

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea specialistica in Medicina e Chirurgia



Elaborato scritto per la prova finale in

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA**

Titolo della tesi

**Utilizzo combinato di ECMO ed Impella in pazienti con shock
cardiogeno ricoverati presso l'unità di terapia intensiva
cardiovascolare**

Relatore

Prof. Lorenzo Ball

Correlatore

Prof. Giuseppe Buscaglia

Candidato

Sara Pinazzi

Anno accademico 2021-2022

Ai miei pazienti.

Dichiaro che questo elaborato è il mio lavoro originale e che io stessa sono stata l'autrice. Cito correttamente tutti i riferimenti e le fonti che ho usato per elaborare questa tesi, tutte le informazioni relative ai riferimenti ed alle fonti sono contenute nella bibliografia.

Genova, ..17 Giugno 2022..

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'A' followed by a cursive name, all written over a horizontal dotted line.

(firma)

INDICE

1. Abstract	1
2. Introduzione.....	5
3. CAPITOLO I: Shock cardiogeno	7
3.1. Epidemiologia	9
3.2. Fisiopatologia	10
3.3. Sintomi e complicanze	11
3.4. Diagnosi e prognosi.....	13
4. CAPITOLO II: Scelta del trattamento dello shock cardiogeno	17
5. CAPITOLO III: ECMO.....	27
5.1. Definizione e funzionamento	27
5.2. Controindicazioni e complicanze	40
5.3. Fisiopatologia: “spartiacque”	43
5.4. Triplo incannulamento	61
5.5. VA-ECMO nello shock cardiogeno	62
6. CAPITOLO IV: Impella.....	65
6.1. Definizione e funzionamento	66
6.2. Controindicazioni e complicanze	68
6.3. Impella nello shock cardiogeno.....	70
7. CAPITOLO V: ECPella	74
7.1. Definizione e funzionamento	74
7.2. Controindicazioni e complicanze	82
7.3. Applicazioni	85
8. CAPITOLO VI: Lo studio.....	89

8.1. Presentazione dei casi.....	89
8.1.1. Risultati	110
8.1.2. Conclusioni.....	111
Indice grafici.....	114
Indice iconografico.....	115
Indice tabelle	116
Bibliografia.....	117
Ringraziamenti	137

1. Abstract

The use of percutaneous mechanical circulatory support systems for cardiogenic shock context, is an emerging and controversial issue in contemporary clinical cardiology. The most common devices are the intra-aortic balloon pump (IABP), the Impella and the extracorporeal membrane oxygenator (ECMO). Technical progress, improved by equipment and growing experience of shock teams (cardiologists, heart surgeons and intensivists), allows us to offer to critically ill patients different levels of care based on the selected device. As they are hugely different to one another, selecting the appropriate device for each clinical scenario could be complicated.

Both cardiogenic shock and cardiac arrest are still associated with high mortality rates. Under these conditions, mechanical support can be promising. The lack of benefits seen with the systematic use of IABP (combined with the increased mortality associated with a greater number of inotropic drugs) is actually pushing to increase the use of Impella and ECMO in critically ill patients. The development of multidisciplinary local protocols is considered fundamental to improve the management and outcome of those patients, who require percutaneous circulatory support devices. The addition of Impella to extracorporeal venoarterial membrane oxygenation (VA-ECMO) has attracted widespread interest as it may portend better outcomes in patients with cardiogenic shock. The pathophysiological background

is based on the mitigation of ECMO-related side effects and the additive benefit of myocardial discharge.

The paper is intended to represent a review of the literature and to analyze, with an observational study, some patients admitted to the cardiovascular intensive care unit. About the last two-year range period 2021-2022, four cases of cardiogenic shock managed with the combined use of ECMO and Impella were examined, excluding cardiogenic shock patients managed with: (1) only ECMO, (2) only Impella, (3) combined use of ECMO and IABP.

From this study, the following results were observed:

- 1 incorrect positioning of Impella with down grade to IABP;
- 1 Impella complication from hemolysis;
- 1 discharge with "bridge to" transplant;
- 1 weaning with discharge.

Abstract

L'uso di sistemi di supporto circolatorio meccanico percutaneo nel contesto dello shock cardiogeno è una questione emergente e controversa nella cardiologia clinica contemporanea. I dispositivi più comuni sono la pompa a palloncino intra-aortica (IABP¹), l'Impella e l'ossigenatore a membrana extracorporea (ECMO). Il progresso tecnico, il miglioramento delle apparecchiature e la crescente esperienza degli *shock teams* (cardiologi, cardiocirurghi e intensivisti) consentono di offrire ai pazienti critici diversi livelli di assistenza in base al dispositivo selezionato. In effetti, sono estremamente diversi e la selezione del dispositivo appropriato per ogni scenario clinico potrebbe essere complicata. ⁽¹⁾

Lo shock cardiogeno e l'arresto cardiaco sono ancora associati a tassi di mortalità elevati. In queste condizioni il supporto meccanico può essere promettente. La mancanza di benefici osservati con l'uso sistematico della IABP (combinata con l'aumento della mortalità associata a un numero maggiore di farmaci inotropi) sta in realtà spingendo a considerare sempre più l'uso di Impella ed ECMO nei pazienti critici. Lo sviluppo di protocolli locali multidisciplinari è considerato fondamentale per migliorare la gestione e l'esito di quei pazienti che necessitano di dispositivi di supporto circolatorio percutaneo. ⁽¹⁾

¹ Intra-Aortic Balloon Pump (contropulsatore aortico)

L'aggiunta di Impella all'ossigenazione extracorporea della membrana venoarteriosa (VA-ECMO) ha suscitato ampio interesse in quanto potrebbe presagire risultati migliori nei pazienti con shock cardiogeno. ⁽²⁾ Il *background* fisiopatologico si basa sulla mitigazione degli effetti collaterali correlati all'ECMO e sul beneficio additivo dello scarico miocardico. ⁽²⁾

L'elaborato vuole rappresentare una revisione della letteratura sull'argomento ed analizzare, con uno studio osservazionale, una coorte di pazienti ricoverati nell'unità di terapia intensiva cardiovascolare.

Nel biennio 2021-2022 sono stati esaminati quattro casi di shock cardiogeno gestiti con l'utilizzo combinato di ECMO ed Impella, escludendo i pazienti con diagnosi di shock cardiogeno gestiti con: (1) solo ECMO, (2) solo Impella, (3) utilizzo combinato di ECMO e IABP.

Dallo studio condotto si osservano i seguenti *outcomes*:

- 1 spostamento di Impella con *down grade* a IABP;
- 1 complicanza di Impella per emolisi;
- 1 dimissione con *bridge to* trapianto;
- 1 svezzamento con dimissione.

2. Introduzione

Il trattamento dei pazienti cardiologici critici è un argomento di grande attualità ma estremamente controverso. Il progresso tecnologico ha messo a disposizione diversi dispositivi meccanici in grado di fornire supporto emodinamico ai pazienti con disfunzione ventricolare sinistra attraverso modalità di impianto mini-invasivo con tecnica percutanea. Questa evoluzione tecnologica permette oggi di considerare l'impiego di dispositivi di supporto emodinamico sia in pazienti con condizione di instabilità emodinamica avanzata (in cui la rapidità e la sicurezza dell'impianto possono avere un ruolo chiave) sia in pazienti più stabili che devono essere sottoposti ad interventi cardiovascolari potenzialmente associati a rischio di destabilizzazione.

I sistemi di supporto emodinamico più comunemente impiegati sono rappresentati da:

- Contropulsatore (*intra-aortic balloon pump*, IABP), un pallone posizionato in aorta toracica discendente che si gonfia (diastole) e sgonfia (sistole) comportando un aumento della perfusione coronarica e una riduzione del postcarico ⁽³⁾;
- Impella, una pompa coassiale che viene posizionata per via retrograda in posizione trans-valvolare aortica e funziona aspirando il sangue dal ventricolo sinistro per espellerlo direttamente in aorta ascendente ⁽⁴⁾;

- Ossigenazione a membrana extracorporea (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), un sistema in grado di vicariare contemporaneamente la funzione di pompa del cuore (pompa esterna collegata con cannule variamente configurabili) e di ossigenazione dei polmoni ⁽⁵⁾;
- ECPella, l'aggiunta di Impella all'ossigenazione extracorporea della membrana venoarteriosa (VA-ECMO) ⁽²⁾.

