLS è in gran parte frutto dello sviluppo tecnologico e bioingegneristico, che ha permesso di rendere il sistema sufficientemente biocompatibile. La biocompatibilità è la capacità di un presidio artificiale di interfacciarsi con una sostanza naturale senza provocare una risposta biologica, che comporterebbe danni ematologici e metabolici che porterebbero il paziente a una prognosi infausta.

Durante CPB il sangue, che dentro l'organismo è compatibile con l'endotelio vascolare, viene a contatto con le ampie superfici artificiali dei vari componenti utilizzati provocando delle reazioni importanti. La superficie artificiale infatti non ha un ruolo attivo normalmente giocato dall'endotelio nel mantenere i controlli e i bilanci tra i sistemi di difesa. L'interazione con le superfici estranee può scatenare molte reazioni biologiche che coinvolgono tutto il

sistema difensivo dell'organismo, quali la coagulazione, la fibrinolisi e il complemento. Questi sistemi possono portare all'attivazione dei leucociti e alla distruzione degli eritrociti. Possono anche indurre altre reazioni e produrre sostanze tra di loro collegate quali la liberazione di enzimi distruttivi da parte di alcune cellule ematiche, reazioni anafilattiche, radicali liberi dell'ossigeno e endotossine.

I fattori riconosciuti come attivatori di una risposta infiammatoria sono:

- contatto con superfici estranee
- attrito
- stasi
- turbolenza
- contatto con l'aria
- interazioni con farmaci

Per questo motivo, alcune aziende produttrici hanno sviluppato materiali rivestiti, coating, di sostanze in grado di migliorare la loro biocompatibilità, cioè la proprietà di una superficie estranea a prevenire reazioni indesiderate da parte degli emocomponenti.

Il trattamento più utilizzato è quello eparinico, in quanto imita il solfato di eparano dell'endotelio vascolare, inibendo così la trombina e prevenendo a molti livelli l'attivazione della cascata coagulativa, inclusa l'attivazione del Fattore Xa e XIIa.

Le biosuperfici epariniche forniscono:

- legami covalenti con l'eparina;

- idrofilicità;
- carica negative;
- copertura completa.

Il sistema di coating impiegato su i materiali da noi utilizzati, è denominato Bioline Maquet.

Il trattamento Bioline impiega eparina e il legame tra questa e le superfici di contatto è di tipo covalente e riduce l'adesione trombocita, la trombogenesi e l'adesione leucocitaria. È altresì un legame stabile e non viene rimosso dal flusso ematico né dalla durata del periodo d'uso dei singoli prodotti impiegati durante la procedura.

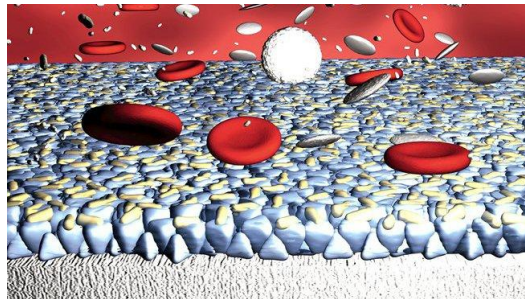


Figura 11: Bioline coating

INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI ECLS CON ECMO

L'indicazione al trattamento ECLS è rivolto ad una grave ed acuta insufficienza cardiaca o polmonare condizionante un alto rischio di mortalità nonostante un ottimale trattamento convenzionale. ECLS è considerata avere una mortalità del 50% per cui è indicata nella maggior parte delle circostanze in cui vi sia un rischio di mortalità superiore dell'80% o più. La gravità della patologia e la mortalità devono essere valutate con attenzione considerando l'età, le patologie croniche, la disfunzione d'organo, la qualità e l'aspettativa di vita.

È bene ricordare che l'ECLS non è un trattamento terapeutico che porta a guarigione il paziente, ma consente, migliorando la stabilità emodinamica e contribuendo al recupero della funzione cardiaca, di approntare un iter diagnostico e terapeutico per il paziente. Per questo motivo l'assistenza meccanica cardiocircolatoria viene così definita:

- Bridge to Trasplant – per i pazienti nei quali non è possibile un recupero funzionale e pertanto sono candidati ad un trapianto cardiaco. Lo scopo di un adeguato periodo di supporto artificiale del circolo, oltre a consentire la sopravvivenza, è quello di ripristinare una condizione di trapiantabilità, garantendo le massime probabilità di successo, rimuovendo le controindicazioni al trapianto, principalmente rappresentata dal danno d'organo.

- Bridge to Recovery – situazione di recupero della funzione cardiaca, indicata soprattutto per quei pazienti in shock cardiaco postcardiotomico.
- Bridge to Bridge - come ponte temporaneo in attesa dell’impianto di una assistenza meccanica permanente.
- Bridge to Decision – situazione utile per poter decider l’approccio terapeutico utile.
- Preservazione d’Organo - negli ultimi anni, in alcuni Paesi, si è sviluppato l’impiego di ECMO nell’ambito dei trapianti d’organo; questo consentirebbe la perfusione di organi trapiantabili che altrimenti andrebbero incontro ad ischemia a causa delle troppo lunghe tempistiche di espanto.

L’indicazione all’ECLS è costituita da due principali condizioni cliniche:

- L’insufficienza respiratoria acuta refrattaria (per il trattamento della quale la tecnica prende il nome di ECMO);
- Lo shock cardiogeno refrattario, caratterizzato dalla persistenza dei segni clinici e strumentali di shock anche dopo trattamento farmacologico massimale e contropulsazione aortica.

L’efficacia dell’ECLS nel trattamento dello shock cardiogeno refrattario è ampiamente dimostrata. Lo shock cardiogeno si può verificare in due tipologie di pazienti:

1. Pazienti notoriamente affetti da scompenso cronico, che manifestano segni di riacutizzazione refrattaria ai comuni protocolli terapeutici;

2. Pazienti che improvvisamente ed inaspettatamente manifestano uno shock cardiogeno refrattario. Le cause sono molteplici e tutte richiedono l'instaurazione di un trattamento ECLS in tempi più o meno rapidi:
- a. Shock cardiogeno post-IMA: l'utilizzo della procedura ECLS in questo tipo di pazienti riesce a ridurre la mortalità del 50-60% rispetto al trattamento standard. Così, accanto all'ECLS di salvataggio, visto come ultima chance da tentare in extremis, si sta facendo strada il concetto di ECLS precoce, come supporto emodinamico da applicare in alternativa al supporto farmacologico/contropulsatore aortico, senza attendere le fasi più avanzate e meno reversibili dello shock. A sostenere questo utilizzo sono in stato avanzato studi che paragonano la sopravvivenza ed il recupero di massa miocardica nei pazienti trattati precocemente con ECLS (senza attendere i segni dello shock refrattario) rispetto a quelli trattati con terapia convenzionale.
 - b. Shock post-cardiotomico, inteso come svezzamento impossibile dalla circolazione extracorporea o insorto entro le 72 ore dall'intervento. Si tratta di un numero limitato di casi confinati ai reparti di cardiocirurgia.
 - c. Miocardite. Si tratta delle situazioni in cui si hanno i risultati più eclatanti: nelle forme virali la sopravvivenza raggiunge il 90% superata la fase acuta dell'infezione grazie all'ECLS, il recupero contrattile è quasi la regola.

- d. Intossicazione iatrogena da farmaco. È probabilmente una delle migliori indicazioni all'ECLS: in caso di persistenza di shock cardiogeno, malgrado il trattamento medico ottimizzato, o di evoluzione verso l'arresto cardiaco, l'ECLS permette di assicurare il supporto circolatorio, e di ripristinare la funzione epato-renale per permettere l'eliminazione naturale dei farmaci.
- e. Embolia polmonare; indicazione all'ECLS in caso di shock o se persiste dopo embolectomia.
- f. Ipotermia accidentale; il trattamento si applica nei pazienti ipotermici in arresto cardiocircolatorio, in quanto permette sia il progressivo riscaldamento del paziente che di fronteggiare arresti cardiaci recidivanti.
- g. Politrauma. In questo contesto il trattamento può avere un ruolo sia come supporto emodinamico (deficit contrattile per contusione miocardica) sia ventilatorio (per contusioni polmonari, fistole tracheo-bronchiali). È soprattutto nel contesto del politraumatizzato che si ritrova l'utilizzo dell'ECLS senza eparina per gli ematomi retroperitoneali, trauma cranico o chirurgia a particolare rischio di sanguinamento.
- h. Arresto cardiocircolatorio: è definito dalla mancata ripresa di un'emodinamica soddisfacente dopo 20 min di manovre di rianimazione convenzionale correttamente condotte. Grazie alla possibilità di effettuare l'ECLS tramite cannulazione periferica percutanea, alla facilità e alla

rapidità di posizionamento, all'ergonomia dei dispositivi oggi a disposizione e la possibilità di trasporto, il posizionamento può essere realizzato in differenti luoghi, perfino sul territorio. Per porre indicazione all'ECLS in queste situazioni è necessario che il trattamento rianimatorio iniziale sia stato documentato ed effettuato in modo appropriato; se non sono verificate queste condizioni il rischio di morte cerebrale del paziente è certo. Per questo il verificarsi di un arresto cardiaco in assenza di testimoni resta ad oggi una controindicazione assoluta tranne che nel contesto dell'ipotermia accidentale.

Un'adeguata organizzazione e strumentazione permette di effettuare l'ECLS anche in ambito extra-ospedaliero come ormai avviene in varie città, sia degli US che d'Europa. Dai dati ottenuti da tali esperienze si può dedurre che il trattamento ECLS sul territorio è possibile e attuabile, risultando efficace nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti colpiti da arresto cardio circolatorio. Questo permette di ipotizzare, anche nell'ambito dell'emergenza territoriale, l'introduzione di un nuovo anello della catena della sopravvivenza.

CONTROINDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI ECLS

La maggior parte delle controindicazioni sono relative, definite dal bilanciamento tra i rischi relati alla procedura, incluso quello di utilizzare risorse dispendiose, e i potenziali benefici.

Le cointroindicazioni relative sono:

- Condizioni incompatibili con una vita normale all'eventuale stabilizzazione delle condizioni cliniche;
- Condizioni pre-esistenti che alterano la qualità della vita (condizioni neurologiche, neoplasie terminali, rischio di emorragia sistemica durante anticoagulazione);
- Età e dimensioni fisiche del paziente;
- Inutilità: il paziente è troppo compromesso, è stato trattato a lungo con terapie convenzionali oppure ha una prognosi infausta.

Le controindicazioni assolute sono:

- Cuore irrecuperabile e incandidabile al trapianto o al VAD;
- Età avanzata;
- Patologie croniche (enfisema, cirrosi, insufficienza renale);
- Compliance (disturbi cognitivi, patologie psichiatriche);
- CPR prolungata senza adeguata perfusione tissutale.

LE COMPLICANZE PIÙ COMUNI

Nonostante la maggior biocompatibilità dei materiali, le complicanze emorragiche sono certamente tra le più frequenti e pericolose durante ECLS: il sanguinamento dai siti di inserzione delle cannule può risultare particolarmente temibile in caso di assistenze il cui posizionamento prevede l'apertura chirurgica del torace. Nella maggior parte dei casi il sanguinamento eccessivo rappresenta il risultato di una profonda alterazione del sistema coagulativo oltre che della anticoagulazione terapeutica. Esso è favorito dal consumo dei fattori della coagulazione, disfunzione epatica, dall'emolisi e dall'attivazione anomala del sistema fibrinolitico. Per le stesse motivazioni e con le stesse modalità l'anomalo equilibrio tra meccanismi pro e anticoagulativi rende ragione anche delle altrettanto frequenti complicanze trombotiche e tromboemboliche. Di estrema importanza sono le complicanze neurologiche, sia di tipo ischemico a genesi tromboembolica, che di tipo emorragico che possono condizionare sfavorevolmente la prosecuzione della procedura.

Anche le complicanze infettive meritano di essere annoverate per la particolare frequenza (16% nell'ELSO Registry nel 2007), e per il peso che questo tipo di complicanza può avere sulla prognosi in termini di sopravvivenza, soprattutto quando si tratta di infezioni fungine. L'infezione, che è favorita nel paziente in ECLS da un'alterazione del sistema immunitario, deve essere prevenuta e combattuta con terapia antibiotica mirata e ad una strategia attenta, volta alla prevenzione, in cui siano tenuti in debita considerazione anche i più piccoli

particolari, dalla scrupolosa attenzione alle norme di antisepsi nella gestione quotidiana del paziente al controllo periodico di campioni “di sorveglianza”.

Negli anni passati un'altra frequente complicanza era rappresentata dall'ischemia dell'arto a livello del quale è posizionata la cannula arteriosa femorale. L'incidenza di questo evento è stata verosimilmente ridotta dall'introduzione nella pratica clinica di uno shunt che permette il mantenimento della perfusione nei distretti a valle della cannula arteriosa posizionata in arteria femorale.

Nella seguente tabella sono riportati le complicanze durante ECLS nell'adulto per shock cardiogeno (da ELSO Registry 2007) espresse in percentuale:

COMPLICANZE	%
MECCANICHE	
Malfunzionamento ossigenatore	19,7
Malfunzionamento pompa	1,4
Malfunzionamento scambiatore di calore	0,3
Coaguli nel circuito	21,1
Aria nel circuito	1,7
Problemi connessi alle cannule	6,8
EMORRAGICHE	
Gastrointestinali	2,6
Sito incannulazione	18,19
Sito chirurgico	31,4
Emolisi	11,3
DIC	28
NEUROLOGICHE	
Morte cerebrale	7,7
Convulsioni	4,1
Ictus	3,1

RENALI	
Creatinina 1.5-3	29,7
Creatinina > 3	23,7
Dialisi e/o emofiltrazione	61,3
CARDIOVASCOLARI	
Isotropi durante ECLS	81
Necessità di RCP	59
Aritmia cardiaca	23,9
Tamponamento cardiaco	7,8
POLMONARI	
PNX che necessita trattamento	3,2
Emorragia polmonare	4,5
INFETTIVE	
Infezioni	16,6
METABOLICHE	
Glicemia < 40	2,3
Glicemia > 240	23,4
pH < 7.20	7,7
pH > 7.60	8,3
Iperbilirubinemia	9,5

GESTIONE DELL'ECLS

Il paziente sottoposto a ECMO richiede un'attività assistenziale intensa, che deve essere caratterizzata da particolari accortezze, tese a prevenire, limitare, cogliere e risolvere prontamente le complicanze correlate. L'assistenza deve comprendere la gestione quotidiana del circuito, attraverso un controllo assiduo di tutte le componenti, per rilevare problematiche relative al funzionamento del sistema che dovessero intercorrere nel corso del trattamento. A questo aspetto deve essere associato un monitoraggio continuo del paziente, particolarmente esposto a rischi connessi alla gravità della patologia di base ed alla invasività della circolazione extracorporea, specie in casi in cui questa deve essere mantenuta per periodi considerevoli.

TIPI DI ACCESSO

1. **Veno-Arterioso (VA)** (richiesto per supporto cardiaco è anche appropriato per il supporto respiratorio)
2. **Veno-Venoso (VV)** (non fornisce supporto emodinamico, è preferito per il supporto respiratorio perché non richiede l'incannulamento di una grossa arteria ed evita i rischi di una potenziale embolia sistemica)
3. **Artero-Venoso (AV)** (limitato a bassi flussi di sangue, indicato specificatamente per la rimozione di CO₂).

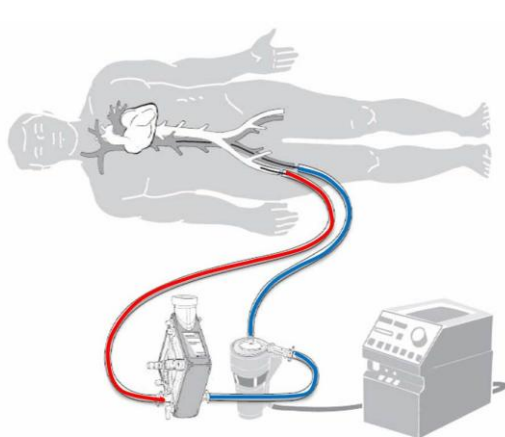


Figura 12: ECLS VV

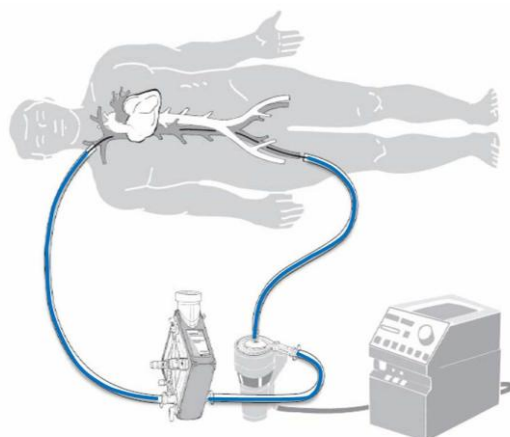


Figura 13: ECLS VA

CANNULE

Le cannule possono essere posizionate:

- esposizione chirurgica;
- puntura percutanea del vaso secondo Seldinger e successiva dilatazione seriale di calibro;
- combinazione di esposizione chirurgica e incannulazione percutanea;
- diretto incannulamento dell'atrio destro e dell'aorta in via toracotomia nei pazienti chirurgici che non riescono ad uscire dalla CEC in sala operatoria.

L'accesso percutaneo è fattibile in oltre 90% dei pazienti adulti, eventualmente sotto guida ecografica o fluoroscopica. L'approccio percutaneo richiede due operatori che si aiuteranno nell'emostasi durante il cambio dei dilatatori, si raccomanda la sostituzione del filo guida se rimane kinkato o piegato durante i vari passaggi.

Il **circuito VA** è rapidamente posizionabile per via percutanea; la cannula arteriosa (cannula corta di calibro 15-21 Fr) si ferma in arteria femorale/iliaca, quella venosa (cannula lunga di calibro 21-28Fr), viene avanzata in prossimità dell'atrio destro. L'incannulazione arteriosa femorale spesso si associa a ischemia dell'arto che può essere trattata con una linea separata di perfusione nell'arteria femorale superficiale distale (percutanea o esposizione chirurgica) o nella tibiale posteriore con perfusione retrograda.

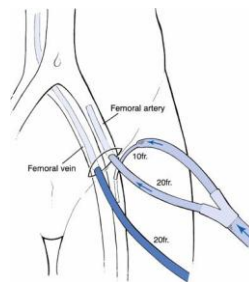


Figura 14: incannulazione VA

Il **circuito VV** prevede l'inserimento di una singola cannula bilume di ampio calibro o di 2 differenti cannule: una in vena cava inferiore per la rimozione e l'altra in giugulare o nell'opposta vena femorale per la restituzione. È adottabile anche la tecnica delle 3 cannule che prevede l'inserimento di una corta cannula di rimozione in giugulare e in vena femorale e una lunga cannula nella vena femorale controlaterale per la restituzione garantendo più elevate saturazioni con lento ricircolo. Per la rimozione di CO₂ con **circuito AV** una cannula 10-12 Fr arteriosa e una 14-16 Fr venosa permettono un flusso adeguato per la completa normalizzazione della CO₂.

Come alternativa di accesso venoso si può ricorrere alla vena giugulare interna spingendo la cannula (21-28Fr) fino all'atrio destro. Come accesso arterioso alternativo viene proposta l'esposizione chirurgica della carotide comune (10-15% di eventi ischemici cerebrali dopo legatura della carotide).

Se la rimozione di sangue è inadeguata per basso flusso si deve posizionare un'ulteriore cannula in un'altra vena; è anche possibile posizionarne una di calibro maggiore, ma la rimozione e inserzione con ECMO in corso di trattamento può essere difficile. Se una cannula è lacerata, piegata, danneggiata o coagulata deve essere cambiata utilizzando eventualmente lo stesso sito d'accesso.

Se la procedura viene eseguita come supporto emodinamico, come nel caso dello shock cardiogeno, l'accesso vascolare è sempre di tipo veno-arterioso.

In questo caso accesso vascolare sarà:

- Percutaneo: l'accesso femorale permette un rapido posizionamento percutaneo della cannula arteriosa e venosa;
- Chirurgico: esposizione diretta dei vasi da incannulare, o se nel caso di shock postcardiotomia con cannule intratoraciche.

Come alternativa si può ricorrere alla vena giugulare interna spingendo la cannula (21-28Fr) fino all'atrio destro. Viene inoltre segnalata la possibilità di effettuare un'esposizione chirurgica della carotide comune (10-15% di eventi ischemici cerebrali dopo legatura della carotide).

MANAGEMENT

Flusso di sangue: dopo l'incannulazione il flusso di sangue viene progressivamente aumentato fino al raggiungimento del valore massimo (60cc/kg/min), questo serve per determinare il flusso massimo per quel paziente e per quel circuito. Dopo questo passaggio si riduce il flusso al valore minimo che fornisce un adeguato supporto. Idealmente per l'accesso veno-arterioso, il flusso viene abbassato fino ad avere una pressione arteriosa media di almeno 70 mm Hg (per garantire un flusso continuo attraverso il cuore e i polmoni), ma spesso non è attuabile quando la funzione cardiaca è molto compromessa perché non sarebbe sufficiente per avere una perfusione adeguata (SVO_2). Opportuno sarebbe garantire un Indice Cardiaco intorno ai 2 L/min, meglio se 2.3-2.6 L/min. Per l'accesso veno-venoso, il flusso è ridotto fino al raggiungimento della saturazione arteriosa desiderata (80%).

Monitoraggio delle cannule e delle linee di drenaggio/reinfusione: il funzionamento del circuito extracorporeo, in termini di efficacia e di efficienza, correla con il collocamento di una corretta posizione delle cannule di drenaggio e di reinfusione all'interno del lume vascolare. Un dislocamento delle cannule, in particolar modo in fase di avviamento della procedura, a fronte di un soggetto dipendente in toto dal supporto cardiocircolatorio meccanico, può rendere nulla la procedura stessa compromettendone l'efficacia.

L'ecografia, con approccio transesofageo o transtoracico, consente, tra l'altro, una valutazione del rapporto tra pareti del vaso e della cannula; nel caso in cui vengano

effettuate indagini radiodiagnostiche, deve essere valutato se la cannula utilizzata sia radiopaca per la sua intera estensione o termini con una porzione radiotrasparente.

Nella gestione quotidiana, è necessario evitare in ogni momento l'applicazione di tensione sulla cannula stessa, perché potrebbe riflettersi in un dislocamento del presidio. Lo stesso peso delle linee connesse, le pressioni esercitate dalla pompa, interventi che alterino la posizione del paziente, possono, repentinamente o progressivamente, determinare la perdita del corretto posizionamento, con ripercussioni sulla funzionalità della procedura di supporto cardiovascolare. A questo proposito è necessario, per quanto possibile, assicurare la cannula all'arto con sistemi di fissaggio; assicurare direttamente le cannule all'arto con punti di sutura o con tape adesivi. In ogni caso, il diretto contatto cannula/cute potrebbe comportare nel tempo lo sviluppo di lesioni da pressione, e questo può essere evitato con l'interposizione di una protezione a tutela dell'integrità della cute. Nel caso vengano usati sistemi adesivi, è importante che questi non aderiscano direttamente alla cannula, perché una loro rimozione potrebbe far trazione sulla stessa.

È importante mantenere le linee distese, per evitare che possano avvolgersi o piegarsi. Il verificarsi di fenomeni di "inginocchiamento" può comportare la compressione delle pareti con ostacolo al flusso ematico, sino alla loro completa occlusione. Gli interventi di mobilizzazione del paziente possono comportare un elevato rischio di dislocamento delle cannule o di "piegatura" delle linee del circuito.

Una delle problematiche di possibile insorgenza a livello della linea di drenaggio è il cosiddetto “chattering”, il riscontro di vibrazioni della linea, rilevabili alla palpazione e visivamente, cui corrisponde una variabilità del flusso. Questa situazione è attribuibile ad un preload, un riempimento venoso limitato, conseguente un dislocamento della cannula o, più frequentemente, ad uno stato di ipovolemia del paziente, che determina la difficoltà di reperire il volume di sangue che deve essere drenato. La vena tenderà a collabire, a causa dell'elevata pressione di suzione, intorno alla cannula, occludendola totalmente. In caso di sospetto di ipovolemia, confortato da parametri clinici, è indicato un riempimento con soluzioni adeguate; al contrario, eventualmente esclusa l'ipovolemia, andrà valutata la corretta posizione delle cannule.

Ossigenazione: la saturazione in uscita dalla pompa deve essere 100% e la $pO_2 > 300$, se la SO_2 è $< 95\%$ la membrana non lavora correttamente (flusso incostante, coaguli, ecc) e potrebbe essere necessaria la sostituzione. L'ossigenazione fornita dal circuito dovrebbe essere in grado di mantenere un supporto completo (SO_2 sistemica $> 95\%$ (VA) o oltre 80% (VV)) a bassi valori di supporto del respiratore e bassa FiO_2 . Mantenere l'ematocrito $> 30\%$ ottimizza l'ossigenazione periferica. La PO_2 andrebbe misurata a livello dell'arteria radiale destra poiché più lontana dalla remissione e risente meno del mixing di sangue tra, sangue del paziente e sangue fornito dal circuito; inoltre ci fornisce valori più vicini a quello coronarico e del circolo cerebrale.

Rimozione CO₂: la rimozione della CO₂ viene controllata nel circuito regolando la percentuale d'aria. Se la PaCO₂ iniziale è maggiore di 70, dovrebbe essere normalizzata lentamente in alcune ore per evitare brusche variazioni della perfusione cerebrale legata al pH e alla CO₂.

Ossigenatore: una misura diretta dello stato di funzionalità dell'ossigenatore è ricavabile dal monitoraggio del "pressure drop", la caduta, il delta pressorio esistente tra il flusso di sangue in ingresso ed in uscita dall'ossigenatore stesso. La differenza di pressione conseguenza della struttura stessa della membrana, comporta un massivo aumento delle resistenze al flusso. Il monitoraggio delle pressioni è possibile monitorando le pressioni pre-membrana e post-membrana. A fronte di rialzi sostenuti dal gradiente di pressione transmembrana, non correlati ad aumento del flusso di sangue, è necessario indagarne le cause e valutare il rendimento dell'ossigenatore, per considerare la necessità eventuale di una sua sostituzione. Il parametro che fornisce la misura diretta dell'efficacia della membrana, come interfaccia aria-sangue, è la valutazione della tensione di ossigeno nel sangue in uscita; valori di PO₂ inferiori ai 150mmHg in un campione di sangue post-ossigenatore sono indicativi di ridotta funzionalità dell'ossigenatore.

Anticoagulazione: all'incannulazione si somministra un bolo di eparina non frazionata (50-100 unità per kg) e si mantiene un'infusione continua per tutta la durata del trattamento (25.000 UI eparina in 50ml di Fisiologica alla velocità iniziale di 1ml/h). La velocità di infusione viene regolata sui valori di scoagulazione ottenuti con ACT o PTT. L'ACT è

ottenibile in pochi secondi ed è un test attendibile. Spesso durante ECMO sarà sufficiente una bassa dose di eparina per mantenere un'adeguata coagulazione (per esempio se il paziente è trombocitopenico, con insufficienza renale o ha elevati valori di fattori di degradazione del fibrinogeno).

L'eparina attiva una molecola plasmatica: l'antitrombina III (ATIII). Se la concentrazione di ATIII è bassa, si può avere la formazione di coaguli nonostante gli alti dosaggi di eparina. L'ATIII deve essere mantenuta nel range di normalità (80-120%).

Nonostante i circuiti extracorporei di nuova generazione possiedono un rivestimento specifico, esteso ad ogni componente del sistema, mirato ad aumentare la biocompatibilità e ridurre l'adesione di molecole, l'attivazione piastrinica e l'avvio della cascata coagulativa, la costante interazione con una superficie diversa dall'endotelio, progressivamente, comporta che queste problematiche, seppur in misura ridotta, si sviluppino inevitabilmente durante le procedure.

Nel contesto monitoraggio del sistema, andranno ricercati coaguli e trombi; questa osservazione deve coinvolgere tutti i tratti del circuito effettuando, dove possibile, una valutazione visiva.

Trombocitopenia (conta piastrinica < 150,000) può essere la conseguenza della patologia primaria, dei farmaci o dell'esposizione del sangue alle superfici del circuito. Le piastrine circolanti aderiscono alle superfici dei tubatissimi e della membrana ed attraggono altre piastrine creando aggregati che poi sono rimossi dal fegato e dalla milza. È pratica comune

trasfondere le piastrine in modo da mantenerle oltre 80.000 perché può essere alterata la loro funzione. L'acido tranexamico può migliorare la funzione piastrinica in caso di emorragia.

HITT: la trombocitopenia trombotica indotta da eparina è rara ed è caratterizzata dalla formazione di molteplici trombi bianchi e dalla conta piastrinica <10.000 . I pazienti in ECLS sviluppano facilmente trombocitopenia per molteplici ragioni e facilmente risultano falsamente positivi al test per HITT. HITT sarà da ipotizzare se la conta piastrinica è <10.000 , in questo è ragionevole l'utilizzo di un altro anticoagulante (bivalirudina, argatroban-non in Italia).

Fibrinogeno: durante ECLS si può osservare riduzione del fibrinogeno che deve essere controllato quotidianamente e mantenuto tra 250-300 mg/dl con eventuali trasfusioni di plasma fresco o di fibrinogeno. Durante ECLS si può verificare fibrinolisi e i fattori di degradazione del fibrinogeno hanno effetto anticoagulante e possono aumentare il rischio di sanguinamento e in questo caso si può inibire la fibrinolisi con anti-fibrinolitici (acido tranexamico, acido amino caproico, aprotinina). L'ECMO può essere utilizzato senza anticoagulazione sistemica se il sanguinamento non può essere controllato con altre misure; si dovranno mantenere alti flussi di sangue e utilizzare circuiti con superfici trattate con anticoagulanti.

Protezione del sistema nervosa centrale (SNC): se l'ECMO è posizionato dopo CPR bisogna inserire i pazienti nel protocollo dell'ipotermia moderata (32°). La valutazione neurologica

dovrà essere effettuata facendo delle pause della sedazione solo al raggiungimento della stabilità emodinamica.

Distensione ventricolare sinistra: è essenziale preservare l'eiezione del VS evitandone la distensione continuando il trattamento con inotropi eventualmente associati alla contropulsazione; i farmaci vasocostrittori devono essere usati con cautela per mantenere basso il postcarico già alterato dall'ECMO. Si raccomanda il frequente controllo ecocardiografico per monitorare i volumi ventricolari. Segni di distensione del VS sono: pressione polmonare media >30mmHg, segni di congestione polmonare/EPA, aumento dimensioni VS all'eco e alla RX, traccia della linea arteriosa non pulsatile, non apertura della valvola aortica. La decompressione del ventricolo sinistro si esegue inserendo un vent ventricolare sinistro che in età pediatrica può essere percutaneo, mentre negli adulti è chirurgico. Sono descritti dei casi di decompressione mediante drenaggio transettale dell'atrio sinistro posizionato per via percutanea.

Ipossia cerebrale e coronarica: il circuito VA con cannula arteriosa in femorale in paziente con grave insufficienza respiratoria può causare ipossia cerebrale, coronarica e degli arti superiori. La PaO₂ misurata in arteria femorale o in arteria radiale sinistra potrebbero essere alte ma non corrispondere ai reali valori misurati nei tronchi sovraortici e nelle coronarie per cui si consiglia di misurare la SO₂ dalla mano destra e se è possibile inserire la linea arteriosa in radiale destra. È essenziale in questi pazienti impostare adeguatamente il respiratore ed eventualmente mantenere l'ECMO a flussi massimali.

Emodinamica: durante il supporto VV il paziente ha una gestione autonoma dell'emodinamica e sarà da valutare l'eventuale necessità di farmaci per controllare la portata cardiaca, la pressione arteriosa e le resistenze. Durante supporto VA l'emodinamica è controllata dal flusso di sangue (flusso prodotto dal circuito + spontanea gettata cardiaca) e dalle resistenze. La pressione arteriosa sistemica media sarà bassa (50-70mmHg). Se la perfusione sistemica non è adeguata (oliguria, ipoperfusione tissutale) si potrà riprendere o aumentare la dose dei vasopressori specie nei pazienti con shock settico. Non bisogna basarsi sui valori pressori ma sulla perfusione mantenendo la saturazione venosa >70%. Se l'ossigenazione non è adeguata si deve aumentare il flusso di sangue del circuito fino all'ottimizzazione dei valori. Per aumentare il volume circolante è utile ricorrere a infusione di cristalloidi e/o plasma ed eventuali trasfusioni.