La Figura 1 fornisce una schematizzazione della classica configurazione di impianto percutaneo ottenibile per via percutanea transfemorale con ciascun sistema. ⁽¹⁾

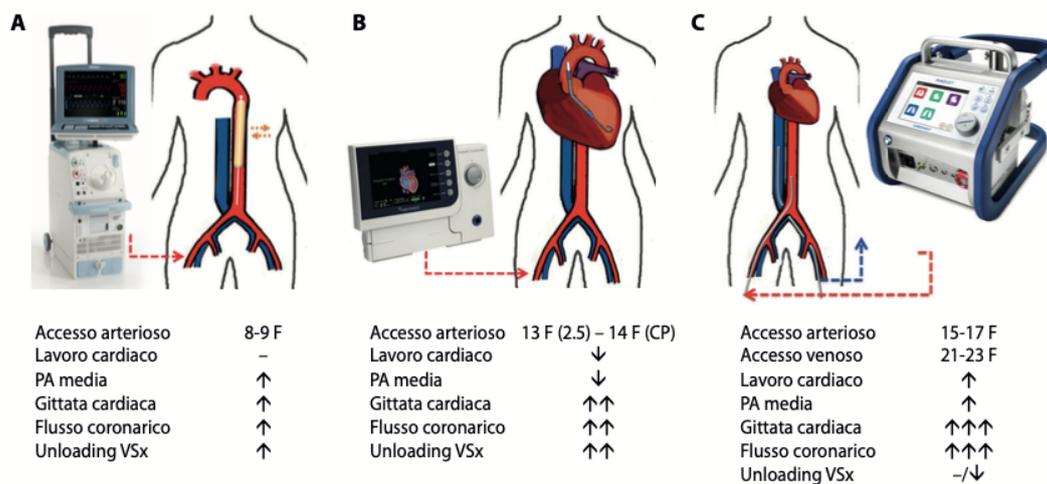


Figura 1 Dispositivi di supporto emodinamico

I principali dispositivi di supporto emodinamico: contropulsatore aortico (A), Impella (B), sistema di ossigenazione a membrana extra-corporea (C). PA Pressione arteriosa, VSx Ventricolo sinistro. ⁽¹⁾

La corretta scelta del sistema, del *timing* di impianto, la durata del supporto e la prevenzione delle eventuali complicanze rappresentano i punti fondamentali della gestione dei pazienti in cui si decide di impiantare un sistema di supporto meccanico. ⁽¹⁾

3. CAPITOLO I: Shock cardiogeno

Lo shock cardiogeno (SC) è una causa comune di mortalità e la gestione rimane difficile nonostante i progressi nelle opzioni terapeutiche. Lo SC è causato da una grave compromissione delle prestazioni del miocardio che si traduce in una diminuzione della gittata cardiaca, ipoperfusione degli organi terminali e ipossia. ⁽⁶⁾ Clinicamente questo si presenta come ipotensione refrattaria alla stabilizzazione di volume con caratteristiche di ipoperfusione degli organi terminali che richiedono un intervento farmacologico o meccanico. ⁽⁶⁾ L'infarto miocardico acuto (IMA) rappresenta l'81% dei pazienti con SC. ⁽⁷⁾ Gli studi SHOCK (Tabella 1) (*Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock*) e SHOCK II hanno utilizzato misurazioni della pressione arteriosa sistolica (SBP) <90 mmHg per ≥30 minuti o l'uso di farmaci e/o supporto meccanico per mantenere una PAS ≥90 mmHg. ^(6,8,9) L'evidenza di ipoperfusione degli organi variava tra gli studi, ma in genere includeva una produzione di urina <30 ml/h, estremità fredde, stato mentale alterato e/o lattato sierico >2,0 mmol/L. ^(6,8,9) Lo studio SHOCK includeva un indice cardiaco (CI) di ≤2,2 L/min per m² e una pressione capillare polmonare (PCWP) di ≥15 mm Hg. ⁽⁸⁾ Una SBP <90 mm Hg che è refrattaria alla reinfusione con fluidi con evidenza clinica e di laboratorio di disfunzione d'organo, nel contesto di sospetta disfunzione cardiaca, è essenziale per la definizione di SC. Tuttavia, lo SC è un continuum che si estende dagli stati di shock, pre-shock a quelli refrattari, che influenzano le considerazioni tempestive di vari interventi. ⁽¹⁰⁾

Tabella 1 Caratteristiche shock cardiogeno

Caratteristiche cliniche dello SC come definite in prove e linee guida contemporanee ⁽¹⁵⁾:

Linee Guida	Criteri SC
SHOCK <i>Trial</i> (1999) ⁽⁸⁾	SBP <90mmHg per >30min o supporto con vasoattivi per mantenere SBP > 90 mm Hg Evidenze di danno d'organo (UO <30 mL/h o estremità fredde) Criteri emodinamici: CI <2.2 e PCWP >15 mm Hg
IABP-SOAP II (2012) ⁽⁹⁾	MAP <70mmHg o SBP <100mm Hg nonostante un'adeguata reinfusione dei liquidi (almeno 1 L di cristalloidi o 500 ml di colloidi) Evidenze di danno d'organo (AMS, pelle screziata, UO <0.5 mL/kg per 1 h, o lattato sierico >2 mmol/L)
EHS-PCI (2012) ⁽¹⁶⁾	SBP <90mmHg per 30min o uso di inotropi SBP >90 mmHg Evidenze di danno d'organo e aumento delle pressioni di riempimento
ESC-HF <i>Guidelines</i> (2016) ⁽¹⁷⁾	SBP <90 mmHg con appropriata rianimazione di liquidi con evidenze cliniche e laboratoristiche di danno d'organo Clinica: estremità fredde, oliguria, AMS, pressione ridotta

	Laboratorio: acidosi metabolica, lattato sierico elevato, creatinina sierica elevata
KAMIR-NIH (2018) ⁽¹⁸⁾	SBP<90 mmHg per >30 min o intervento di supporto per mantenere SBP >90 mmHg Evidenza di danno d'organo (AMS, UO <30 mL/h, o estremità fredde)

3.1. Epidemiologia

Lo shock cardiogeno complica dal 5% al 10% i casi di infarto miocardico acuto (IMA) ed è la principale causa di morte dopo IMA. ^(6,11) L'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è associato a un rischio due volte maggiore di sviluppare SC rispetto a infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). I pazienti con SC associato a NSTEMI hanno meno probabilità di sottoporsi a cateterizzazione cardiaca precoce, ritardando il PCI e/o l'innesto di bypass coronarico e aumentando il rischio di mortalità rispetto ai pazienti con SC associato a STEMI. ⁽¹²⁾ Si osservano incidenze maggiori di SC nelle donne, asiatiche/Isolani del Pacifico e pazienti di età >75 anni. ⁽¹¹⁾ L'incidenza di SC è aumentata negli ultimi anni, mentre il motivo dell'aumento dell'incidenza non è chiaro, è probabile che una migliore diagnosi e un migliore accesso alle cure siano entrambi fattori determinanti. ⁽¹¹⁾ La mortalità intraospedaliera è migliorata, ⁽⁶⁾ la mortalità da 6 a 12 mesi in caso di SC è rimasta invariata al 50% negli ultimi due decenni. ^(8,9,13)

I sopravvissuti a SC associato a IMA hanno un rischio del 18,6% di riammissione a 30 giorni dopo la dimissione, con un tempo medio di 10 giorni. Il rischio di riammissione è leggermente inferiore tra i pazienti con STEMI rispetto a NSTEMI. Le cause più comuni di riammissione sono l'insufficienza cardiaca congestizia e il nuovo infarto del miocardio. Il sesso femminile, il basso status socioeconomico, il posizionamento del dispositivo di supporto circolatorio meccanico (MCS), la fibrillazione atriale e la tachicardia ventricolare sono fattori predittivi di riammissione. ⁽¹⁴⁾