Gestione del respiratore: quando il paziente è assistito in VA o VV il respiratore deve essere impostato a bassi volumi per mettere a riposo i polmoni. Per i pazienti con insufficienza respiratoria acuta è un errore comune cercare di reclutare maggior volume polmonare durante la fase infiammatoria acuta che si verifica nelle fasi iniziali di ECLS. Il settaggio ideale prevede: bassa frequenza respiratoria, lungo tempo di inspirazione, bassi valori di pressione inspiratoria di picco (sotto i 25cm H₂O), bassa FiO₂ (<30%). La PEEP può essere scelta liberamente ricordandosi che alte PEEP riducono il ritorno venoso con effetti emodinamici negativi specie nei pazienti assistiti con VV. La PEEP è di norma tra 5-15 cm H₂O. Nei pazienti in attesa di trapianto è consigliata l'estubazione per favorire la respirazione spontanea.

In caso di leak gassosi polmonari o di enfisema interstiziale la pressione di supporto può essere ridotta o azzerata per ore o giorni fino alla chiusura della perdita; questo causerà atelettasia polmonare che dovrà essere trattata con espansione e reclutamento delle zone escluse alla ripresa della ventilazione meccanica.

In caso di PNX l'inserzione di un tubo toracico può causare gravi sanguinamenti che possono richiedere una toracotomia. Un piccolo PNX (meno del 20%) senza compromissione emodinamica non viene trattato e si aspetta il riassorbimento. Un PNX rifornito o un PNX con compromissione emodinamica devono essere drenati o per via percutanea o con inserzione chirurgica del tubo.

In **VA** il sangue infuso si mischia con il sangue in aorta e il rapporto tra la quota infusa e il flusso nativo in aorta è tipicamente 8:1. Se l'infusione arteriosa è in vena femorale e il flusso è retrogrado, la miscelazione dei 2 flussi si verificherà in aorta media; tanto più è elevato il flusso di supporto tanto più in alto avverrà la miscelazione. Durante insufficienza respiratoria acuta, con VA a flusso standard (80% della portata cardiaca) il sangue desaturato eiettato dal VS in aorta andrà alle coronarie e ai TSA mentre il sangue altamente ossigenato andrà ai 2/3 inferiori del corpo. Sono proposte come soluzioni il drenaggio del sangue refluo dalla vena cava superiore o la reinfusione di parte del sangue direttamente in atrio destro.

Sedazione: il paziente dovrebbe essere adeguatamente sedato per le prime 12-24 ore. Nel momento in cui il paziente si stabilizza, la sedazione dovrebbe essere sospesa per poter effettuare una valutazione neurologica. La motivazione primaria della sedazione è di far

tollerare l'intubazione; la tracheostomia deve essere considerata precocemente nei pazienti adulti per poter ridurre o sospendere definitivamente la sedazione. La sedazione deve essere a bassa dose, ma sufficiente a sopprimere movimenti del paziente che potrebbero portare allo scannulamento o al danneggiamento delle cannule. Spesso se il paziente è agitato, intollerante o con tosse continua si possono avere volumi di sangue drenato dal circuito non più adeguati al supporto sistemico. Se è impossibile sospendere la sedazione è consigliato comunque interromperla quotidianamente (daily drug holiday) per il tempo adeguato per poter eseguire una valutazione neurologica.

Volume plasmatico, bilancio idrico ed ematocrito: durante ECLS il volume plasmatico è aumentato dal volume di sangue contenuto nel circuito extracorporeo senza tuttavia, avere ripercussioni emodinamiche in quanto ogni ml di sangue rimosso è immediatamente rimpiazzato da un identico volume. Il priming del circuito viene fatto con soluzioni elettrolitiche (di scelta Ringer Lattato); questi liquidi permettono una stabilità emodinamica nella fase iniziale di trattamento. Il liquido di priming causerà emodiluizione. Il volume plasmatico deve essere mantenuto tale da garantire una pressione atriale di 5-10mmHg per poter ottenere adeguati volumi alla cannula di drenaggio.

Nelle fasi iniziali di ECLS si innesca una reazione infiammatoria acuta che facilita l'essudazione dei liquidi verso il terzo spazio con la comparsa di edema; questo può essere aumentato dall'eventuale eccessiva infusione di liquidi/cristalloidi. Quando il paziente è emodinamicamente stabile (in genere dopo 12 h) si possono utilizzare diuretici e continuarli

fino al raggiungimento del bilancio desiderato. Se la risposta al diuretico non fosse sufficiente per ottenere un bilancio negativo, si potrà ricorrere alla CVVH.

Temperatura: la temperatura può essere regolata al valore prescelto e mantenuta con lo scambiatore di calore. Normalmente si preferisce un valore intorno ai 37°C. Se c'è il dubbio di un danno ipossico il paziente può essere mantenuto a TC 33°C durante le prime 24-72 h di trattamento per ridurre il danno neurologico. Il trattamento con ipotermia richiederà sedazione e curarizzazione per eliminare i brividi e potrà accentuare i sanguinamenti. L'ipertermia deve essere evitata e controllata.

Reni e nutrizione: al raggiungimento della stabilità emodinamica la diuresi dovrà essere eventualmente stimolata per raggiungere il peso ideale; questo faciliterà il recupero dell'insufficienza cardiaca e renale e ridurre i tempi di trattamento con ECLS. Se si manifesta un'insufficienza renale è imputabile alla patologia iniziale e non al trattamento ECLS ed eventualmente trattabile con CVVH. Come tutti i pazienti critici, anche quelli con ECLS devono ricevere una nutrizione completa, ipercalorica e ricca di proteine.

Infezioni ed antibiotici: le cannule del circuito devono essere medicate regolarmente. Non esiste un protocollo standard per un'eventuale terapia antibiotica profilattica solo per il fatto di essere in ECLS. La batteriemia durante ECLS può essere causata dalla proliferazione batterica in uno dei componenti del circuito, ma normalmente origina da un'altra fonte nel paziente. Se si sospetta la contaminazione di una cannula del circuito, normalmente non

viene sostituita, tuttavia se il quadro di sepsi è grave e sono state escluse altre fonti, è preferibile sostituire l'intero circuito incluse le cannule.

Decubito: il prolungato mantenimento della posizione supina obbligata è sconsigliato poiché facilita i decubiti e l'atelettasia polmonare. Se il disturbo primario è respiratorio è possibile mettere i pazienti con ECLS in posizione prona. La posizione seduta può ridurre il flusso di drenaggio dalla cannula. Se il paziente è in ECMO per supporto cardiaco è possibile estubarlo e lasciarlo muovere spontaneamente nel letto. Ovviamente è sconsigliato per i pazienti con cannule poste in toracotomia.

Emorragia: il sanguinamento è la complicanza più frequente durante ECLS relata alla terapia anticoagulante sistemica, alla trombocitopenia/trombocitopenia. La prevenzione dei sanguinamenti è importante, ricordandosi che ogni tentativo di strumentazione (anche il semplice posizionamento di un accesso venoso periferico) e semplici manovre come la bronco aspirazione o il posizionamento di un SNG possono causare emorragie incontrollabili. L'aspirazione e l'inserzione di cateteri devono essere effettuate con cautela idealmente con non troppo elevati valori di ACT e con valori di piastrine adeguati. Si ricorda di porre attenzione ai valori di fibrinogeno e di ATIII.

In caso di emorragia si deve cercare di ridurre i valori di coagulazione per quanto possibile, portando l'ACT o il PTTr a 1.4-1.5 rispetto alla norma, trasfondendo piastrine finché la conta raggiunge 80.000-100.000 e infondendo antifibrinolitici se la fibrinolisi è documentata o sospetta (specie dopo un recente intervento chirurgico). Plasma fresco e fattori della

coagulazione possono essere utili se risultano essere carenti. Spesso queste manovre sono sufficienti a fermare i sanguinamenti, se non fosse così è ragionevole sospendere l'eparina anche se questo può causare la formazione di coaguli nel circuito e non dovrebbe essere fatto finché non siano state adottate adeguate misure di emostasi locale.

L'utilizzo di un circuito trattato con anti-trombotici può aiutare riducendo il rischio di trombosi in caso di sospensione dell'anticoagulante.

- *Sede di incannulamento*: è il più frequente sito di sanguinamento specie se l'approccio è chirurgico (considerare un'eventuale revisione chirurgica della ferita). Se compare sanguinamento può essere un segno che la cannula è troppo mobile o che sta uscendo. La compressione locale spesso è sufficiente a controllare l'emorragia ricordandosi di prestare attenzione a non schiacciare la cannula. La possibilità di scannulamento va comunque presa in considerazione in base alle condizioni del paziente.
- *Interventi chirurgici recenti*: il secondo caso di più frequente sanguinamento è nei pazienti sottoposti a recente intervento chirurgico specie cardiocirurgici. Nel passaggio diretto dalla CEC all'ECLS è ragionevole iniziare l'infusione di eparina solo alla normalizzazione dell'ACT o all'interruzione del sanguinamento. Anche in questo caso può essere utile una revisione, evitando eventualmente di chiudere il campo operatorio; questo può aumentare il rischio di infezione che è comunque meno grave del sanguinamento inarrestabile.

- *Membrane mucose*: emorragie dal naso-faringe, cavo orale, prime vie respiratorie, retto e vescica sono in genere imputabili a traumatismi da gestione del paziente. È difficile controllare il sanguinamento in questi distretti con compressione diretta; in caso di epistassi il tamponamento nasale può essere sufficiente; in caso di ematuria si può posizionare un catetere di Foley con pallone più grosso tenendolo in lieve trazione.
- *Utero*: le donne in età fertile possono avere un ciclo mestruale durante ECLS; in genere non sono gravi metrorragie e regredisce spontaneamente. Le metrorragie post-partum possono essere più gravi e richiedere trattamento con ossitocina o tamponamento locale con palloni. Raramente si deve ricorrere all'isterectomia.
- *Emorragia gastro-intestinale*: è importante riconoscere il sito di sanguinamento per via endoscopica o angiograficamente cercando se possibile, di trattare localmente la lesione per via endoscopica. La decisione di intervenire chirurgicamente deve essere presa come per qualunque paziente affetto da coagulopatia correggendo ricoagulandolo per quanto possibile. Le stesse considerazioni sono valide per sanguinamenti spontanei in organi solidi (fegato, reni) o a livello retro peritoneale o toracico.
- *Emorragia cerebrale*: è la complicanza più grave durante ECLS perché in genere è molto estesa e quindi fatale. È possibile interrompere l'ECLS mantenendo il paziente

con alti supporti respiratori e farmacologici drenando chirurgicamente la lesione se le condizioni generali lo indicano.

Se persiste un'emorragia significativa è ragionevole sospendere l'eparinizzazione interrompendo il supporto con ECLS, se il paziente non è in condizioni di stabilità, tali da permettere uno svezzamento dal trattamento, si può sospendere per alcune ore l'anticoagulante portando l'ACT/PTT alla normalità considerando i rischi e benefici.

SVEZZAMENTO

L'ECMO nei pazienti in attesa di recupero della funzione ventricolare sinistra (postcardiotomia, IMA, miocardite) mostrano dei segni di recupero funzionale entro una settimana dall'inizio del supporto. Si osserva: un miglioramento della traccia sfigmica arteriosa e, un miglioramento della FE del ventricolo sinistro.

In questa fase è utile ottimizzare il trattamento con inotropi riducendo progressivamente il flusso di supporto al 50% e poi al 25% della portata cardiaca ottimale per il paziente; si consiglia di monitorare il paziente ecograficamente.

Il paziente è svezzabile al trattamento quando la SVO_2 è superiore al 60% con una produzione di lattati che non in aumento.

Altri parametri di valutazione sono la *wedge pressure* (WP), che viene misurata tramite il posizionamento del catetere di Swan-Ganz, che riflette la pressione nel ventricolo sinistro. Il valore della WP deve essere inferiore a 14 mmHg. con una FE > 35%.

Si può clampare il circuito mantenendo le cannule lavate con fisiologica eparinata; se dopo un periodo di osservazione in cui l'emodinamica e la SO_2 si mantengono adeguati si può procedere allo scannulamento (previa sospensione infusione di eparina).

In caso di fallimento del *weaning* a flussi inferiori al flusso ottimale, si dovrà riprendere l'assistenza erogando un flusso più basso, rispetto a quello teorico, ma che permetta il mantenimento di una PA costante e riprovare ad effettuare lo svezzamento dopo 24 ore.

Bridge al VAD: effettuata la valutazione neurologica, assicurarsi il recupero della funzione renale ed epatica e la risoluzione dell'eventuale edema polmonare. A stabilità raggiunta il paziente può essere avviato all'impianto del VAD entro una settimana.

Scannulamento: le cannule possono essere rimosse da 30-60min dalla sospensione dell'eparina con compressione diretta. Nella rimozione della cannula venosa bisogna prestare attenzione a mantenere sempre compresso il punto di ingresso per evitare l'ingresso di aria.

Sospensione del trattamento per inutilità: l'ECLS dovrebbe essere sospeso se non ci sono speranze di una dignitosa sopravvivenza (grave danno cerebrale, nessun recupero cardio-polmonare, nessuna possibilità di posizionare un VAD o di trapianto). La possibilità di sospendere ECLS per inutilità dei trattamenti dovrebbe essere spiegata ai parenti nelle prime fasi di supporto. Ogni centro dovrebbe avere esserci una deadline per valutare l'eventuale interruzione: per esempio, in caso di insufficienza cardiaca, il trattamento è considerato inutile se dopo 3 giorni non si osserva ripresa di funzione nei pazienti che non sono in attesa

di trapianto o VAD. Per l'insufficienza respiratoria, è ragionevole porsi un limite di 2 settimane di supporto nei pazienti non candidati al trapianto, considerando tuttavia che sono stati descritti casi di recupero respiratorio dopo 50 giorni di ECLS. Analogamente la persistenza di ipertensione polmonare durante insufficienza respiratoria acuta assistita con VV può essere considerato inutile o per lo meno essere un'indicazione alla conversione all'accesso VA.

L'ESPERIENZA DELL'ECLS PRESSO IL CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO

Lo shock cardiogeno refrattario ha ancor oggi una prognosi di alta mortalità. In alcuni casi, qualora il contropulsatore aortico non provveda a sostenere sufficientemente il circolo sistemico, il supporto meccanico circolatorio resta la sola scelta terapeutica per la salvezza del paziente. Per certo, l'incertezza delle condizioni cliniche del paziente e la prognosi, in aggiunta al tempo e alle pressioni imposte dalla gravità dello shock, fanno l'indicazione all'ECLS molto complessa.

Al Centro Cardiologico Monzino (CCM) IRCCS di Milano l'esperienza del trattamento con assistenza circolatoria meccanica inizia con l'avvio dell'attività cardiocirurgica, ossia con il trattamento dei primi shock cardiogeni post-cardiotomici.

Presso l'Istituto, l'Unità di Terapia Intensiva Coronarica rappresenta uno dei punti di forza nel trattamento dei pazienti con infarto miocardico acuto. Essa rappresenta uno dei punti di riferimento in ambito regionale nel trattamento della patologia coronarica acuta e già da molti anni pubblica su riviste internazionali nel settore specifico del trattamento dello shock cardiogeno.

In considerazione del numero di pazienti che giungono al Centro in shock cardiogeno, si è ritenuto necessario introdurre nuovi percorsi terapeutici per il trattamento di questa patologia; fra questi l'impiego di sistemi di supporto cardiocircolatorio, rappresentati dalla

circolazione extracorporea con ECLS. La letteratura scientifica internazionale riporta casistiche incoraggianti riguardo al trattamento dello shock cardiogeno con il supporto della Circolazione Extracorporea, che può essere installata in ambienti diversi dalla comune sala operatoria di cardiochirurgia.

Scopo dello studio è consistito nella creazione e nella validazione di un trattamento terapeutico di eccellenza per la cura del paziente in shock cardiogeno. Tale trattamento terapeutico è basato sui nuovi approcci di assistenza circolatoria meccanica diretta a quei soggetti non rispondenti ai trattamenti terapeutici convenzionali: terapia farmacologica e contropulsazione aortica.

Per attuarlo occorre un ambiente di lavoro multidisciplinare e cooperativo che utilizzi metodologia e protocolli derivati dalle linee guida con strumenti di lavoro innovativi; il tutto con l'obiettivo di ottimizzare la sinergia terapeutica per la riduzione della mortalità e della morbidità della specifica categoria di pazienti. Si è resa indispensabile la stesura di protocolli operativi e l'organizzazione di un servizio di operatori sanitari dedicati, tecnici di fisiopatologia cardiocircolatoria (TFCCP), in pronta disponibilità.

Un'importante considerazione è rappresentata dalla notevole miniaturizzazione dei sistemi che consentono oggi di trasportare agevolmente il paziente, connesso al sistema di supporto cardiocircolatorio, da reparto a reparto nell'ambito dello stesso ospedale.

MATERIALI E METODI

Alla luce dell'esperienza trentennale acquisita presso il CCM, si è provveduto all'elaborazione di protocolli e linee guida, operative ed organizzative, per regolamentare le procedure di assistenza cardiocircolatoria meccanica da applicare a tutti quei pazienti che ne necessitavano; l'elaborazione dei protocolli ha risentito dell'esperienze di altri centri, così come riportato dalla lettura scientifica internazionale. In particolar modo si è fatto riferimento alle Linee Guida predisposte dall' ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), organizzazione internazionale che raccogli nel suo registro (ECMO Registry) l'esperienza di numerosi centri accreditati.

Si sono identificati, nella figura del Cardiorianimatore, del Cardiochirurgo e del Tecnico di Fisiopatologia Cardiocircolatoria e Perfusionazione Cardiovascolare, gli operatori in grado di dare indicazioni e supporto gestionale per l'impianto di ECLS.

Il Servizio di Circolazione Extracorporea del CCM, ha provveduto ad identificare e selezionare i presidi sanitari più idonei da utilizzare, ad organizzare un modello di turnistica che garantisse la presenza dell'operatore per tutta la durata della procedura, e ha garantito un aggiornamento continuo, attraverso la partecipazione a convegni e congressi di settore.

Considerato e constatato che il "fattore tempo" è determinante per la prognosi di tali eventi clinici, si è provveduto ad elaborare un piano di esercitazioni periodiche, per l'assemblaggio e il riempimento del sistema PLS. Le esercitazioni consistono nel montaggio, assemblaggio e riempimento del circuito , utilizzando un sistema appositamente dedicato identico a quello

in uso clinico, per simulare perfettamente la fase di preparazione. Il personale è tenuto a svolgere queste esercitazioni con cadenza mensile, e documentare l'avvenuta esercitazione su un apposito registro. Questo ha garantito che nel più breve tempo possibile, il sistema sia disponibile per il suo utilizzo. Nel corso di questo ultimo triennio, grazie alle esercitazioni messe in atto, si è rilevata una riduzione nei tempi di preparazione del device; se inizialmente queste procedure richiedevano almeno 15 min per rendere operativo il sistema, oggi si è in grado di approntare il tutto in un tempo inferiore ai 10 min. Questo può sembrare ininfluenza, ma in queste situazioni di estrema criticità, 5 min possono cambiare la prognosi, così come rilevato in letteratura, dove si definiscono 5 min di arresto CardioCircolatorio, il tempo limite al recupero delle funzioni vitali.

Si è inoltre provveduto, a garanzia della pronta disponibilità, a predisporre controlli quotidiani sullo stato funzionale dell'apparecchiatura e alla presenza di tutti i presidi connessi ad essa. I controlli vengono registrati su apposita modulistica e la manutenzione delle apparecchiature, da parte dell'azienda costruttrice, viene eseguita con un calendario predefinito, con cadenza semestrale.

Materiali - La realizzazione pratica si è concretata anche con l'acquisto di apparecchiature di ultima generazione. Trattasi del sistema per assistenze cardiocircolatorie PLS (Maquet Getinge Group, Rastatt- Germany), che consiste di un device composto da consolle di comando, un sensore di flusso, un miscelatore-flussimetro per l'erogazione di gas e di unità di riscaldamento, il tutto alloggiato su un carrello che ne permette la trasportabilità. Il

sistema è utilizzato con la componente del circuito monouso che è composta da ossigenatore con membrana a diffusione e pompa centrifuga. Tutte le componenti del circuito (quelle a contatto con il sangue), subiscono dall'azienda un trattamento di coating eparinico, Bioline, per rendere le superfici biocompatibili. L'ossigenatore, Quadrox PLS, ha una superficie di scambio dei gas di 1,8 m² ed è composto da una serie di fibre in polimetilpentene. La caratteristica di questo materiale è quella di ridurre la permeabilità, evento definito "plasma leakage", e prevenire la formazione di microemboli. Grazie all'impiego di questa tecnologia, il sistema è certificato per il suo uso a 14 giorni consecutivi (normalmente l'uso di un comune ossigenatore è certificato a 6 ore). Lo scambiatore di calore, che si trova all'interno dell'ossigenatore, è composto da fibre di poliuretano ed ha una superficie di 0,6 m².

La pompa centrifuga, Rotaflow RF32, è un dispositivo propulsore a canali di flusso, che può generare un flusso da 0 a 10 L/min. Tutto il sistema necessita di una quantità di priming corrispondente a 585 ml per il suo riempimento, utilizzando una soluzione elettrolitica bilanciata.

Per l'incannulazione dei vasi femorali periferici sono state utilizzate cannule di ultima generazione, con caratteristiche specifiche quali il sottile spessore di parete che offre basse resistenze al flusso. Sono stati impiegati due diversi modelli, prodotti da aziende diverse, che si differenziavano tra loro prevalentemente per la misura del loro calibro (Fr.) e per la loro modalità di inserzione: cannule percutanee venose da 17Fr lunghe 50 cm (96600-017

BIO-MEDICUS Medtronic, Inc. Minneapolis, MN USA) e da 20Fr lunghe 55 cm (Venous HLS cannula - MAQUET Cardiopulmonary, Rastatt, Germany) Le cannule arteriose che sono state utilizzate sono da 15Fr lunghe 18 cm (96530-015 BIO-MEDICUS Medtronic, Inc. Minneapolis, MN USA) e 17Fr lunghe 15 cm (Arterial HLS cannula - MAQUET Cardiopulmonary, Rastatt, Germany) Questo ci ha permesso di personalizzare la procedura, tenendo in considerazione la portata cardiaca teorica da mantenere durante l'assistenza, e delle caratteristiche fisiche ed anatomiche dei pazienti.

Metodi - Dal 1° gennaio 2011 al 31 dicembre 2013, sono state effettuate 21 assistenze cardiocircolatorie meccaniche, in pazienti in grave stato di shock cardiogeno con eziologia di diversa natura, e 2 assistenze cardiorespiratorie per ARDS in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca.

Tutti i pazienti trattati con ECMO sono stati sottoposti a terapia farmacologica con alte dosi di farmaci inotropi, ventilazione meccanica e contropulsazione aortica. Nonostante ciò una rapida e progressiva disfunzione ventricolare con persistente ipotensione, o arresto cardiocircolatorio, ha dato indicazione all'impianto in emergenza di ECMO Veno-Arterioso. La procedura è stata attuata sia in sala operatoria, sia nel laboratorio di emodinamica, sia nel Pronto Soccorso che nell'Unità di Terapia Intensiva Coronarica. Ossia in tutti quei luoghi dove si trovavano caratteristicamente i pazienti con queste precise indicazioni.

Le metodiche d'impianto sono state tutte di tipo Veno-Arterioso, per il trattamento dello shock cardiogeno, fatta eccezione per due casi di grave insufficienza respiratoria, laddove si è applicata un'assistenza cardio-respiratoria con approccio Veno-Venosa.

Se anatomicamente possibile, l'approccio femorale è stato la prima scelta per l'impianto dell'ECMO. In un caso, per un paziente con disfunzione ventricolare sinistra postcardiotomica, è stata utilizzata la cannula arteriosa ascellare, 16Fr Fem-FlexII (Edwards Lifesciences Irvine, CA) già posizionata per l'esecuzione dell'intervento chirurgico. In due casi, per l'assistenza Veno-Venosa, sono state utilizzate cannule differenti; una cannula in vena femorale 20Fr lunga 55 cm (Venous HLS cannula - MAQUET Cardiopulmonary, Rastatt, Germany), ed una cannula in vena giugulare 17Fr lunga 15 cm (Arterial HLS cannula - MAQUET Cardiopulmonary, Rastatt, Germany).

Quando possibile, l'impianto di cannule è avvenuto sempre per via percutanea, salvo in alcuni casi ove l'approccio vascolare è stato chirurgico con esposizione dei vasi. Se necessario, sia nei casi di incannulazione percutanea che chirurgica, si è provveduto alla perfusione dell'arteria femorale superficiale distale, con l'ausilio di un catetere Abbocath 16Fr. L'arto interessato dall'incannulazione è stato assiduamente controllato, rilevando parametri clinici quali temperatura, colore e edema; ogni giorno è stato eseguito un ecocolordoppler vascolare per confermare lo stato di perfusione dell'arto.

La tecnica di Seldinger per l'inserzione percutanea della cannula, è senza dubbio quella di più ampio utilizzo per queste procedure, in quanto riduce le possibilità di sanguinamento del

sito stesso, e permette una miglior mobilitazione del paziente. La tecnica prevede la puntura percutanea del vaso, seguita dall'introduzione, prima di una guida metallica, poi di un introduttore ed in fine della cannula.

L'ecocardiografia transtoracica e transesofagea, è stata utilizzata per il controllo del corretto posizionamento della cannula venosa e per il controllo della morfologia e della funzionalità cardiaca, in particolar modo per valutare la corretta apertura della valvola aortica, la cinesi del ventricolo sinistro e il riempimento delle camere cardiache.

Lo stato coagulativo dei pazienti, che viene mantenuto con valori di ACT tra i 160-180 sec., è regolato da somministrazione continua in infusione di eparina. I valori di Antitrombina III devono essere mantenuti al di sopra dell'80%, e i valori di PTT si devono attestare tra i 1,5-2.

Il controllo, ogni sei ore, di ATIII e aPTT ratio, ha permesso di mantenere un livello coagulativo idoneo alla procedura, somministrando, al bisogno, eparina, ATIII e plasma secondo il protocollo in uso.

Tabella 2: schema terapia con eparina

Diluizione standard 25.000U (250mg) / 50ml = 500U (5mg) / ml
Velocità iniziale di infusione: 1ml/h

Dosaggio attività solo aPTT ratio		Correzione
aPTT < 1,5	ATIII < 100	Correzione ATII Aumentare infusione di 0,2 ml/h
	ATIII > 100	Aumentare infusione di 0,3 ml/h
aPTT 1,5-2,0	ATIII < 100	Correzione ATII Aumentare infusione di 0,1 ml/h
	ATIII > 100	Aumentare infusione di 0,2 ml/h
aPTT 2,0-2,5	ATIII < 100	Correzione ATIII
	ATIII > 100	Nessuna correzione
aPTT >2,5	ATIII < 100	Correzione ATII Ridurre infusione di 0,2 ml/h
	ATIII > 100	Ridurre infusione di 0,1 ml/h
aPTT > 3,0	ATIII < 100	Correzione ATIII Ridurre infusione di 0,3 ml/h
	ATIII > 100	Ridurre infusione di 0,2 ml/h

Il monitoraggio delle performance dell'ossigenatore è stato registrato periodicamente nell'arco della giornata, attraverso la misurazione del differenziale tra la pressione in ingresso e la pressione in uscita dell'ossigenatore. Ulteriori controlli su tutto il circuito, sono stati effettuati per escludere la presenza di trombi o danni al sistema, al fine di garantirne l'efficacia e per eventualmente prevenire danni irreversibili che avrebbero potuto inficiare l'esito della procedura.

I valori ottimali di emoglobina ed ematocrito (Ht tra i 28% e 32%) sono stati, se necessario, mantenuti con la somministrazione di emoderivati.

Per prevenire l'insorgenza di insufficienza renale acuta, la diuresi se non spontanea, veniva farmacologicamente stimolata.

Il supporto emodinamico è stato mantenuto per la durata dell'assistenza cardiocircolatoria, garantendo un Indice Cardiaco da 1,5 a 2 L/min, in rapporto all'esigenze emodinamiche del paziente. Per mantenere, se necessario, un'attività eiettiva del ventricolo sinistro, ed evitare la formazione di trombi endocavitari, sono state somministrate delle amine.

Se l'ECLS è stato posizionato in pazienti in Arresto Cardiocircolatorio si è applicato il protocollo di ipotermia per la protezione cerebrale; utilizzando una unità di raffreddamento si è provveduto a mantenere per 24 ore la temperatura corporea del paziente intorno ai 32°-33°. La valutazione neurologica è stata effettuata solo al raggiungimento della stabilità emodinamica, interrompendo la sedazione ad intervalli di breve periodo.

Tutti i pazienti, ad esclusione di quelli trattati per insufficienza respiratoria, sono stati sottoposti a ventilazione meccanica ed a sedazione profonda. La ventilazione meccanica del polmone nativo, è stata progressivamente ridotta, in quando gran parte del sangue venoso viene drenato e sottratto alla circolazione polmonare. Inoltre si è impostata una frequenza di atti respiratori/min di circa 4-5, con una pressione positiva PEEP (Positive End Expiratory Pressure) tra 5-10 cm H₂O, in modo da impedire l'insorgenza di atelectasie in conseguenza alla riduzione della ventilazione meccanica.

La sedazione è stata mantenuta con infusione continua di propofol e/o midazolam.

Lo svezzamento all'assistenza cardiocircolatoria meccanica, è stato eseguito alla ripresa ottimale della funzione cardiaca del paziente.

RISULTATI

I dati dei pazienti sono riportati nella tabella sottostante; vengono elencati tutte le procedure ECLS eseguite nel corso del triennio in esame.

Tabella 3: tabella demografica pazienti

paziente	sexso	età	eziologia	RCP	durata gg	svezramento	dimissione
1	M	69	dissezione aortica	Y	1	N	N
2	M	46	cardiotomia	N	1	N	N
3	M	29	meningite fulminante	Y	1	N	N
4	M	52	storm aritmico	N	2	N	Y
5	M	60	cardiotomia	N	4	Y	Y
6	M	69	instabilità emodinamica intraprocedurale	Y	1	Y	Y
7	M	43	cardiotomia	N	2	N	N
8	M	67	infarto miocardico acuto	Y	1	N	N
9	F	88	instabilità emodinamica intraprocedurale	Y	1	N	N
10	M	70	cardiotomia	N	1	N	N
11	M	71	cardiotomia	N	2	Y	Y
12	M	69	pericardite costringitiva	Y	2	N	N
13	M	73	ARDS	N	4	Y	Y
14	M	42	insufficienza ventricolare sx	N	2	Y	Y
15	M	76	cardiotomia	N	1	Y	y
16	M	76	ARDS	N	4	Y	y
17	M	82	instabilità emodinamica intraprocedurale	Y	2	Y	Y
18	M	57	instabilità emodinamica intraprocedurale	Y	1	Y	y
19	M	63	instabilità emodinamica intraprocedurale	Y	3	Y	Y
20	M	68	instabilità emodinamica intraprocedurale	Y	3	y	Y
21	M	51	ACC	Y	2	Y	Y
22	M	69	instabilità emodinamica intraprocedurale	Y	1	N	N
23	M	64	miocardite	N	4	Y	N

L'età media dei pazienti è risultata di 63,2 anni (Range 29-88); La quasi totalità di pazienti risulta di sesso maschile (95%).