3.2. Fisiopatologia

L'insulto primario dello SC è una riduzione della contrattilità miocardica con conseguente diminuzione della gittata cardiaca, ipotensione, vasocostrizione sistemica e ischemia cardiaca. ⁽⁶⁾ Il segno distintivo è la vasocostrizione periferica e il danno agli organi vitali, che deriva da una gittata sistolica inefficace e da un'insufficiente compensazione circolatoria. ^(6,19) La vasocostrizione periferica compensativa può inizialmente migliorare la perfusione coronarica e periferica; tuttavia, contribuisce ad aumentare il postcarico cardiaco che sovraccarica il miocardio danneggiato. ^(6,19) Ciò si traduce in una diminuzione del flusso sanguigno ossigenato al tessuto periferico e, in definitiva, al cuore. L'infiammazione sistemica provoca vasodilatazione patologica, rilasciando ossido nitrico sintasi e perossinitrito, che hanno effetti inotropi cardiotossici. ^(6,19) Le interleuchine e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) sono ulteriori mediatori infiammatori

sistemici che provocano vasodilatazione e contribuiscono alla mortalità nei pazienti con SC. ^(6,20)

Sotto normali stress fisiologici, la gittata sistolica ventricolare destra e la gittata sistolica ventricolare sinistra sono uguali. L'insufficienza ventricolare destra (RVF) si verifica quando la pressione diastolica e/o sistolica ventricolare non è sufficientemente compensata dai normali processi adattativi del miocardio per fornire volumi sistolici appropriati. ⁽¹⁵⁾ Un flusso sanguigno diretto inadeguato in un ventricolo destro (VD) compromesso, spiega i deficit di perfusione degli organi terminali insieme all'aumento delle pressioni venose. ⁽²¹⁾ Il ventricolo destro è meno adattabile al postcarico pressorio e più tollerante al sovraccarico di volume rispetto al ventricolo sinistro (VS) e questo spiega l'incapacità del ventricolo destro di tollerare pressioni dell'arteria polmonare gravemente elevate. ⁽²¹⁾ Poiché l'insufficienza ventricolare destra determina una dilatazione del ventricolo destro, il setto interventricolare viene spostato nello spazio ventricolare sinistro, compromettendo il riempimento diastolico del ventricolo sinistro e aggravando ulteriormente l'ipoperfusione sistemica. ^(21,22)

3.3. Sintomi e complicanze

Nell'ambito dello SC, i sintomi e i segni della SCA classica sono associati a stato mentale alterato, ipotensione, aritmia, diminuzione del polso, dispnea, edema periferico, distensione venosa giugulare e ortopnea ⁽¹⁵⁾. Queste caratteristiche riflettono un infarto che coinvolge >40% del ventricolo sinistro ⁽²³⁾ e possono

verificarsi nel contesto di un infarto acuto sovrapposto a un vecchio infarto miocardico o ad un nuovo infarto miocardico ⁽¹⁵⁾.

I pazienti con SC si presentano più comunemente con estremità fredde e segni di congestione polmonare. Questa presentazione è definita "freddo e umido" e riflette un indice cardiaco (IC) ridotto, una maggiore resistenza vascolare sistemica e un aumento della PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*). I pazienti possono anche presentare euvoemia o "secco e freddo", che indica un IC ridotto, una maggiore resistenza vascolare sistemica e una PCWP normale. Le presentazioni euvoemiche hanno maggiori probabilità di avere un precedente infarto miocardico o una malattia renale cronica rispetto a quelle con caratteristiche classiche "fredde e umide". ⁽¹⁸⁾

Una presentazione poco riconosciuta di SC è il sottotipo "bagnato e caldo". Ciò rappresenta una reazione alla sindrome da risposta infiammatoria sistemica in concomitanza con un infarto del miocardio ed è associata a una maggiore incidenza di sepsi e mortalità. ^(13,19, 21) Questi pazienti hanno un IC ridotto, una resistenza vascolare sistemica da bassa a normale e un PCWP elevato. La sindrome da risposta infiammatoria sistemica deve essere sospettata dalla presenza di febbre, un'elevata conta dei globuli bianchi e una bassa resistenza vascolare sistemica. Il 19% dei pazienti aveva sospetta sepsi nello studio SHOCK, con un rischio maggiore nei pazienti più giovani e in quelli con bassa resistenza vascolare sistemica. ⁽²⁵⁾ I pazienti con SC associato a SCA con sepsi e coltura-positiva hanno un rischio di mortalità due volte superiore. ⁽²⁵⁾ La sindrome da infiammazione sistemica presente

al momento del ricovero nel 25% dei pazienti con STEMI. Tachicardia, tachipnea e leucocitosi sono fattori di rischio indipendenti di mortalità. ⁽²⁶⁾

3.4. Diagnosi e prognosi

Diagnosi differenziale

Le diagnosi alternative includono altre eziologie di shock come ipovolemico, distributivo e ostruttivo. Altri tipi di shock possono contribuire allo SC come insulto principale o in combinazione. Deve essere eseguita un'accurata riconciliazione dei farmaci per interrompere gli agenti che esacerbano la disfunzione emodinamica. ⁽¹⁵⁾

Indagini iniziali

Il cateterismo cardiaco è sia l'indagine diagnostica definitiva che la guida per l'intervento terapeutico nello SC che complica l'IMA. Il cateterismo cardiaco è tipicamente preceduto da numerose indagini iniziali e strategie di gestione non interventistica. Tuttavia, lo SC è una diagnosi clinica e nessuna indagine dovrebbe ritardare il cateterismo cardiaco. ⁽¹⁵⁾

ECG

L'ECG deve essere effettuato entro dieci minuti dalla presentazione. ^(27,28) I risultati dell'ECG nelle SCA sono divisi in 3 gruppi: sopraslivellamento del tratto ST, depressione del tratto ST e deviazione non del tratto ST. ⁽²⁹⁾ L'occlusione coronarica e l'infarto transmurale includono onde T iperacute, che tendono ad essere di breve

durata e progrediscono rapidamente fino al sopraslivellamento del tratto ST. ⁽³⁰⁾ La presenza di sopraslivellamento del tratto ST in ≥ 2 derivazioni contigue è un'indicazione per una riperfusione urgente. ⁽²⁸⁾ Sopraslivellamento ST transitorio, la depressione del segmento ST e/o le inversioni dell'onda T dovrebbero far sorgere il sospetto clinico di SCA. Questi pazienti dovrebbero essere trattati con una terapia medica aggressiva ed essere immediatamente valutati per l'angiografia coronarica precoce. ⁽²⁸⁾ Nuove linee guida suggeriscono che il blocco di branca sinistra (LBBB) non è più un'indicazione per l'urgenza alla cateterizzazione. ⁽³¹⁾ Nel contesto clinico appropriato e in presenza di evidenze diagnostiche suggestive, va comunque considerato il cateterismo urgente. ⁽¹⁵⁾ Le onde Q patologiche sono un riflesso della dimensione totale dell'IMA, piuttosto che dell'estensione transmurale, e la loro presenza predice una frazione di eiezione (FE) inferiore e un IM maggiore. ⁽³²⁾ In assenza di modifiche precedentemente descritte e di un elevato sospetto clinico di SCA, il vero infarto miocardico posteriore di parete è suggerito da quanto segue: depressioni del tratto ST nelle derivazioni settali e precordiali anteriori (V1–V4), un rapporto d'onda R:S >1 in V1-V2, sopraslivellamenti del tratto ST nelle derivazioni posteriori di un tracciato ECG (V7–V9). ⁽³³⁾ Se è presente un infarto miocardico della parete inferiore coesistente, ci saranno aumenti del segmento ST nelle derivazioni inferiori (II, III e aVF). Un ECG normale non è necessariamente rassicurante poiché le pareti posteriori e laterali non sono completamente rappresentate nell'ECG e quindi potrebbero non escludere l'ischemia. ⁽²⁸⁾ Gli STEMI conferiscono un rischio di mortalità più elevato nelle SCA complicate da SC. È stato suggerito che i pazienti abbiano una prognosi simile a 90 giorni se si

verifica un'efficace rivascolarizzazione, indipendentemente dai pattern del segmento ST. ⁽²⁹⁾ Altre situazioni indicative di SCA includono tachicardia ventricolare sostenuta, fibrillazione ventricolare, fibrillazione atriale, nuovo blocco di branca o peggioramento di un blocco atrioventricolare sintomatico di alto grado. ⁽³⁴⁾