I pazienti trattati con ECLS complessivamente sono stati 23. Di questi, il 26,08% (6 pz) per shock cardiogeno postcardiotomico, il 43,48% (10) per shock cardiogeno insorto durante procedure interventistiche o da evoluzione di scompenso cardiocircolatorio, il 21,74% (5) per shock cardiogeno improvviso extraospedaliero e l'8,70% (2) pazienti affetti da ARDS post-cardiochirurgica

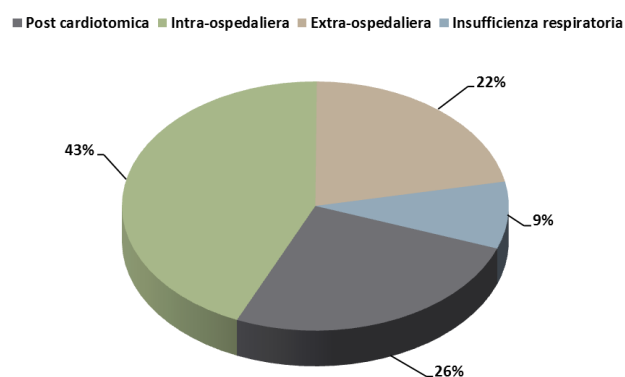


Figura 15: Tipo di ECLS

Sopravvivenza La sopravvivenza complessiva è stata del 60,9%. Infatti 14 pazienti su 23 sono stati svezzati dall'assistenza cardiocircolatoria con successo. Il restante 39,1% (9) è deceduto a causa di complicanze sopraggiunte o dall'inefficacia della procedura, perché applicata anche in condizioni cliniche definite "*controindicazioni assolute*". Purtroppo questi insuccessi si sono manifestati nella prima fase dello studio, e sono imputabili al "*giudizio istintivo*" di arruolamento alla procedura, di questi pazienti

ID	controindicazione	Causa decesso
1	dissezione aortica	shock ipovolemico
2	cardiotomia	multi organ failure
3	meningite fulminante	shock settico
7	cardiotomia	multi organ failure
8	arresto cardiocircolatorio non testimoniato	asistolia
9	instabilità emodinamica intraprocedurale TAVI	shock ipovolemico
10	cardiotomia	multi organ failure
12	pericardite costrittiva neoplastica	multi organ failure
22	shock anafilattico	multi organ failure

Nel corso degli anni la sopravvivenza è andata aumentando, da 0% nel 2011 al 76,90% nell'ultimo anno; questo dato è correlato con la curva di apprendimento che si è sviluppata nel corso degli anni.

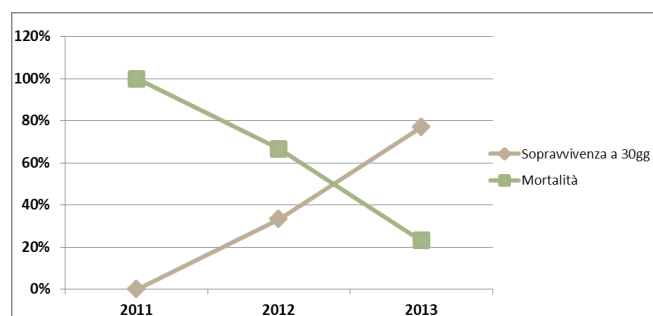


Figura 16: curva di sopravvivenza

Analizzando nel dettaglio i gruppi correlandoli all'eziopatogenesi, possiamo rilevare che la sopravvivenza nel gruppo di pazienti in shock cardiogeno postcardiotomico è stata del 50%; tra gli shock intraospedalieri del 70%; tra gli extraospedalieri del 40%; nelle assistenze cardiorespiratorie del 100%.

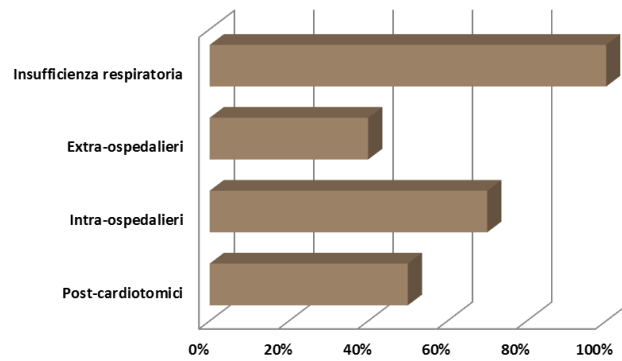


Figura 17: sopravvivenza per eziopatogenesi

Durata La durata media delle procedure stata di 3,34 giorni (range 1-27 giorni). I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi in rapporto alla durata della procedura:

- gruppo A durata 1 giorno;
- gruppo B da 1 a 3 giorni;
- gruppo C da 3 a 6 giorni;
- gruppo D oltre i 6 giorni.

Il gruppo A, composto da dieci pazienti, ha evidenziato una sopravvivenza del 30%; nel gruppo B, 7 pazienti, la sopravvivenza è stata del 72,43%; nei gruppi C e D, rispettivamente, di due e quattro pazienti, la sopravvivenza è stata del 100%. Tali dati confermano quanto riportato in letteratura, ossia che la durata ottimale per il recupero delle funzione cardiaca è di almeno 72 ore.

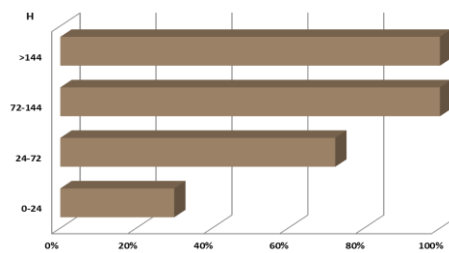


Figura 18; sopravvivenza per durata ECLS

Va sottolineato che nel gruppo A, con la più alta percentuale di mortalità, sono incluse quelle procedure ECMO impiantate in pazienti con scarse possibilità di sopravvivenza, avendo criteri di controindicazioni relativi ed assoluti.

Tabella 4: gruppi eziopatologia/durata ECLS

Gruppo A	Gruppo B	Gruppo C	Gruppo D
Dissezione aortica	Storm aritmico	Instabilità emodinamica intraprocedurale	ARDS
Cardiotomia	Cardiotomia		
Meningite fulminante	Neoplasia pleurica		
ACC in asistolia	Disfunzione ventricolare acuta		
Shock ipovolemico	Insufficienza ventricolare ischemica		
Shock anafilattico	ACC		

Follow-up. Il follow-up ha evidenziato che tra i pazienti svezzati dall'assistenza cardiorespiratoria 13 casi sono sopravvissuti a 30 giorni (100%), 11 casi sono sopravvissuti a 8 mesi (84,62%), 3 casi a 12 mesi (23,07%) e un caso a 24 mesi (7,69%).

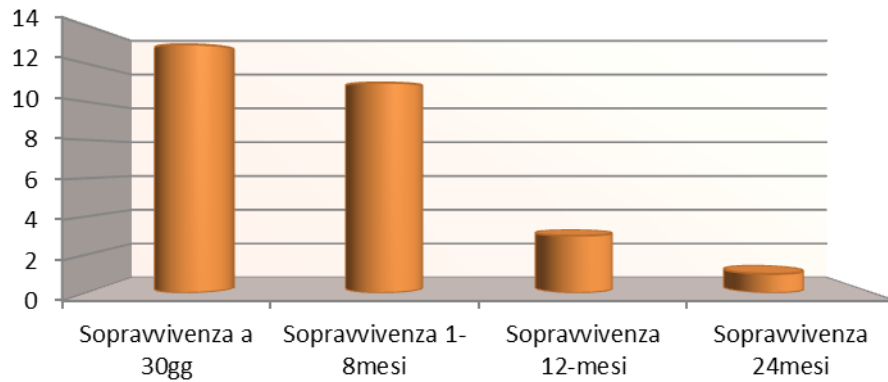


Figura 19: follow-up

L'ECLS veniva impiantato in TIPO (terapia intensiva post operatoria) in 5 casi (21,7%), in UTIC (unità di terapia intensiva coronarica) in 9 casi (39,2%), in PS in 4 casi (17,4%) e in SO (sala operatoria) in 5 casi (21,7%).

Incannulazione Il sito di incannulazione di prima scelta nel 95,7% (22 casi) è stato di tipo periferico con incannulazione dell'arteria e della vena femorale comune. Nel 4,3% (1 caso), si è utilizzato il sito arterioso pre-esistente all'impianto, arteria ascellare, utilizzato durante la procedura cardiocirurgica. Nei pazienti in shock cardiogeno post-cardiocirurgico, non è mai stata utilizzata l'incannulazione "centrale" (atrio destro per il drenaggio venoso e aorta ascendente per la re-infusione arteriosa), perché condizionava il perdurare dell'esposizione mediastinica, ma si è preferito utilizzare vasi periferici; questo per ridurre l'insorgere di complicanze infettive.

La metodica di Seldinger utilizzata per l'incannulazione periferica percutanea è stata impiegata nel 52,17% dei casi (12 casi), mentre l'incisione chirurgica per l'esposizione diretta dei vasi periferici è stata effettuata nel 47,82% dei casi (11 casi).

Complicanze vascolari È stato necessario provvedere alla perfusione distale dell'arto interessato da incannulazione, tramite introduzione di un catetere Abbocath 16 Fr in arteria femorale superficiale distale, in soli 4 casi, dove l'incannulazione del vaso è stata chirurgica. Nel resto dei casi l'arto in questione appariva, da documentazione Eco-Doppler, non sofferente e ben perfuso.

Sanguinamenti del sito vascolare, con conseguente revisione chirurgica, si sono evidenziati in 3 casi. In un caso è risultata una FAV (fistola artero-venosa) trattata con compressione manuale.

Tabella 5: Incannulazione

ID	Incannulazione	Diametro cannule (Fr)	Percutanea	Riperfusione distale	IABP	Complicanze
5	femoro-femorale	17/22	N	Y	Y	sanguinamento con revisione ch
11	femoro-femorale	17/22	N	N	/	/
14	femoro-femorale	17/22	N	Y	Y	/
15	femoro-femorale	17/22	Y	Y	Y	sanguinamento controllato
17	femoro-femorale	15/17	Y	N	Y	/
19	femoro-femorale	15/17	Y	N	/	/
20	femoro-femorale	15/17	N	N	/	fistola artero-venosa
21	femoro-femorale	17/22	Y	N	/	/
23	femoro-femorale	17/22	N	N	/	sanguinamento con revisione ch

Il contropulsatore aortico è stato impiegato nel 43,47% dei pazienti (10).

Non si sono mai manifestati segni di distensione ventricolare sinistra; l'eiezione del ventricolo si è preservata per la durata delle procedure.

Classe di pazienti in ECLS con durata compresa tra 1-6 giorni.

Si sono presi in esame, per una omogeneità dei dati da analizzare, i pazienti sopravvissuti in cui l'assistenza cardiocircolatoria ha avuto una durata compresa tra 1 giorno e 6 giorni.

Questi pazienti, in totale di nove, hanno un eziopatogenesi di natura diversa.

Tabella 6: tabella demografica sopravvissuti

ID	eziopatologia	finalità terapeutiche	sopravvivenza
5	cardiotomia	recupero funzione cardiaca	24 mesi
11	cardiotomia	recupero funzione cardiaca	12 mesi
14	insufficienza ventricolare ischemica	rivascolarizzazione coronarica percutanea	12 mesi
15	cardiotomia	recupero funzione cardiaca	8 mesi
17	instabilità emodinamica intraprocedurale	rivascularizzazione coronarica percutanea	8 mesi
19	instabilità emodinamica intraprocedurale	rivascularizzazione coronarica percutanea	4 mesi
20	instabilità emodinamica intraprocedurale	rivascularizzazione coronarica percutanea	4 mesi
21	ACC	recupero funzione cardiaca	4 mesi
23	miocardite	recupero funzione cardiaca	30 gg

Va considerato la tempestività del timing di impianto che in questi pazienti è stata inferiore ai 15 min essendosi presentato l'evento all'interno della struttura ospedaliera (U.T.I.C., sala operatoria, laboratorio di emodinamica o T.I.P.O) dove la risposta all'emergenza in termini organizzativi, è stata immediata; unica eccezione è riferita ad un paziente in A.C.C. trattato con massaggiatore automatico, gestito dal personale di primo soccorso territoriale, 118, e pervenuto al nostro pronto soccorso.

Cinque pazienti su nove (55,55%) hanno necessitato di una cannulazione chirurgica di cui tre pazienti (60%) sono stati sottoposti a revisione chirurgica per sanguinamento; i rimanenti pazienti non hanno manifestato problematiche di sanguinamento in quanto sottoposti a cannulazione periferica percutanea.

L'emodinamica è stata supportata con terapia farmacologica in tutti i pazienti e solo nel 33,33% dei pazienti (3) è stato necessario l'impianto del contropulsatore aortico. I pazienti sono stati sedati, curarizzati e supportati da ventilazione meccanica, è stato utilizzato solo in due pazienti il protocollo terapeutico per la protezione cerebrale con ipotermia moderata a 33°C.

Tutti i pazienti in prima giornata hanno mantenuto un IC compreso tra 1 lt/min e 2 lt/min con pressioni sistoliche $\geq$ di 90 mmHg.

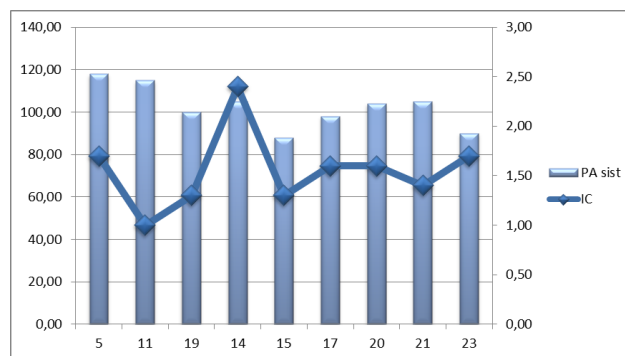


Figura 20a: rapporto IC/PA I° giornata

In seconda giornata i valori di IC non hanno subito variazioni di rilievo mentre i valori di pressione sistolica sono percentualmente aumentati nonostante la riduzione del supporto farmacologico inotropo.

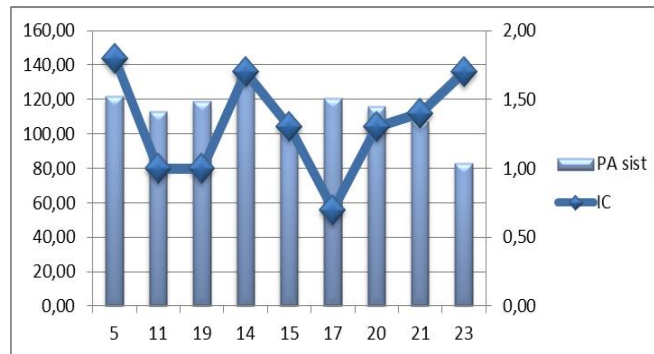


Figura 21b: rapporto IC/PA II° giornata

La saturazione arteriosa di ossigeno, rilevata a livello periferico, si è attestata a valori > al 99%; i valori dei lattati nel sangue si sono significativamente ridotti nell'arco delle prime 24H.

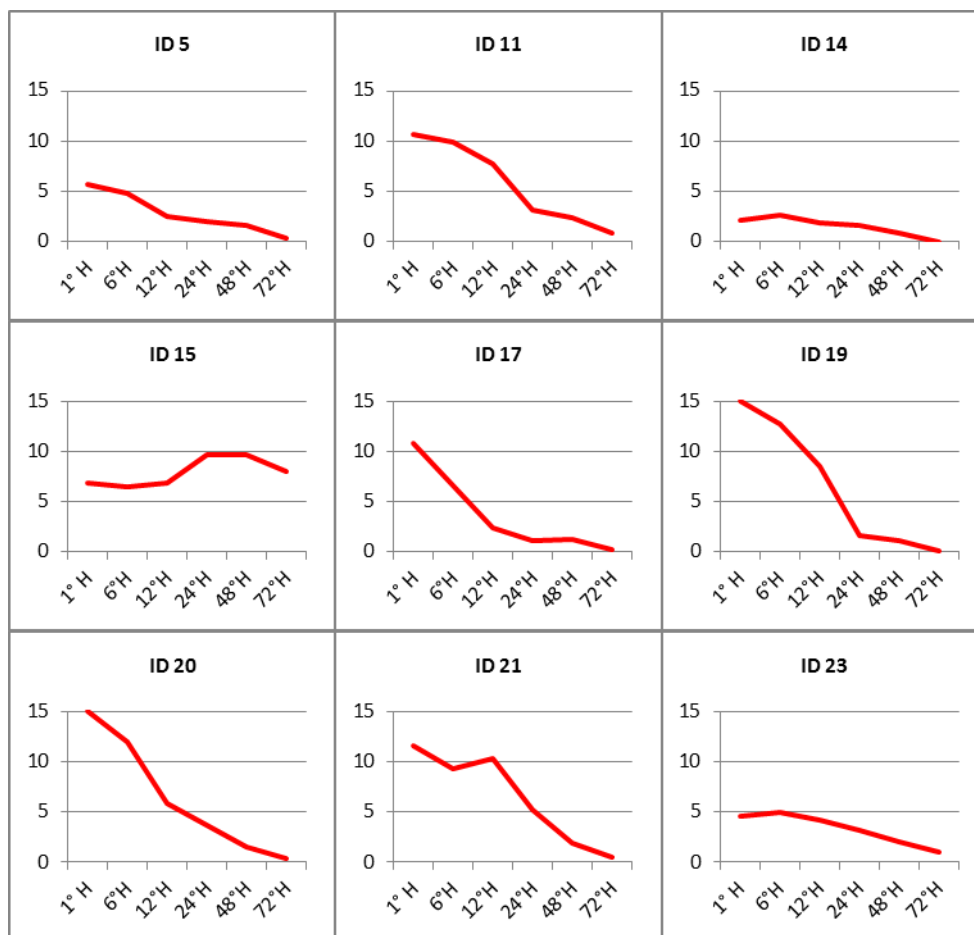


Figura 22: andamento dei Lattati

I parametri di coagulazione sono stati mantenuti nei range descritti nel protocollo operativo, da noi utilizzato, testando ogni sei ore i valori di aPTT ratio e ATIII, come i valori di emoglobina ed ematocrito; tutti i pazienti hanno ricevuto emoderivati.