Indagini iniziali di routine

L'emocromo completo e i pannelli metabolici devono essere ottenuti ogni 12-24 ore poiché offrono informazioni preziose sull'ossigenazione, lo stato degli elettroliti e il danno agli organi terminali. ⁽¹⁵⁾

L'IM di tipo 1 è causato da un'aterotrombosi acuta come risultato della rottura o dell'erosione della placca. ⁽³⁵⁾ Il monitoraggio frequente delle troponine può riflettere l'entità della lesione che dipende dal tempo dall'insulto iniziale. Nell'ambito dello SC, come nello STEMI, non è consigliabile attendere la presenza di enzimi cardiaci elevati prima del cateterismo di emergenza. Le troponine sono in genere rilevate ogni 6 ore a partire dal sospetto clinico iniziale. Il peptide natriuretico di tipo N-terminale pro-B (NT-proBNP) sarà elevato durante uno scompenso acuto dello scompenso cardiaco. Nello SC risultante da SCA, livelli elevati di peptidi natriuretici sono associati a un aumento della mortalità. ^(36,37)

Lo SC provoca una ridotta ossigenazione dei tessuti periferici che si traduce in livelli di pO₂ più bassi e livelli di pCO₂ elevati. Livelli più elevati di acido lattico possono essere associati a un aumento della mortalità. ^(38,39) È necessario monitorare

l'emogasanalisi e l'acido lattico (p. es., inizialmente ogni 1–6 ore) per valutare la risposta alla rianimazione iniziale. ⁽¹⁵⁾

L'ecocardiografia può essere utile, soprattutto se vi è preoccupazione clinica per una complicanza meccanica correlata all'infarto del miocardio SC precipitante; tuttavia, non dovrebbe ritardare il cateterismo cardiaco. Infine, i pazienti che si presentano con insufficienza ventricolare destra acuta o insufficienza ventricolare sinistra di sospetta eziologia ischemica dovrebbero essere sottoposti a cateterizzazione cardiaca immediata per la valutazione dell'anatomia coronarica, delle pressioni intracardiache, della disfunzione valvolare e delle alterazioni strutturali che spesso complicano la SCA e contribuiscono allo SC. ⁽¹⁵⁾

4. CAPITOLO II: Scelta del trattamento dello shock cardiogeno

Strategia di stabilizzazione e rianimazione

Fluidi per via endovenosa

La strategia di rianimazione con fluidi è una sfida clinica nella gestione precoce dello SC poiché è spesso difficile da valutare e può variare nel tempo. Nell'insufficienza cardiaca destra, le pressioni atriali di destra e le pressioni di cuneo dell'arteria polmonare sono scarsi predittori della risposta ai fluidi. ^(21,40) L'ecocardiografia può valutare lo stato del volume del cuore destro ed escludere la raccolta di liquidi pericardici. ⁽²¹⁾ Il metodo definitivo per la valutazione dello stato del volume e l'adeguatezza della rianimazione è il cateterismo del cuore destro, che dovrebbe essere eseguito insieme all'angiografia coronarica. Se è presente ipovolemia, i boli conservativi di cristalloidi (250–500 ml) sono ragionevoli mentre il paziente viene stabilizzato per il cateterismo cardiaco. ⁽¹⁵⁾

Ossigenazione e ventilazione

La pulsossimetria continua deve essere utilizzata per monitorare la compromissione respiratoria. Gli obiettivi di ossigeno variano a seconda delle comorbidità del paziente, ma nell'ambiente di terapia intensiva sono accettabili saturazioni di ossigeno nel sangue >90%. Quando le forme non invasive di ossigenazione e ventilazione sono inadeguate, è necessaria la ventilazione invasiva. Bassi volumi

correnti (5-7 ml/kg di peso corporeo ideale) utilizzati nella gestione della sindrome da distress respiratorio acuto sono considerati protettivi per i polmoni e riducono l'incidenza di insufficienza ventricolare destra dal 60% al 25% in questa coorte di pazienti. ⁽⁴¹⁾ La ridotta resistenza nel circuito polmonare riduce lo stress sul ventricolo destro, rispetto a volumi correnti più elevati. Pertanto, si raccomanda una strategia a basso volume corrente durante la ventilazione meccanica di pazienti in SC. ⁽¹⁵⁾

Supporto con vasoattivi ed inotropi

I vasopressori (Tabella 2) devono essere titolati a una pressione arteriosa media con un obiettivo tipico di >65 mmHg. La vasopressina ha una minore vasocostrizione polmonare rispetto alla noradrenalina e può essere più utile come vasopressore di prima linea nei pazienti con SC con insufficienza ventricolare sinistra acuta. ⁽⁴²⁾ La vasoattività polmonare può essere modificata da inodilatatori, inibitori della fosfodiesterasi III o ossido nitrico (Tabella 3). Quando si utilizzano questi agenti è necessario un monitoraggio invasivo della pressione sanguigna in quanto possono indurre rapidamente ipotensione.

Tabella 2 Inotropi e vasoattivi sistemici

Riassunto di inotropi e vasoattivi sistemici ⁽¹⁵⁾:

Farmaco	Meccanismo	Effetto	Indicazioni	Considerazioni
Fenilefrina	A1 agonista	Vasocostrizione	Varie forme di shock	Attenzione nella disfunzione cardiaca poiché aumenta il postcarico
Noradrenalina	A<B agonista	Inotropo, cronotropo, dromotropo, vasocostrizione	Shock più comuni	Molti benefici in shock settico
Adrenalina	A<<B agonista	Inotropo, cronotropo, dromotropo, vasocostrizione	Di seconda linea o prima linea in shock anafilattico	Le linee guida per la sopravvivenza della sepsi hanno la maggior parte dei dati sull'adrenalina come agente di seconda linea
Dopamina	Dose dip A, B, e D agonista	Inotropo, cronotropo, dromotropo, vasocostrizione (alte dosi)	Seconda linea in molti tipi di shock	Lo studio SOAP II ha dimostrato una maggiore incidenza di tachiaritmie e un aumento della mortalità nei pazienti con SC quando la dopamina è

				stata utilizzata come prima linea
Vasopressina	V1 agonista	Vasocostrizione	Seconda linea in molti tipi di shock	Il dosaggio <i>ON</i> o <i>OFF</i> può causare iponatriemia
Dobutamina	B agonista	Inotropo e blando vasodilatatore	Shock cardiogeno	Può contribuire all'ipotensione
Levosimendan	Sensibilizzante al Ca ²⁺ nel miofilamento e modificatore del canale K ⁺	Inotropo e inodilatatore	Insufficienza cardiaca cronica acutamente scompensata	Effetto minimo sul consumo di ossigeno del miocardio

Tabella 3 Vasoattivi nel circuito polmonare

Riepilogo degli agenti vasoattivi all'interno del circuito polmonare ⁽¹⁵⁾:

Farmaco	Meccanismo	Somministrazione	Effetti collaterali
Ossido nitrico	↑ cGMP	Inalato	Visione offuscata, confusione, sudorazione, malessere, mal di testa, sanguinamento
Milrinone	Inibitore fosfodiesterasi III	Intravenoso	Sanguinamento, ipotensione, dolore toracico, tremori, broncospasmo, ipokaliemia
Prostaciclina	↑ cAMP, ↑ K, ↓ ET-1, ↑ K+	Inalato o intravenoso	Sanguinamento, aritmie, diarrea, edemi, febbri, brividi
Dobutamina	B agonista	Intravenoso	Ipotensione, tachiaritmia, cefalea, trombocitopenia