Complicanze Il 55,55% dei pazienti ha sviluppavano insufficienza renale, trattata con terapia farmacologica diuretica, mantenendo una diuresi attiva; i rimanenti pazienti hanno mantenuto valori nei range di normalità senza evidenze patologiche. Si sottolinea che il

100% dei pazienti trattati già portatori di insufficienza renale lieve, hanno sviluppato un'insufficienza renale acuta, mentre in quelli con anamnesi negativa non si è assistito ad alcun tipo di peggioramento.

Nel 33% dei pazienti si è manifestata un'infezione dei siti di incannulazione, regredita con terapia antibiotica mirata. Nel 22% dei casi si è dovuto ricorrere all'impianto, dopo procedura, di Pace-Maker per Blocco Atrio Ventricolare.

Le complicanze più ricorrenti, in questo gruppo, sono di tipo neurologico. In un caso, a seguito di coma post-anossico con GCS (Glasgow Coma Scale) > 6, si sono manifestati, durante e dopo la procedura, i seguenti segni clinici: segni di sofferenza cerebrale quali crisi tonico-cloniche, crisi iperpiretiche e distress respiratorio con tachipnea. All'esame TAC encefalo non venivano evidenziate lesioni di natura ischemica o emorragica; il paziente è stato dimesso e inviato in un centro di riabilitazione neuro-motoria.

Il 44% dei pazienti ha manifestato complicanze neurologiche/neuropsichiatriche transitorie, quali deficit motori, disfagia, sindromi ansioso-depressive o disfunzioni della sfera cognitiva che si sono risolte con terapia neurologica e psichiatrica. Dalla diagnostica effettuata a livello cerebrale non sono state rilevate affezioni che giustificassero queste sindromi.

CONCLUSIONI

Alla luce di quanto descritto in precedenza e dall'analisi dei risultati ottenuti, si evince che il percorso terapeutico intrapreso dal nostro team risulta essere vincente, considerata la percentuale di sopravvivenza complessiva ottenuta a 30 giorni che risulta essere del 60,9%. Le complicanze manifestate, deficit neurologici e infezioni, hanno trovato soluzione con terapie mediche e riabilitative mirate.

L' *ELSO Registry* dell' Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), è il registro mondiale che ha raccolto, dal 1976, i dati relativi a più di 33000 procedure di supporto meccanico cardiocircolatorio, eseguite sia in pazienti pediatriche che in adulti. In questi ultimi anni la percentuale cumulativa di sopravvivenza alla dimissione, quando l'indicazione del supporto è cardiaca, è del 33%, del 51% quando è respiratoria e del 28% quando l'indicazione è l'arresto cardiaco refrattario.

Inoltre rispetto all'indicazione, la percentuale di sopravvivenza alla dimissione nell'adulto è particolarmente elevata, 70% in quei pazienti affetti da miocardite ed è ragguardevole nei pazienti in shock cardiogeno 45% o in quelli affetti da cardiomiopatia 33%.

I risultati ottenuti dallo studio e confrontati con la letteratura internazionale, dimostrano l'efficacia del trattamento sul recupero della funzione cardiaca in paziente affetti da shock cardiogeno; dimostra anche una ripresa della frazione di eiezione del Ventricolo Sinistro,

riportandola a valori accettabili, con un incremento di oltre il 15% rispetto ai valori di ingresso.

Il trattamento proposto di assistenza cardiocircolatoria, diviene efficace ed efficiente se alla base vi è un'organizzazione validata da esperienze comprovate e condivisa da tutti gli operatori.

All'inizio della nostra esperienza (2011-2013), limitata al trattamento dello shock post-cardiotomico, il protocollo faceva riferimento al know-out pregresso. Da quella esperienza e dall'analisi della letteratura è stato stilato un primo protocollo operativo; osservando gli ultimi dati, risultati dall'esperienza sviluppata in questi ultimi anni, è stata effettuata un'ulteriore revisione dei protocolli operativi ponendo più dettagliate e restrittive indicazioni all'impianto dell'ECMO. Le indicazioni al trattamento sono state riviste sottolineando i criteri, le Unità Operative ed il personale da coinvolgere.

Le indicazioni diventano, alla luce dei risultati, di primaria importanza per il successo della procedura. A questo scopo è stata da noi stilata una flow-chart di immediata interpretazione, attenendoci alle linee guida internazionali riconosciute e validate dalla comunità scientifica mondiale. Viene anche evidenziata la definizione clinica di shock cardiogeno, attraverso la valutazione di parametri oggettivi, che devono rientrare in range predefiniti che determinano l'indicazione alla procedura ECMO.

Figura 23: Flow-chart Shock Cardiogeno

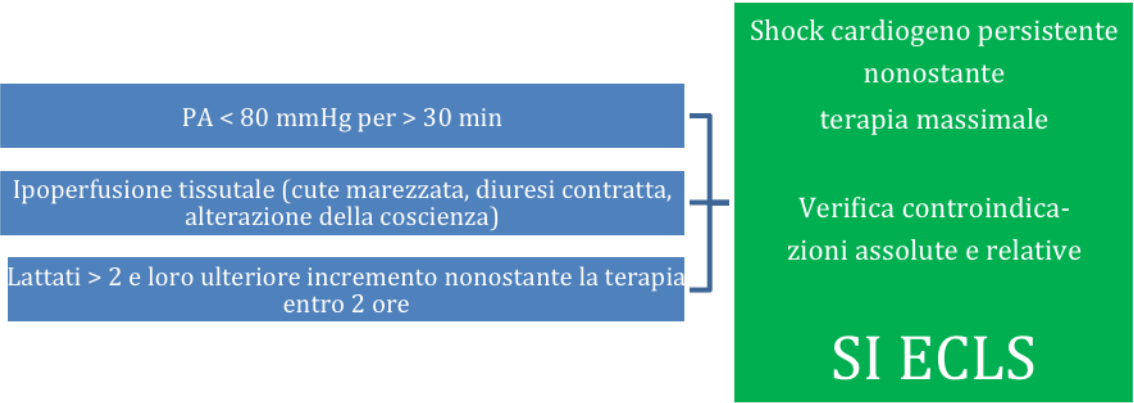
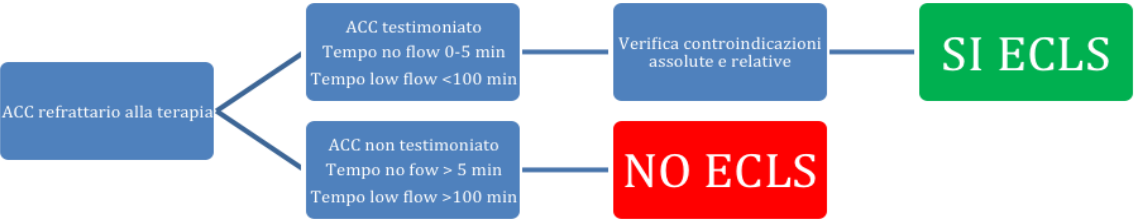


Figura 24: Flowchart arresto cardiaco



L'indicazione al trattamento e il timing all'impianto, sono un punto determinante al successo della procedura: questo è stato ampiamente dimostrato dall'analisi dei dati, che ha evidenziato come l'84,6% dei sopravvissuti sia rappresentato da pazienti che hanno manifestato un quadro di shock cardiogeno all'interno della struttura con una valutazione clinica e un timing di impianto nel rispetto delle linee guida.

Nell'organizzazione del nostro istituto, nel pronto soccorso opera personale medico proveniente da altre Unità Operative (Cardiologia clinica, Elettrofisiologia, Ecocardiografia, ecc...), questo rende difficile la formazione del personale medico che in turnistiche differenti opera all'interno del PS; i casi analizzati di impianto ECLS effettuati presso il pronto soccorso hanno evidenziato delle criticità. Dei 5 pazienti accettati dal nostro PS, solo 2 sono sopravvissuti: i pazienti deceduti si sono rivelati non idonei a questo tipo di trattamento. La valutazione dei pazienti avveniva nella fase iniziale del nostro studio, e le indicazioni venivano poste più su diagnosi istintive, piuttosto che in relazione alle linee guida internazionali. L'UO di PS si è dimostrata assolutamente non idonea alla gestione e all'impianto di ECLS. Tutto questo premesso ci ha portato ad escludere il PS come sito ideale per l'impianto di ECLS, da un lato per carenza di spazi, tale da non permettere la presenza di più operatori come quelli che necessitano per attuare la procedura, e dall'altra perché le indicazioni all'impianto di ECLS devono essere poste dal Team costituito (Cardiorianimatore, Cardiochirurgo e TFCPC). Si sceglie pertanto di trasferire il paziente in UTIC, dove viene trattato mediante con incannulazione periferica percutanea dal cardio-rianimatore; in caso

di anomalie anatomiche o difficoltà a procedere con accesso percutaneo deve essere convocato il cardiocirurgo che procede alla cannulazione periferica per via chirurgica.

Per ottimizzare al meglio i tempi per un trattamento tempestivo, si è provveduto a stoccare il materiale, cannule e dilatatori, direttamente presso il magazzino dell'UTIC e qui sono reperibili i numeri telefonici del personale coinvolto. Il rimanente materiale (device, circuito e accessori), resta alloggiato presso il blocco operatorio, dove, alla chiamata, il suo reperimento avviene a cura del TFCPC. A carico dello stesso è il controllo quotidiano della funzionalità e dell'integrità del materiale.

Al fine di garantire efficienza e coordinazione dell'intervento, sono state previste delle sessioni di simulazione (mensili), dove il personale del servizio di CEC è sottoposto ad esercitazioni pratiche sull'assemblaggio e riempimento del circuito ECMO.

Durante la procedura il TFCPC passa dalla pronta disponibilità alla guardia attiva, garantendo la propria presenza per la durata della stessa.

Per poter analizzare la veridicità del trattamento e la sua efficienza è stata sviluppata una nuova cartella di raccolta dati integrando anche quelli richiesti dal registro internazionale ELSO. Ciò permetterà, inoltre, di allestire dei clinical audit dedicati al trattamento dello shock cardiogeno.

La sfida dei prossimi anni consisterà nel capire il ruolo più appropriato dell'ECMO nell'ambito del trattamento dello shock cardiogeno: se continuare a considerarlo un estremo tentativo di salvataggio, e quindi procedura da applicare in fasi avanzate di shock cardiogeno

refrattario, oppure identificarlo in un trattamento da applicare precocemente, nelle fasi iniziali dello shock (e pertanto facilmente reversibili), in modo tale da sfruttare al massimo le sue potenzialità di influenzare la prognosi dello shock cardiogeno migliorando ulteriormente la sopravvivenza.

ALLEGATI

Allegato 1. Protocollo ECMO CCM

Allegato 2. Cartella raccolta dati ECMO

Allegato 3. Form Monitoraggio Parametri

Allegato 4. Check List

EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT (ECLS,ECMO)

Con **ECLS o ECMO** (Extracorporeal Membrane Oxygenation) si intende un circuito extracorporeo in grado di sostenere o sostituire temporaneamente (da giorni a mesi) la funzione cardiaca o polmonare. E' rapidamente posizionabile in qualunque ambiente. Il circuito può essere veno-arterioso (VA) o veno-venoso (VV). Nel VA (vedi disegno) il sangue viene drenato attivamente (pressione negativa) dalla lunga cannula venosa (21-28Fr) che viene posta in cava inferiore allo sbocco in atrio destro quindi ossigenato attraverso la membrana e depurato dalla CO₂ e reintrodotta nel paziente attraverso la cannula arteriosa corta (15-21 Fr) che si ferma in arteria femorale o iliaca. Il circuito VA è utilizzato per un supporto emodinamico quando c'è un grave disfunzione cardiaca e può garantire un flusso ematico fino a 3L/m²/min.

Il circuito veno-venoso, invece, è utilizzato in caso di insufficienza respiratoria con conservata funzione di pompa cardiaca e permette di ossigenare il sangue e rimuovere parzialmente la CO₂ in eccesso senza supportare il circolo.



Figura 1. Circuito VA

ECMO è un trattamento intermedio, quindi temporaneo, in pazienti che possono:

recuperare funzione cardiaca

essere avviati a un VAD o TAH

essere candidabili al trapianto

1. Indicazioni a ECMO

Acuta e grave insufficienza cardiaca o polmonare condizionante un alto rischio di mortalità nonostante un ottimale trattamento convenzionale.

Il paziente è in arresto cardiaco, con CPR in corso, o in shock:

PA < 80mmHg Fc > 100/min per >30min

ipoperfusione tissutale
(cute marmeggiata, diuresi contratta,
alterazione della coscienza)

lattati > 1.5

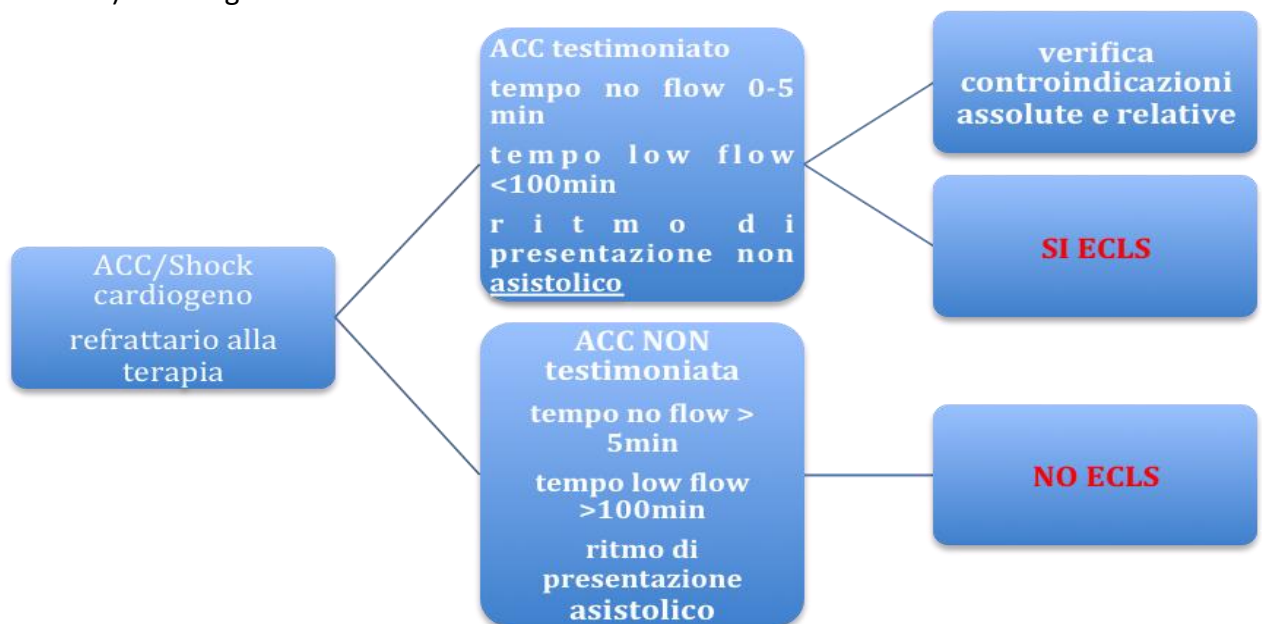
2. Controindicazioni a ECMO

La maggior parte delle controindicazioni **sono relative**, definite dal bilanciamento tra i rischi relati alla procedura (incluso quello di utilizzare risorse dispendiose) e i potenziali benefici:

- 1) patologia cardiaca sottostante (cardiomiopatie terminali);
- 2) età >70

Le controindicazioni **assolute** sono:

- 1) condizioni incompatibili con una vita normale nel caso il paziente si stabilizzasse;
- 2) patologia cardiaca cronica evolutiva NON candidabile a trapianto né a VAD;
- 3) neoplasia in stato avanzato;
- 4) cirrosi epatica;
- 5) malattia vascolare polmonare pregressa
- 6) insufficienza aortica moderata-severa
- 7) dissezione aortica
- 8) recente trauma spinale o encefalico
- 9) emorragia cerebrale.