Terapia sostitutiva renale continua

Il danno renale acuto si verifica nel 13-28% dei pazienti con SC e il 20% richiederà una terapia sostitutiva renale continua. ^(6,43,44) La terapia sostitutiva renale continua dovrebbe essere presa in considerazione con danno renale di stadio 2 definito da creatinina sierica elevata (≥ 29 basale) e diuresi $< 0,5$ ml/kg all'ora per ≥ 12 ore; o quando cambiamenti pericolosi per la vita nell'equilibrio di liquidi, elettroliti e acido-base fanno precipitare la necessità della dialisi. ⁽⁴⁵⁾

Monitoraggio emodinamico

Gli obiettivi del monitoraggio emodinamico dovrebbero concentrarsi sulla modifica emodinamica per produrre segni vitali stabili e un'adeguata perfusione tissutale. Il monitoraggio continuo della pressione sanguigna con una linea arteriosa, la telemetria, la pulsossimetria continua, la temperatura, la frequenza respiratoria e la produzione urinaria sono parametri base da monitorare. ⁽¹⁵⁾ La saturazione venosa mista di ossigeno (SvO₂) viene misurata da un campione di sangue prelevato dal sistema venoso centrale, idealmente dalla porta distale di un catetere arterioso polmonare. Una bassa SvO₂ può indicare una riduzione della CO, anemia, ipossiemia o un aumento del consumo di ossigeno. ⁽⁴⁶⁾ Una ridotta saturazione di SvO₂ è tipicamente presente nello SC; tuttavia, questo è spesso anche presente nello shock ipovolemico e ostruttivo. La misurazione di SvO₂ può aiutare a valutare la risposta alla terapia se misurata frequentemente. Durante le prime fasi del monitoraggio emodinamico, le misurazioni di SvO₂ devono essere effettuate ogni 4 ore dopo il posizionamento della linea centrale. ⁽¹⁵⁾

Le comuni complicanze strutturali dell'IM dovrebbero essere sospettate dalla comparsa di un nuovo soffio sistolico all'esame clinico. L'ecocardiografia può confermare le complicanze meccaniche precoci come la rottura del muscolo papillare, il difetto del setto ventricolare e la rottura della parete libera, che si presentano più frequentemente entro 24 ore dal ricovero. ^(47,48) L'ipertrofia della parete libera del ventricolo destro indica un aumento della pressione sul lato destro a lungo termine, mentre la dilatazione del ventricolo destro offre valori prognostici. ^(21,50) Durante la fase di trattamento, l'ecocardiografia e il cateterismo vengono

utilizzati insieme per valutare la risposta emodinamica all'intervento. ⁽¹⁵⁾ Un catetere arterioso polmonare (PAC) viene generalmente posizionato durante il cateterismo cardiaco e può aiutare a identificare i pazienti che richiedono supporto circolatorio meccanico. Spesso rimane in posizione in seguito per il monitoraggio emodinamico continuo, comprese misurazioni precise degli stati dei fluidi, saturazione di ossigeno venoso centrale, risposta alla terapia e indica l'efficacia del supporto ventricolare. I PAC offrono vantaggi terapeutici attraverso il monitoraggio continuo della gittata cardiaca durante la titolazione dell'inotropo e del vasodilatatore dell'arteria polmonare. ^(21,51) Questo intervento è utile perché la risposta del paziente al supporto circolatorio meccanico dipende da diversi fattori, tra cui lo stato del volume, la contrattilità intrinseca del ventricolo destro, le proprietà della vascolarizzazione sistemica e polmonare e la presenza di lesioni valvolari. I PAC possono anche aiutare nella diagnosi di complicanze dei dispositivi di supporto circolatorio meccanico come la trombosi della pompa. ⁽⁵²⁾ La trombosi della pompa deve essere sospettata nei pazienti che presentano caratteristiche cliniche di shock cardiogeno ricorrente accompagnata da improvviso innalzamento di PCWP. Nonostante le sue misurazioni più precise, l'uso del PAC non conferisce un beneficio in termini di mortalità né riduce la durata delle degenze in terapia intensiva o ospedaliera. Infatti, il suo utilizzo nei malati critici è stato associato a un aumento della mortalità. ⁽⁵³⁾ Le complicanze dei PAC includono infarti polmonari, aritmie cardiache come blocco cardiaco, infezioni e rottura del palloncino. Un LBBB, comunemente osservato in SCA, è una controindicazione a un PAC senza stimolazione ventricolare di *backup* a causa del rischio di precipitare

un blocco di branca destra (RBBB). Nei pazienti critici, un PAC non è sempre efficace nel tempo e le decisioni cliniche vengono spesso prese in assenza di questa indagine.

Dispositivi di supporto circolatorio meccanico (MCS)

Sebbene gli agenti inotropi siano ampiamente utilizzati, la mortalità è maggiore con un aumento del numero di inotropi/vasopressori prescritti. ^(54,55) Inoltre, la terapia con catecolamine è associata a limitazioni significative tra cui aritmie, aumento del consumo di ossigeno del miocardio e supporto circolatorio inadeguato. ⁽⁵⁶⁾

I dispositivi di supporto circolatorio meccanico (Tabella 4) ^(13,57,58,59) offrono vantaggi significativi rispetto alla terapia vasopressoria, anche sostanziali, di supporto cardiovascolare senza aumento del rischio di ischemia miocardica e possibile diminuzione della domanda miocardica di ossigeno. ⁽⁶⁰⁾ Soprattutto, ci sono dati di registro che indicano che l'uso precoce del dispositivo è associato a tassi di sopravvivenza migliorati. ⁽⁵⁵⁾ Pertanto, l'uso precoce dei dispositivi di supporto è un importante intervento terapeutico. Le opzioni per la MCS percutanea acuta includono la pompa a palloncino intra-aortico (IABP), le pompe a flusso assiale (Impella LP 2.5, Impella CP), i dispositivi di assistenza ventricolare arteriosa atriale-femorale sinistra (Tandem Heart) e la membrana venosa-arteriosa extracorporea ossigenazione (ECMO). ⁽¹⁵⁾

L'anello pressione-volume ventricolare sinistro (PVL) illustra le 4 fasi del ciclo cardiaco: (1) contrazione isovolumetrica, (2) espulsione, (3) rilassamento isovolumetrico e (4) riempimento. In assenza di patologia l'ansa è trapezoidale con

la sommità arrotondata, ma la posizione e la morfologia dell'ansa dipendono dal precarico e dal postcarico ventricolare. ⁽¹⁵⁾

Tabella 4 Evidenze supporto meccanico

Evidenze dei dispositivi di supporto circolatorio meccanico ⁽¹⁵⁾:

Trial	Risultati
IABP Shock II (2012) ⁴ Randomized Control Trial n=600	<ul style="list-style-type: none"> • IABP vs OMT • Nessun beneficio di mortalità a 30 giorni, 6 mesi e 12 mesi • Limitazioni: nessuna enfasi sull'inserimento precoce di MCS, strategia di rivascolarizzazione dipendente dall'operatore, crossover multipli al gruppo IABP possono rappresentare pazienti più malati
Shock Trial Registry analysis (2004) ⁵¹ Prospective Analysis n=541	<ul style="list-style-type: none"> • Identificato il CPO come il più forte correlato emodinamico indipendente della mortalità in SC
Protect II Trial (2012) ⁵² Randomized Clinical Trial n=448	<ul style="list-style-type: none"> • IABP vs Impella • Impella ha fornito un maggiore CPO • Nessuna differenza MAE a 30 giorni

	<ul style="list-style-type: none"> • Tuttavia, Impella si associava a MAE diminuiti a 90 giorni
<p>IMPRESS in Severe Shock (2017)</p> <p>Randomized Clinical Trial</p> <p>n=48</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IABP vs Impella • Nessuna differenza di mortalità a 30 giorni
<p>Catheter-based Ventricular Assist Device Registry analysis (2017)49 Prospective Analysis</p> <p>n=287</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Impianto precoce di MCS prima di iniziare il supporto inotropo/vasopressore e prima della PCI in modo indipendente associato a un miglioramento dei tassi di sopravvivenza
<p>Detroit Cardiogenic Shock Initiative (2018 ongoing)53 Randomized Control Trial</p> <p>n=500 (target enrollment)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Segnalazione di tassi di sopravvivenza del 76%. • Miglioramento dei tassi di mortalità del 50% negli ultimi 2 decenni

CPO Indicates cardiac power output, CS Cardiogenic shock, IABP Intra-aortic balloon pump, MAE Major adverse events, MCS Mechanical circulatory support, OMT Optimal medical therapy, PCI Percutaneous coronary intervention, IMPRESS IMPella versus IABP Reduces mortality in STEMI patients treated with primary PCI in Severe cardiogenic Shock.

5. CAPITOLO III: ECMO

Lo shock cardiogeno e l'arresto cardiaco sono emergenze pericolose per la vita con un alto tasso di mortalità nonostante i numerosi sforzi nella diagnosi e nella terapia. Per molto tempo la terapia medica all'avanguardia con catecolamine, vasodilatatori e altri, e la ventilazione meccanica, se necessaria, sono state lo standard di cura per lo shock cardiogeno. L'apporto di ossigeno e la perfusione sono notevolmente ridotti durante lo shock e l'arresto, ed entrambi sono processi fisici che sono in linea di principio suscettibili di supporto meccanico extracorporeo (temporaneo).⁽⁶¹⁾

5.1. Definizione e funzionamento

Introduzione

Il sistema di ossigenazione a membrana extracorporea (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) è in grado di fornire un temporaneo supporto cardiocircolatorio, attraverso un sistema di circolazione extracorporea, a pazienti con severo, ma potenzialmente reversibile, deterioramento cardiaco o respiratorio refrattario alle convenzionali strategie terapeutiche. Ad oggi il suo utilizzo è in netto aumento come dimostrato dai dati del registro ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*). L'ECMO può essere utilizzato secondo due metodiche, in relazione all'obiettivo che si vuole perseguire. La modalità veno-venosa ha lo scopo di vicariare esclusivamente la funzione respiratoria del polmone, in caso di

insufficienza respiratoria grave refrattaria, ma non fornisce nessun tipo di supporto al circolo. Quando, invece, l'ECMO viene utilizzato in modalità veno-arteriosa (VA-ECMO), fornisce un supporto circolatorio (*extracorporeal life support*, ECLS). Questa è la modalità utilizzata in caso di shock cardiogeno refrattario ed arresto cardiaco refrattario. In nessun caso l'ECMO rappresenta un intervento terapeutico di per sé, ma costituisce esclusivamente un supporto alle funzioni vitali al fine di mantenere il cuore e/o i polmoni a riposo permettendone così il recupero funzionale e rendendo possibile un trattamento medico massimale. ⁽¹¹⁸⁾

ECMO veno-arteriosa – VA ECMO

Introduzione

Questo tipo di metodica ha l'obiettivo di vicariare la funzione circolatoria di pazienti con un cuore ormai insufficiente per un periodo tale da permetterne il recupero funzionale (*bridge to recovery*), oppure da poter candidare o inviare il paziente a trapianto cardiaco (*bridge to candidacy*, *bridge to transplantation*) o da poter valutare la possibilità di altre strategie terapeutiche o di impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) (*bridge to decision*, *bridge to bridge*). ⁽¹¹⁸⁾ È costituito da una pompa centrifuga, un ossigenatore, uno scambiatore di calore e da un sistema di cannule di drenaggio e reinfusione. Il tipo di configurazione più comune è quello con accesso periferico in cui il sangue viene prelevato dal paziente da una cannula inserita a livello di una vena periferica (di solito femorale) che drena l'atrio destro, è trasportato alla pompa centrifuga extracorporea che vicaria la funzione circolatoria generando un flusso di sangue

continuo, viene quindi inviato ad un ossigenatore a membrana extracorporea che bypassa la funzione polmonare (ossigenazione e rimozione dell'anidride carbonica) e viene reinfuso al paziente attraverso una cannula posizionata in arteria femorale. Anche l'arteria ascellare può essere scelta come sede di cannulazione periferica. ⁽¹¹⁸⁾ La cannulazione periferica viene solitamente effettuata per via percutanea, più raramente richiede un approccio chirurgico. In alcuni casi è necessario commutare l'ECMO periferico in centrale, in particolare quando viene rilevato un insufficiente scarico del ventricolo sinistro o sono presenti complicanze dell'accesso periferico. Nella cannulazione centrale la cannula venosa viene posizionata in atrio destro e quella arteriosa in aorta ascendente (mediante toracotomia o sternotomia) con il vantaggio di garantire un flusso anterogrado ed una portata maggiore.

Il trattamento con ECLS² è una metodica invasiva e complessa che può essere gravata da complicanze gravi come eventi embolici, emorragie, danno d'organo, in particolare neurologico. Pertanto, richiede un'attività assistenziale intensa durante tutto il decorso in unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC), che deve essere caratterizzata da particolari accortezze, tese a prevenire, limitare, cogliere e risolvere prontamente le complicanze correlate. ⁽¹¹⁸⁾

Aspetti tecnici

L'ECMO è una forma modificata di bypass cardiopolmonare ⁽⁶²⁾, e ha subito una drammatica evoluzione tecnica dalla pubblicazione ampiamente nota di Hill & Co

² *ExtraCorporeal Life Support*

nel 1972. ⁽⁶³⁾ In linea di principio, l'ECMO drena il sangue venoso attraverso una cannula e un tubo e lo restituisce nel corpo tramite un altro tubo e una cannula, entrambi azionati da un'unità rotore. Durante il passaggio dell'ECMO il sangue viene ossigenato, decarbossilato e riscaldato in un'unità di scambio gassoso extracorporeo.

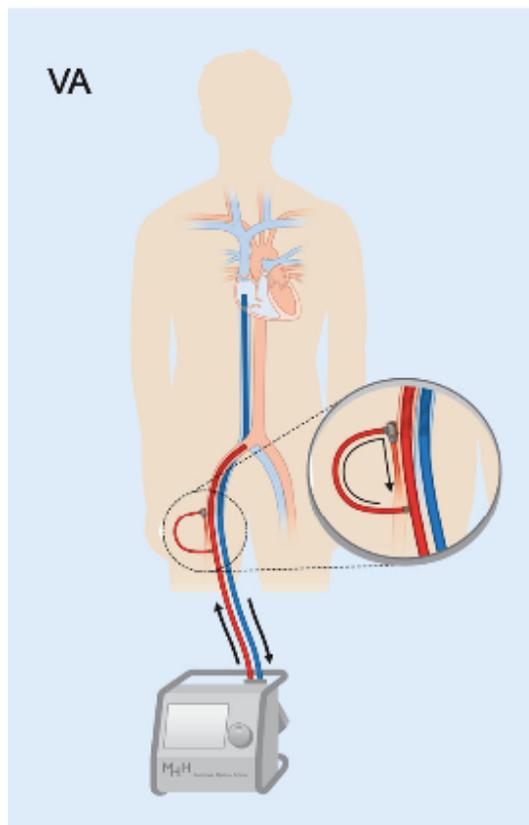


Figura 2 VA-ECMO

ECMO veno-arterioso (VA). VA-ECMO drena il sangue venoso (blu) dall'atrio destro e restituisce un volume uguale dopo la riossigenazione e la decarbossilazione (rosso) all'arteria iliaca verso l'aorta. Notare la posizione della punta della cannula venosa drenante nell'atrio medio destro. L'incannulamento arterioso femorale richiede una guaina aggiuntiva per la perfusione anterograda della gamba (Modified from Napp & Bauersachs ⁽⁶¹⁾; © L. C. Napp, J. Bauersachs 2016).