Si definisce arresto cardiaco refrattario un arresto non ipotermico che non riacquista un ROSC dopo 30 min. di rianimazione sotto supervisione medica.

Si intende **fase a zero flusso** il tempo trascorso senza massaggio cardiaco, mentre viene definita **fase a basso flusso** il tempo trascorso in massaggio cardiaco.

La durata della fase a zero flusso deve essere inferiore ai 5 min. , per questo l'arresto cardiocircolatorio non testimoniato viene escluso da questo trattamento.

Il **ritmo cardiaco di presentazione** può essere considerato un parametro di triage, l'asistolia o ritmo agonico vengono considerati parametri di esclusione.

Va considerato che la fase di basso flusso maggiore di 100 min. è correlata ad un'alta mortalità.

3.Accesso vascolare

Il posizionamento delle cannule per via percutanea è di I scelta poiché riduce il rischio di complicanze emorragiche e settiche, altrimenti possono essere posizionate chirurgicamente, con diretta esposizione del vaso, o essere intratoraciche se postpericardiotomia.

L'approccio percutaneo si esegue con puntura del vaso secondo Seldinger e con successive dilatazioni seriali di calibro maggiore.

L'accesso percutaneo è fattibile in oltre 90% degli adulti eventualmente sotto guida ecografica o fluoroscopica. Il **circuito VA** è rapidamente posizionabile per via percutanea; la cannula arteriosa (cannula corta di calibro 15-21 Fr) si ferma in a.femorale/iliaca quella venosa (cannula lunga di calibro 21-28Fr), viene avanzata in prossimità dell'atrio destro (può essere utile la guida con eco TEE). L'incannulazione arteriosa femorale spesso si associa ad ischemia dell'arto che può essere trattata, in un secondo tempo, con una linea separata di perfusione nell'arteria femorale superficiale distale (percutanea o esposizione chirurgica) o nella tibiale posteriore con perfusione retrograda.

Se la rimozione di sangue è inadeguata per basso flusso si deve posizionare un'ulteriore cannula in un'altra vena; è anche possibile posizionarne una di calibro maggiore, ma la rimozione e inserzione con ECMO in corso di trattamento può essere difficile. Se una cannula è lacerata, piegata, danneggiata o coagulata deve essere cambiata utilizzando eventualmente lo stesso sito d'accesso.



Nei pazienti in shock candidabili a ECMO, se possibile, posizionare introduttori venoso ed arterioso in femorale destra in modo tale da poterli eventualmente utilizzare per avanzare le cannule dell'ECMO anche in assenza di polso. Per eventuali altri supporti extracorporei (IAPB, CVVH) è meglio preferire l'inguine sinistro. Il monitoraggio pressorio e le valutazioni EGA, durante ECMO, saranno da effettuare da una linea arteriosa posta in radiale destra. Si deve posizionare un catetere di Swan Ganz per il monitoraggio emodinamico e le misurazioni della SvO₂.

4 Gestione

Flusso di sangue : dopo l'incannulazione il flusso di sangue viene progressivamente aumentato fino al raggiungimento del valore massimo, questo serve per determinare il flusso massimo per quel paziente e per quel circuito. Dopo questo passaggio si riduce il flusso al valore minimo che fornisce un supporto e perfusione adeguati (SvO₂).

Ossigenazione: la saturazione in uscita dalla pompa deve essere 100% e la pO₂ > 300, se la SO₂ è <95% la membrana non lavora correttamente (flusso incostante, coaguli, ecc) e potrebbe essere necessaria la sostituzione. L'ossigenazione fornita dal circuito dovrebbe essere in grado di mantenere un supporto completo (SO₂ sistemica > 95% (VA) o oltre 80% (VV) a bassi valori di supporto del respiratore e bassa FiO₂. Mantenere l'ematocrito >40% ottimizza l'ossigenazione periferica.

Rimozione CO₂: la rimozione della CO₂ viene controllata nel circuito regolando la percentuale d'aria. Se la PaCO₂ iniziale è maggiore di 70, dovrebbe essere normalizzata lentamente in alcune ore per evitare brusche variazioni della perfusione cerebrale legata al pH e alla CO₂.

Anticoagulazione: all'incannulazione si somministra un bolo di eparina non frazionata (50-100 unità per kg) e si mantiene un'infusione continua per tutta la durata del trattamento (25.000 UI eparina in 50ml di F alla velocità iniziale di 1ml/h). La velocità di infusione viene regolata sui valori di scoagulazione ottenuti con PTT. Spesso durante ECMO sarà sufficiente una bassa dose di eparina per mantenere un'adeguata scoagulazione. Nei pazienti in duplice antiaggregante postPCI si può aspettare ad iniziare l'eparina per le prime 6 ore mantenendo controllato il PTTr ed eventualmente si può richiedere agli anestesisti l'esecuzione del tromboelastogramma (TEG).

L'eparina attiva una molecola plasmatica: l'antitrombina (detta ATIII). Se la concentrazione di ATIII è bassa, si può avere la formazione di coaguli nonostante gli alti dosaggi di eparina. L'ATIII deve essere mantenuta nel range di normalità (80-120%).

Trombocitopenia (conta piastrinica < 150,000) può essere la conseguenza della patologia primaria, dei farmaci o dell'esposizione del sangue alle superfici del circuito. Le piastrine circolanti aderiscono alle superfici dei tubatissimi e della membrana ed attraggono altre piastrine creando aggregati che poi sono rimossi dal fegato e dalla milza. E' pratica comune trasfondere le piastrine in modo da mantenerle oltre 80.000 perché può essere alterata la loro funzione. L'acido tranexamico può migliorare la funzione piastrinica in caso di emorragia.

HITT: la trombocitopenia trombotica indotta da eparina è rara ed è caratterizzata dalla formazione di molteplici trombi bianchi e dalla conta piastrinica <10.000. I pazienti in ECLS sviluppano facilmente trombocitopenia per molteplici ragioni e facilmente risultano falsamente positivi al test per HITT. HITT sarà da ipotizzare se la conta piastrinica è <10.000, in questo è ragionevole l'utilizzo di un altro anticoagulante (bivalirudina, argatroban-non in Italia).

Fibrinogeno: durante ECLS si può osservare riduzione del fibrinogeno che deve essere controllato quotidianamente e mantenuto tra 250-300 mg/dl con eventuali trasfusioni di plasma fresco o di fibrinogeno. Durante ECLS si può verificare fibrinolisi e i fattori di degradazione del fibrinogeno hanno effetto anticoagulante e possono aumentare il rischio di sanguinamento.

Protezione del sistema nervoso centrale (SNC): se l'ECMO è posizionato dopo CPR bisogna inserire i pazienti nel protocollo dell'ipotermia (mantenendo la TC a 33°C per 24 ore, utilizzando lo scambiatore del circuito ECMO). La valutazione neurologica dovrà essere effettuata facendo delle pause della sedazione solo al raggiungimento della stabilità emodinamica.

Distensione ventricolare sinistra (VS): è essenziale preservare l'eiezione del VS evitandone la distensione continuando il trattamento con inotropi eventualmente associati alla contropulsazione; i farmaci vasocostrittori devono essere usati con cautela per mantenere basso il postcarico già alterato dall'ECMO. Si raccomanda il frequente controllo ecocardiografico per monitorare i volumi

ventricolari. Segni di distensione del VS sono: pressione polmonare media $>30\text{mmHg}$, segni di congestione polmonare/EPA, aumento dimensioni VS all'eco e alla Rx, traccia della linea arteriosa non pulsatile, non apertura della valvola aortica. La decompressione del ventricolo sinistro si esegue inserendo un vent ("sfiato") in ventricolo sinistro.

Ipossia cerebrale e coronarica: il circuito VA con cannula arteriosa in femorale in paziente con grave insufficienza respiratoria può causare ipossia cerebrale, coronarica e degli arti superiori. La PaO_2 misurata in arteria femorale o in arteria radiale sinistra potrebbero essere alte ma non corrispondere ai reali valori misurati nei tronchi sovraortici e nelle coronarie per cui si consiglia di misurare la SO_2 dalla mano destra e se è possibile inserire la linea arteriosa in radiale destra. E' essenziale in questi pazienti impostare adeguatamente il respiratore ed eventualmente mantenere i l'ECMO a flussi massimali.

Emodinamica: durante il supporto VV il paziente ha una gestione autonoma dell'emodinamica e sarà da valutare l'eventuale necessità di farmaci per controllare la portata cardiaca, la pressione arteriosa e le resistenze. Durante supporto VA l'emodinamica è controllata dal flusso di sangue (flusso prodotto dal circuito+ spontanea gettata cardiaca) e dalle resistenze. La pressione arteriosa sistemica media sarà bassa ($50\text{-}70\text{mmHg}$). Se la perfusione sistemica non è adeguata (oliguria, ipoperfusione tissutale) si potrà riprendere o aumentare la dose dei vasopressori specie nei pazienti con shock settico. Non bisogna basarsi sui valori pressori ma sulla perfusione mantenendo la saturazione venosa $>70\%$. Se l'ossigenazione non è adeguata si deve aumentare il flusso di sangue del circuito fino all'ottimizzazione dei valori. Per aumentare il volume circolante è utile ricorrere a infusione di cristalloidi e/o plasma ed eventuali trasfusioni.

Gestione del respiratore: quando il paziente è assistito in VA o VV il respiratore deve essere impostato a bassi volumi per mettere a riposo i polmoni. Per i pazienti con insufficienza respiratoria acuta è un errore comune cercare di reclutare maggior volume polmonare durante la fase infiammatoria acuta che si verifica nelle fasi iniziali di ECLS. Il settaggio ideale prevede: - bassa frequenza respiratoria, - lungo tempo di inspirazione, -bassi valori di pressione inspiratoria di picco (sotto i $25\text{cmH}_2\text{O}$), -bassa FiO_2 ($<30\%$). La PEEP può essere scelta liberamente ricordandosi che alte PEEP riducono il ritorno venoso con effetti emodinamici negativi specie nei pazienti assistiti con VV. La PEEP è di norma tra $5\text{-}15\text{cmH}_2\text{O}$. Nei pazienti in attesa di trapianto è consigliata l'estubazione per favorire la respirazione spontanea.

Sedazione: il paziente dovrebbe essere adeguatamente sedato per le prime 12-24 ore. Nel momento in cui il paziente si stabilizza, la sedazione dovrebbe essere sospesa per poter effettuare una valutazione neurologica. La sedazione deve essere a bassa dose, ma sufficiente a sopprimere movimenti del paziente che potrebbero portare allo scannulamento o al danneggiamento delle cannule.. Se è impossibile sospendere la sedazione è consigliato comunque interromperla quotidianamente (daily drug holiday) per il tempo adeguato per poter eseguire una valutazione neurologica.

Volume plasmatico, bilancio idrico ed ematocrito: durante ECLS il volume plasmatico è aumentato dal volume di sangue contenuto nel circuito extracorporeo senza tuttavia, avere ripercussioni emodinamiche in quanto ogni ml di sangue rimosso è immediatamente rimpiazzato da un identico volume. Il priming del circuito viene fatto con soluzioni elettrolitiche (di scelta Ringer Lattato circa 300-500ml) e questi liquidi permettono una stabilità emodinamica nella fase iniziale di trattamento. Il liquido di priming causerà emodiluizione. Il volume plasmatico deve essere mantenuto tale da garantire una pressione atriale di 5-10mmHg per poter ottenere adeguati volume dalla cannula di drenaggio.

Nelle fasi iniziali di ECLS si innesca una reazione infiammatoria acuta che facilita l'essudazione dei liquidi verso il III spazio con la comparsa di edema; questo può essere aumentato dall'eventuale eccessiva infusione di liquidi/cristalloidi. Quando il paziente è emodinamicamente stabile (in genere dopo 12 h) si possono utilizzare diuretici e continuarli fino al raggiungimento del bilancio desiderato. Se la risposta al diuretico non fosse sufficiente per ottenere un bilancio negativo, si potrà ricorrere alla CVVH.

Reni e nutrizione: al raggiungimento della stabilità emodinamica la diuresi dovrà essere eventualmente stimolata per raggiungere il peso ideale; questo faciliterà il recupero dell'insufficienza cardiaca e renale e ridurre i tempi di trattamento con ECLS. Se si manifesta un'insufficienza renale è imputabile alla patologia iniziale a non al trattamento ECLS ed eventualmente trattabile con CVVH. come tutti i pazienti critici, anche quelli con ECLS devono ricevere una nutrizione completa, ipercalorica e ricca di proteine.

Emorragia: il sanguinamento è la complicanza più frequente durante ECLS relata alla terapia anticoagulante sistemica, alla trombocitopenia/trombocitopatia. La prevenzione dei sanguinamenti è

importante, ricordandosi che ogni tentativo di strumentazione (anche il semplice posizionamento di un accesso venoso periferico) e semplici manovre come la bronco aspirazione o il posizionamento di un SNG possono causare emorragie incontrollabili. L'aspirazione e l'inserzione di cateteri devono essere effettuate con cautela idealmente con non troppo elevati valori di ACT e con valori di piastrine adeguati. Si ricorda di porre attenzione ai valori di fibrinogeno e di ATIII.

In caso di emorragia si deve cercare di ridurre i valori di coagulazione per quanto possibile, portando l'ACT o il PTT a 1.4-1.5 rispetto alla norma, trasfondendo piastrine finché la conta raggiunge 80.000-100.000 e infondendo antifibrinolitici se la fibrinolisi è documentata o sospetta (specie dopo un recente intervento chirurgico). Plasma fresco e fattori della coagulazione possono essere utili se risultano essere carenti. Spesso queste manovre sono sufficienti a fermare i sanguinamenti, se non fosse così è ragionevole sospendere l'eparina anche se questo può causare la formazione di coaguli nel circuito e non dovrebbe essere fatto finché non siano state adottate adeguate misure di emostasi locale.

Sede di incannulamento: è il più frequente sito di sanguinamento specie se l'approccio è chirurgico (considerare un'eventuale revisione chirurgica della ferita). Se compare sanguinamento può essere un segno che la cannula è troppo mobile o che sta uscendo. La compressione locale spesso è sufficiente a controllare l'emorragia ricordandosi di prestare attenzione a non schiacciare la cannula. La possibilità di scannulamento va comunque presa in considerazione in base alle condizioni del paziente.

4. Svezamento

L'ECMO nei pazienti in attesa di recupero VS (postcardiotomia, IMA, miocardite): durante ECMO i segni di recupero funzionale si verificano entro una settimana dall'inizio del supporto. Si osserva: - miglioramento della traccia sfigmica arteriosa,- miglioramento della FE del VS.

In questa fase è utile ottimizzare il trattamento con inotropi riducendo progressivamente il flusso di supporto al 50% e poi al 25% della portata cardiaca ottimale per il paziente; si consiglia di monitorare il paziente ecograficamente.

Si può clampare il circuito mantenendo le cannule lavate con fisiologica eparinata; se dopo un periodo di osservazione in cui l'emodinamica e la SO₂ si mantengono adeguati si può procedere allo scannulamento (previa sospensione infusione di eparina).

Bridge al VAD: effettuata la valutazione neurologica, assicurarsi il recupero della funzione renale ed epatica e la risoluzione dell'eventuale edema polmonare. A stabilità raggiunta il paziente può essere avviato all'impianto del VAD entro una settimana.

Scannulamento: le cannule possono essere rimosse da 30-60min dalla sospensione dell'eparina con compressione diretta. Nella rimozione della cannula venosa bisogna prestare attenzione a mantenere sempre compresso il punto d'ingresso per evitare l'ingresso di aria.