Nell'applicazione non chirurgica negli adulti, l'incannulamento periferico dei vasi femorali e/o giugulari è la tecnica standard, di solito con cannule da 21-25 French di drenaggio e 15-19 French di ritorno (Tabella 5). L'ECMO veno-venoso (VV) drena e ritorna nell'atrio destro. Viene utilizzato per la sostituzione della funzione polmonare, tipicamente durante la sindrome da distress respiratorio acuto, e non viene ulteriormente discusso in questo elaborato. ⁽⁶¹⁾

Al contrario, l'ECMO veno-arteriosa (VA) drena il sangue dall'atrio destro e ritorna al sistema arterioso, tipicamente alle arterie iliache verso l'aorta (Fig. 2). In questo modo, VA-ECMO riduce il precarico e aumenta il flusso aortico e la perfusione degli organi terminali. ⁽⁶²⁾ Con l'incannulamento arterioso, si raccomanda il posizionamento di una guaina dedicata per la perfusione anterograda della gamba cannulata (Fig. 2) per prevenire l'ischemia della gamba. ⁽⁶⁴⁾

Un grande vantaggio di VA-ECMO è che l'incannulazione può essere eseguita quasi ovunque, poiché il sistema e tutte le parti sono trasportabili. Pertanto, un paziente instabile può ricevere supporto ECMO in pronto soccorso, in reparto, nel laboratorio di cateterizzazione, in sala operatoria o anche sul campo. ^(65, 66) A differenza di altri sistemi di supporto, la fluoroscopia o la guida ecocardiografica, sebbene utile, non è richiesta per il successo dell'impianto. Una volta che ECMO è in funzione, il paziente può essere trasferito con l'intera unità, un altro vantaggio rispetto ad altri sistemi. Pertanto, ECMO è spesso utilizzato per il trasporto di pazienti instabili in ambulanza, elicottero o anche in aereo come *air-brige*. ⁽⁶⁷⁾

VA-ECMO stabilisce un massiccio shunt da destra a sinistra drenando il sangue venoso e restituendolo all'arteria iliaca. Questo supporto di flusso, che può raggiungere 7 l/min con grandi cannule e rotori contemporanei, determina un aumento significativo della pressione sanguigna fintanto che vi è una resistenza vascolare sufficiente (pressione = flusso × resistenza). Il massiccio drenaggio venoso riduce efficacemente il precarico e quindi porta al decongestionamento venoso. La reinfusione arteriosa nella circolazione sistemica migliora fortemente la perfusione degli organi terminali ed è quindi adatta durante grave insufficienza cardiorespiratoria o in rianimazione. Allo stesso tempo il supporto del flusso retrogrado aumenta il postcarico. ⁽⁶¹⁾

Tabella 5 Strategie di supporto meccanico

Strategie per il supporto circolatorio meccanico ⁽⁶¹⁾:

Strategia	Indicazione	Principio	Obbiettivo
<i>Bridge-to-recovery</i>	Insufficienza cardiaca acuta (miocardite, infarto miocardico acuto)	Stabilizzare la circolazione sistemica, garantire la perfusione degli organi terminali e ridurre il precarico fino al recupero del miocardio	Recupero

<i>Bridge-to-transplantation</i>	Insufficienza cardiaca terminale	Stabilizzare la circolazione sistemica, garantire la perfusione degli organi terminali fino al trapianto di cuore	Trapianto
<i>Bridge-to-destination</i>	Insufficienza cardiaca terminale	Stabilizzare la circolazione sistemica, garantire la perfusione degli organi terminali fino all'impianto di LVAD	LVAD
<i>Bridge-to-surgery</i>	Embolia polmonare acuta con shock (e controindicazione alla fibrinolisi)	Ridurre il precarico e stabilizzare la circolazione sistemica fino all'embolectomia	Embolectomia
<i>Bridge-to-decision</i>	RCP extracorporea	Stabilizzare la circolazione sistemica, garantire la perfusione degli organi terminali fino alla rivalutazione (neurologica) e alla decisione sulla strategia terapeutica	Rivalutazione

	Shock cardiogeno refrattario	Impianto ECMO presso il centro di riferimento da parte del team ECMO e trasporto al centro terziario per ulteriore terapia	Trasferimento
--	------------------------------	--	---------------

CPR *Cardiopulmonary resuscitation*, ECMO *extracorporeal membrane oxygenation*, LVAD *left ventricular assist device*, ECPR *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*, IABP *Intra-aortic balloon pump*, LV *Left ventricle*, LVAD *Left ventricular assist device*, OHCA *Out-of-hospital cardiac arrest*, ROSC *Return of spontaneous circulation*.

Ventilazione meccanica

Durante ECLS il paziente è generalmente intubato e ventilato meccanicamente. Essendo l'ECMO un ottimo scambiatore di gas, l'obiettivo della ventilazione meccanica in questi pazienti deve essere quello di mantenere un adeguato scambio gassoso minimizzando il rischio di danno polmonare da ventilazione mettendo il polmone a riposo. Al fine di mantenere il polmone a riposo ed evitare il rischio di volotrauma e barotrauma, è raccomandabile mantenere una “ventilazione protettiva”, impostando una frequenza respiratoria tra 10 e 15 atti/min, un volume corrente (*tidal volume*, V_t) ≤ 6 ml/kg ed una pressione di plateau ≤ 25 cmH₂O, tollerando un certo grado di ipercapnia “permissiva”. Alcuni studi hanno poi suggerito che una ventilazione “iperprotettiva” ($V_t < 4$ ml/kg e pressione di plateau < 20 cmH₂O) può migliorare la prognosi. ⁽¹¹⁸⁾

Nel paziente in ECLS una ventilazione di questo genere può essere mantenuta garantendo buoni scambi respiratori grazie alla presenza combinata dell'ossigenatore extracorporeo. Nel paziente con severa compromissione cardiaca come quello in ECLS, elevati livelli di pressione positiva di fine espirazione (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) inibiscono il ritorno venoso e possono avere effetti negativi sull'emodinamica. Non esiste un valore di PEEP raccomandato; solitamente vengono impostati valori di PEEP tra 5 e 15 cmH₂O. Infine, alcuni studi hanno suggerito che l'iperossia sia associata ad un incremento della mortalità nei pazienti in ECLS, poiché provoca una risposta pro-infiammatoria alle specie reattive dell'ossigeno e l'induzione della vasocostrizione con conseguente ipoperfusione d'organo; pertanto, è raccomandabile ridurre la frazione inspirata di ossigeno (FiO₂) al livello più basso possibile con un target di pressione arteriosa di ossigeno tra 60 e 100 mmHg. Anche l'ipocapnia ha mostrato essere correlata con complicanze in pazienti con ECLS. Il monitoraggio degli scambi gassosi deve essere effettuato a livello dell'arteria radiale destra, che rappresenta il punto del corpo più lontano dal sito di reinfusione di sangue ossigenato. Questa è la sede dove è meglio valutabile il livello di perfusione cerebrale e cardiaca. ⁽¹¹⁸⁾

Sedazione

Il paziente in ECLS dovrebbe essere profondamente sedato durante la cannulazione e il mantenimento dell'assistenza per le prime 12-24 h allo scopo di evitare il respiro spontaneo e il movimento del paziente. Raramente è necessario curarizzare il paziente. Nelle fasi di mantenimento la sedazione e l'analgesia dovrebbero essere dosate sulla base dell'agitazione e del disagio del paziente usando i dosaggi minimi

tali da assicurare che il paziente non trazioni le cannule provocando un rischio di decannulazione o di occlusione della linea di perfusione. Quotidianamente dovrebbe essere eseguita una sospensione della sedo-analgesia per il tempo necessario ad eseguire una finestra neurologica. ⁽¹¹⁸⁾

Funzione renale e nutrizione

Nel paziente in ECLS deve essere mantenuta un'adeguata diuresi spontanea o stimolata farmacologicamente volta al mantenimento di un adeguato stato volêmico e all'eliminazione degli edemi. Questo favorisce il recupero cardiaco e polmonare e aiuta a ridurre i tempi di ECLS. Non di rado, tuttavia, il paziente trattato con ECLS presenta o sviluppa insufficienza renale che può essere correlata alle condizioni di base (shock cardiogeno) o al sovrapporsi di una *noxa* patogena (terapia antibiotica, stato settico, nefropatia da mezzo di contrasto) con necessità di terapia sostitutiva renale. Infine, è indispensabile un supporto nutrizionale (generalmente enterale mediante sondino nasogastrico) con completo apporto calorico e proteico. ⁽¹¹⁸⁾