Sospensione del trattamento per inutilità: l'ECLS dovrebbe essere sospeso se non ci sono speranze di una dignitosa sopravvivenza (grave danno cerebrale, nessun recupero cardio-polmonare, nessuna possibilità di posizionare un VAD o di trapianto). La possibilità di sospendere ECLS per inutilità dei trattamenti dovrebbe essere spiegata ai parenti nelle prime fasi di supporto. Ogni centro dovrebbe avere esserci una deadline per valutare l'eventuale interruzione : per esempio, in caso di insufficienza cardiaca, il trattamento è considerato inutile se dopo 3 giorni non si osserva ripresa di funzione nei pazienti che non sono in attesa di trapianto o VAD. Per l'insufficienza respiratoria, è ragionevole porsi un limite di 2 settimane di supporto nei pazienti non candidati al trapianto, considerando tuttavia che sono stati descritti casi di recupero respiratorio dopo 50 giorni di ECLS. Analogamente la persistenza di ipertensione polmonare durante insufficienza respiratoria acuta assistita con VV può essere considerato inutile o per lo meno essere un'indicazione alla conversione all'accesso VA.

5. Risultati:

In letteratura è descritta la sopravvivenza alla dimissione del 40% dei pazienti trattati con ECMO (valori più bassi nei post-chirurgici).

PROTOCOLLO OPERATIVO ECLS

Ricordarsi che l'ECMO è indicato nei pazienti in shock cardiogeno o in ACC in cui vi sia una causa scatenante acuta e potenzialmente reversibile, vanno quindi valutate le controindicazioni relative ed assolute. Lo scopo del posizionamento di un supporto meccanico al circolo è il mantenimento di una portata utile.

Luoghi intraospedalieri deputati al posizionamento di ECMO sono:

- UTIC
- TIPO
- EMODINAMICA
- SALA OPERATORIA

La buona riuscita di una rianimazione avanzata prevede la presenza di più figure che collaborano formando un team.

1. Chiamare i Perfusionisti ai tel.52893/52520. Se in orario di pronta disponibilità chiamare il perfusionista reperibile, che viene segnalato su apposito foglio esposto in UTIC e presso il centralino. Recuperare le cannule arteriose e venose percutanee in UTIC in modo da poterle posizionare in attesa del loro arrivo.
2. Chiamare il chirurgo, se il medico non è in grado di posizionare le cannule o l'accesso percutaneo non è fattibile.
3. Ricordarsi di posizionare introduttore arterioso e venoso in femorale destra per agevolare l'inserzione percutanea delle cannule. Altri supporti extracorporei (IABP, CVVH) in femorale sinistra.
4. Monitoraggio PA e EGA in linea radiale destra. Saturimetro mano destra.
5. Scoagulazione con eparina nel circuito ECMO (bolo 50-100 UI /kg e infusione 25.000 UI in 50 ml di fisiologica, alla velocità iniziale di 1ml/h). Mantenere inizialmente un ACT tra i 150 e i 180 sec. Se post-PCI si può aspettare a partire con eparina fino a 6

ore controllando PTT ed eventualmente TEG. Monitoraggio PTTr, ATIII ogni 6 ore. Controllare emocromo regolarmente e fibrinogeno ogni 24 h.

6. Sostenere i riempimenti con cristalloidi, emazie e plasma (HCT $\geq 30\%$, PCV > 5-10mmHg).
7. Regolare ipotermia se ACC post CPR (TC 33° C per 24 ore).
8. Impostare il respiratore con bassa FiO₂, bassa FR e basse pressioni di supporto.
9. Eseguire ecocardiogramma basale per valutare dimensioni VS ed effettuare controlli periodici per valutare distensione VS.
10. Rx torace basale per controllare cannula venosa in cava, se non posizionata in fluoroscopia o con eco TEE.
11. Posizionare catetere di Swan Ganz per il monitoraggio emodinamico e controllare perfusione tissutale con SvO₂ (> 70%).
12. In caso di ischemia dell'arto inferiore valutare indicazione per posizionare una linea di perfusione periferica dell'arto.
13. Fino ad instabilità dell'emodinamica del paziente necessita la presenza continua di un TFCPC.

Allegato 2: cartella raccolta dati ECMO

CARTELLA E.C.L.S.

(Extracorporeal Life Support)

Servizio di Circolazione Extracorporea

DATA

PROCEDURA N.

Cognome

Nome

Età.....

Sesso M ☐ F ☐

F. E. %

ANAMNESI	
Data ricovero	/ /
Peso	(Kg)
Altezza	(cm)
BSA	(m ²)
Gruppo/Rh	
Portata	2.6 lt/min/m ²
	2.4 lt/min/m ²
	2.0 lt/min/m ²
	1.6 lt/min/m ²
	1.0 lt/min/m ²
	0.5 lt/min/m ²



Reparto provenienza	TIPO ☐	UTIC ☐	EMODINAMICA ☐	REP. DEGENZA ☐
Shock cardiogeno	ACC SI ☐		ACC NO ☐	TEMPO
CPR convenzionale	SI ☐		NO ☐	TEMPO
	Massaggio manuale ☐			Massaggio meccanico ☐
	Ventilazione manuale ☐			Ventilazione meccanica ☐
IOT	SI ☐		NO ☐	DATA
Note				



SUPPORTI PRE E.C.L.S			
Farmaci			
Vasopressori	☐	Dopamina	☐
Vasodilatatori	☐	Dobutamina	☐
Ossido nitrico	☐	Adrenalina	☐
Iperventilazione	☐	Noradrenalina	☐
Ipotermia	☐	Nitroprussiato	☐
Anest. Inalatori	☐	Milrinone	☐
Narcotici	☐	Sildenafil	☐
Curari	☐	Steroidi	☐
Device			
IABP	☐	PM	☐



DATI PRE-ECLS	
VALORI EMATOCHIMICI	
Hct	Lattati
Hb	CPK
SO ₂	BNP
SVO ₂	
FUNZIONE RENALE	FUNZIONE EPATICA
Creatinina	AST
Urea	ALT
K	Glicemia
Na	Bilirubina
Diuresi delle ultime sei ore (ml/Kg/h)	
COAGULAZIONE	TEMPERATURE
PT INR	Timpanica
aPTT ratio	Sangue
Fibrinogeno	Altro (specificare)
ATIII	
TEG R	

C.E.C. SI ☐ NO ☐					
Durata CEC	Durata Clamp	CPL		Arr.circ.	Ipotermia
min	min	C ☐	E ☐	min	°C
				Perf. Cereb.	min

Totale Sangue Trasmuso	Emofiltrazione durante CEC
Sangue (numero sacche)	SI ☐ (ml)
	NO ☐



DATA

ORA.....

PROCEDURA N.....

Tipo di ECLS			
V / V	V / A	V / A + Vent sn	A / V
☐	☐	☐	☐

Motivo del supporto			
Polmonare	Cardiaco	Entrambe	Altro
☐	☐	☐	

Obiettivo del supporto			
Recovery	Bridge al T.C.	Bridge / Bridge	Assistenza al circolo
☐	☐	☐	☐

Assistenza					
E.C.M.O.	E.C.CO ₂ .R.	L.V.A.S.	R.V.A.S.	Bi.V.A.S.	Altro
☐	☐	☐	☐	☐	

Sterno		Circuito		
Aperto	Chiuso	PLS	CPS	Altro
☐	☐	☐	☐	

Pompa				
Roller	Revolution	Bio-Pump	Rotaflow	Altro
☐	☐	☐	☐	☐

Ossigenatore SI ☐ NO ☐		
Quadrox Maquet	Affinity Medtronic	
☐	☐	☐

Cannulazione							
Sito	Prelievo	Mandata	Cann. Chirurg.	Cann. Percut.		Calibro Fr.	Lunghezza Cm.
	☐	☐	☐	☐			
	☐	☐	☐	☐			
	☐	☐	☐	☐			
	☐	☐	☐	☐			

Priming		
Ringer Lattato	Fisiologica	Eparina
ml	ml	ml



FINE E.C.L.S.	
Data	Ora
Motivo cessazione	
Recovery ☐	Decesso in ECLS ☐
Altra assistenza (specificare) ☐	Decesso dopo svezzamento ☐
Trapianto ☐	Decesso dopo dimissione ☐
In caso di decesso in E.C.L.S. selezionare una causa	
Emorragia	☐
Diagnosi incompatibile con la vita	☐
Danno d'organo/i irreversibile (selezionare apparato coinvolto)	☐
CNS	☐
Polmonare	☐
Cardiaco	☐
Fegato	☐
Infezione	☐
Altro (specificare)	☐
Riparazione di lesione vascolare da cannulazione	
Nessuna ☐	Aorta ☐
Arteria femorale ☐	Atrio dx ☐
Vena giugulare ☐	Atrio sx ☐
Vena femorale ☐	Arteria polmonare ☐
Estubazione	
Data	Ora
Dimissione dalla TIPO/UTIC	
Data	Ora
Dimissione dal CCFM	
Data	Ora

Allegato 3: Form Monitoraggio Parametri



MONITORAGGIO PARAMETRI

Cognome

Nome

ORA	POMPA		OSSIGENATORE						PAZIENTE					COAGULAZ.					
	LPM	RPM	ARIA	FiO ₂	Δp	R	T° out	T° Scamb	Press Art	PVC	Press sx	Lattati	T° pz	aPTT	PTT	ACT	AT III	Fib	Piastr.
---					(/)														
	pH	PCO ₂	PO ₂	B.E.	HCO ₃	Sat A	Hct	Hb	K	Na	Glic	pH	PCO ₂	PO ₂	B.E.	HCO ₃	SatV	Fraz. ricircolo	

ORA	POMPA		OSSIGENATORE						PAZIENTE					COAGULAZ.					
	LPM	RPM	ARIA	FiO ₂	Δp	R	T° out	T° Scamb	Press Art	PVC	Press sx	Lattati	T° pz	aPTT	PTT	ACT	AT III	Fib	Piastr.
---					(/)														
	pH	PCO ₂	PO ₂	B.E.	HCO ₃	Sat A	Hct	Hb	K	Na	Glic	pH	PCO ₂	PO ₂	B.E.	HCO ₃	SatV	Fraz. ricircolo	



ORA	POMPA		OSSIGENATORE						PAZIENTE					COAGULAZ.					
	LPM	RPM	ARIA	FiO ₂	Δp	R	T° out	T° Scamb	Press Art	PVC	Press sx	Lattati	T° pz	aPTT	PTT	ACT	AT III	Fib	Piastr.
---					(/)														
	pH	PCO ₂	PO ₂	B.E.	HCO ₃	Sat A	Hct	Hb	K	Na	Glic	pH	PCO ₂	PO ₂	B.E.	HCO ₃	SatV	Fraz. ricircolo	

Milano, ____/____/____ Foglio n ____ di ____

Diuresi media 24 h (ml/Kg/h): _____

Allegato 4: Check List

ECLS – Check –List

Data: ____/____/____

Cognome

Nome

Perfusionista 08 – 15	
Perfusionista 15 – 20	
Perfusionista 20 – 08	



Paziente	08 - 15	15 - 20	20 - 08
Colore			
Temperature			
Neurologico			
Circuito	08 - 15	15 - 20	20 - 08
Kinking	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Coaguli	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Aria	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Tubo Gas (<i>Kinking Sftao</i>)	Controllato ☐	Controllato ☐	Controllato ☐
Pompa	08 - 15	15 - 20	20 - 08
Allarme flusso minimo	<i>ml/min</i>	<i>ml/min</i>	<i>ml/min</i>
Zero di Flusso	Effettuato ☐	Effettuato ☐	Effettuato ☐
Sostituzione crema	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Manovella emergenza	Presente ☐	Presente ☐	Presente ☐
Test Batteria (<i>indicare numero</i>) <i>Pompa Biomedicus 0-10</i> <i>Pompa Maquet > 19</i>	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Ossigenatore	08 - 15	15 - 20	20 - 08
Perdita di plasma	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Perdita di condensa	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Coaguli	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Scambiatore di calore	08 - 15	08 - 15	15 - 20
Livello Acqua	Adeguate ☐	Adeguate ☐	Adeguate ☐
Colore Acqua	Trasparente ☐	Trasparente ☐	Trasparente ☐
Attivato all'ossigenatore	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Sito di Incannulazione	08 - 15	15 - 20	20 - 08
Sanguinamento	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Ematomi	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Rossore	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Armatura della cannula	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Materiale	08 - 15	15 - 20	20 - 08
Clamps sterili (<i>sei</i>)	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Clamps non sterili (<i>quattro</i>)	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Crema ultrasonica	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Bombola ossigeno	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Materiali emergenza	08 - 15	15 - 20	20 - 08
Circuito	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Ossigenatore	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Testata di pompa	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Tubi	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Flussimetro	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐
Consolle libera	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐	SI ☐ NO ☐

COMPLICANZE E.C.L.S.

1. Complicanze meccaniche

☐ Ossigenatore non performante	☐ Coaguli ossigenatore	☐ Ania nel circuito
☐ Malfunzionamento pompa	☐ Coaguli emo filtro	☐ Rottura connessioni
☐ Malfunz. Scambiatore di calore	☐ Coaguli Red Box	☐ Rottura altri tubi
☐ Problemi cannule	☐ Coaguli altri siti :	☐ SIG!

2. Complicanze paziente

Complicanze emorragiche

☐ Emorragia sito cannulazione	☐ Emorragia sito chirurgico	☐ Emorragia generica
☐ Emolisi (<i>Hb plasma</i> ≥ 30 mg/dl)	☐ DIC	

Complicanze neurologiche

☐ Infarto cerebrale	☐ Emorragia cerebrale	☐ Morte cerebrale
--	--	--

Complicanze renali

☐ Emofiltrazione	☐ Emodialisi	
---	-------------------------------------	--

Complicanze cardiopolmonari (che richiedono intervento)

☐ Antimie cardiache	☐ Arresto cardiaco	☐ Tamponamento
☐ Ipertensione trattata con vasodilatatori		

Complicanze da infezione

☐ Nuova infezione

Complicanze metaboliche

☐ Glucosio < 40	☐ Glucosio > 240
☐ Ph < 7.20	☐ Ph > 7.60

[illegible]

BIBLIOGRAFIA

1. Philip H.Kay, Christopher M.Munsch : Tecniche di circolazione extracorporea
2. Robert H. Bartlett e coll. : ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care
3. Renzo Lodi : Circolazione Extracorporea e Supporti Circolatori
4. Billie Lou Short: ECMO Specialist Training Manual
5. Bartlett RH. Extracorporeal life support: history and new directions. ASAIO J. 2005 Sep-Oct; 51(5):487-9
6. Biswajit Kar: Percutaneous Circulatory Support in Cardiogenic Shock: Interventional Bridge to Recovery, Circulation 2012;125:1809-1817
7. Shu-Chien Huang: Out-of-Center Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Cardiogenic Shock Patients, Artificial Organs 2006; 30 (1): 24-28
8. Claudio F. Russo: Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation using Levitronix centrifugal pump as bridge to decision for refractory cardiogenic shock, The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2010
9. Xin-jin Luo: Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiac failure in adult patients, Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 2009;9:296-300
10. Christian A. Bermudez: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Advanced Refractory Shock in Acute and Chronic Cardiomyopathy, Ann Thorac Surg 2011; 92:2125-31
11. Ulf Guenther: Extended therapeutic hypothermia for several days during extracorporeal membrane-oxygenation after drowning and cardiac arrest. Two cases of survival with no neurological sequelae, Resuscitation 2009; 80:379-381
12. Harmony R.Reynolds: Cardiogenic Shock: Current Concepts and Improving Outcomes, Circulation 2008;117;686-697
13. Yih-Sharnng Chen: Analysis and Results of Prolonged Resuscitation in Cardiac Arrest Patients Rescued by Extracorporeal Membrane Oxygenation, JACC vol.41, No.2, 2003: 197-203
14. Po-Shun Hsu: Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients, European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 37; 2010:328-333
15. Antonini M.Velia: Supporto extracorporeo all'insufficienza d'organo in terapia intensiva: monitoraggio ed approccio assistenziale, In ByPass, Vol.XXVIII n.2- Nov.2013
16. Alain Combes: Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock, crit care Med 2008; vol.36,no.5

17. Grazi M.: Terapia dello shock cardiogeno in corso di infarto miocardico acuto: attuali acquisizioni, *Recenti Progressi in Medicina*, 101 (3) marzo 2010
18. Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest: *Annals Francaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009: 28;187-190
19. Frantz P. Strickland R: Royal Adelaide Hospital General ECMO Guidelines, ottobre 2009