Terapia dell'emostasi

Le alterazioni dell'emostasi durante ECMO sono complesse e possono comportare sia eventi emorragici che trombotici a causa di alterazioni di molti costituenti della cascata coagulativa. Tutti i pazienti sottoposti a trattamento con ECMO richiedono una terapia antitrombotica che controbilanci l'ipercoagulabilità risultante dall'interazione tra il sangue e il materiale del circuito extracorporeo. L'ipercoagulabilità innesca un'eccessiva fibrinolisi che porta al consumo di fattori della coagulazione, a piastrinopenia, a disfunzione piastrinica e ad una risposta

infiammatoria massiva. Come risultato, il sanguinamento è la complicanza più comune in questo tipo di pazienti e si associa ad una peggiore sopravvivenza. Le sedi più comuni di sanguinamento sono i siti di accesso delle cannule, la cute e le mucose. Meno frequenti ma potenzialmente fatali sono i sanguinamenti maggiori (polmonari, gastrointestinali, retroperitoneali e del sistema nervoso centrale). ⁽¹¹⁸⁾

I farmaci attivi sul sistema emostatico che vengono utilizzati durante ECLS sono ⁽¹¹⁸⁾:

- *eparina non frazionata*: è l'agente anticoagulante più utilizzato durante ECMO. Deve essere mantenuta in infusione continua. Il livello di anticoagulazione deve essere monitorato mediante controlli del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) mantenendo un range tra 45 e 50 s o mantenendo il tempo di coagulazione attivata (ACT) 1.5 volte il valore di riferimento normale. Generalmente la dose di eparina necessaria in questo contesto varia tra 800 e 1200 UI/h⁴; tuttavia, se il paziente presenta una conta piastrinica o leucocitaria elevata o uno stato di iper-coagulabilità, può essere necessario un elevato dosaggio di eparina, al contrario se il paziente è trombocitopenico, presenta insufficienza renale o ha elevati valori di prodotti di lisi della fibrina in circolo, potrebbero essere sufficienti bassi dosaggi. L'attività dell'eparina è fortemente dipendente dai livelli plasmatici di antitrombina (AT); se l'AT viene corretta farmacologicamente, la dose di eparina richiesta sarà minore. Allo stesso modo, anche bassi livelli di piastrine portano ad un'augmentata sensibilità

all'eparina, pertanto la somministrazione di concentrati piastrinici modifica la dose di eparina richiesta; ⁽¹¹⁸⁾

- *inibitori diretti della trombina* (bivalirudina e argatroban): costituiscono un'alternativa all'anticoagulazione con eparina durante ECLS. In particolare modo la loro utilità è riconosciuta in caso di trombocitopenia indotta da eparina (HIT), condizione che può verificarsi dopo somministrazione di eparina, causata dallo sviluppo da parte dell'organismo di anticorpi anti-complesso fattore piastrinico 4 (PF4)/eparina e caratterizzata da fenomeni trombociti e piastrinopenia grave. Se i criteri diagnostici per questa sindrome sono soddisfatti, è indicata la sospensione immediata dell'eparina e la sostituzione con inibitori diretti della trombina. L'efficacia della bivalirudina è stata dimostrata nel paziente in ECMO anche in assenza di HIT17. La dose di bivalirudina riportata è di 0.03-0.2 mg/kg/h con o senza bolo di 0.5 mg/kg; ⁽¹¹⁸⁾
- *altri farmaci*: per controbilanciare questa condizione di ipercoagulabilità multifattoriale spesso è necessario ricorrere ad una trombofilassi individualizzata. Nel tempo sono stati sviluppati protocolli di associazioni di farmaci che agiscono sul sistema emostatico in aggiunta alla terapia eparinica volti a controbilanciare lo stato di ipercoagulabilità nel paziente in ECMO. Tuttavia, ad oggi non esiste una standardizzazione. I farmaci che generalmente vengono associati all'eparina sono ⁽¹¹⁸⁾.

- *antipiastrinici*: (a) aspirina: iniziando con un basso dosaggio (dose iniziale 81 mg/die) ed eventualmente aumentato; (b) dipiridamolo: la dose iniziale usata durante ECLS è di 50 mg ogni 8 h e può essere aggiustata sulla base dell'aggregometria;
- *pentossifillina*: ha come scopo la riduzione della viscosità plasmatica quando i valori di fibrinogeno sono >350 mg/dl. La dose di partenza è di 200 mg ogni 8 h fino ad un massimo di 400 mg ogni 8 h.

Al fine di prevenire e/o trattare le complicanze emorragiche, possono inoltre essere associati i seguenti farmaci ⁽¹¹⁸⁾:

- *antifibrinolitici: acido aminocaproico e acido tranexamico*. Queste terapie sono richieste soprattutto nella gestione del sanguinamento post-impianto di ECMO. L'utilizzo di questi farmaci non è standardizzato. Generalmente l'acido aminocaproico viene somministrato tramite una dose carico di 100 mg/kg e.v. in 1 h, poi seguito dall'infusione continua di 25-33 mg/kg/h e.v. per almeno 48 h. L'acido tranexamico viene tipicamente infuso ad una velocità di 10-16 mg/kg/h e.v. fino alla cessazione del sanguinamento;
- *antitrombina*: in caso di rilievo di bassi valori di AT plasmatica, può essere considerata la correzione mediante somministrazione di AT concentrata o ricombinante. Alcuni centri utilizzano l'AT profilatticamente nei pazienti in ECLS in caso di AT <50-80%. Altri centri invece correggono i valori di AT solo se c'è evidenza di ridotta risposta all'eparina. Dopo la somministrazione di AT, il

dosaggio di eparina deve essere ridotto (fino al 50%) per un incremento del suo effetto anticoagulante.

Nei pazienti in ECLS è consigliabile il monitoraggio dell'attività emocoagulativa in toto con tromboelastogramma da effettuare ogni 24 h. ⁽¹¹⁸⁾

5.2. Controindicazioni e complicanze

Nonostante la rapida messa a punto del sistema e l'efficiente supporto emodinamico, VA-ECMO ha controindicazioni e presenta un rischio significativo di complicanze (Tabella 6). La maggior parte delle controindicazioni sono relative a causa della natura salvavita del supporto ECMO, che a sua volta sottolinea che l'ECMO dovrebbe essere avviato solo quando aspetti etici o il desiderio del paziente non precludono il supporto meccanico. Il sanguinamento incontrollato è una controindicazione, poiché l'ECMO richiede eparina per l'anticoagulazione. In pazienti selezionati, tuttavia, questa controindicazione è relativa, se l'ECMO è l'unica strategia per salvare la vita del paziente. Ci sono infatti centri che gestiscono il supporto ECMO in pazienti ad alto rischio senza alcuna anticoagulante (off-label) per un tempo limitato (come nel trauma grave ⁽⁶⁵⁾ o nell'emorragia alveolare diffusa ⁽⁶⁸⁾). Una controindicazione quasi assoluta è il grave rigurgito valvolare aortico: il supporto del flusso retrogrado di VA-ECMO causerebbe grave distensione del ventricolo sinistro ed edema polmonare. VA-ECMO provoca distensione ventricolare sinistra anche in pazienti con rigurgito valvolare aortico moderato ⁽⁶⁹⁾.

Il supporto ECMO è una procedura invasiva con profondi cambiamenti dell'ossigenazione e della circolazione corporea, ed è intrinsecamente associata a complicanze potenzialmente gravi ^(64, 70). Tra questi ci sono complicanze vascolari, ischemia delle gambe, sanguinamento, iperfibrinolisi, ictus ed embolia gassosa (Tabella 6). Questi sono previsti e nella maggior parte dei casi efficacemente controllati nei centri idonei. Ciò sottolinea che l'inizio, il mantenimento, lo svezzamento e la rimozione dell'ECMO richiedono una forte competenza teorica e pratica e dovrebbero essere eseguiti solo in centri idonei. ⁽⁶¹⁾

Tabella 6 Caratteristiche VA ECMO

Caratteristiche tecniche di VA-ECMO ⁽⁶¹⁾:

Impianto	L'incannulamento dell'arteria femorale (15–19 Fr) e della vena (21–15 Fr) con la tecnica di Seldinger modificata richiede circa 10 min fino all'inizio del circuito
Trasferimento	Trasferimento inter e intraospedaliero, fino al ponte aereo (trasferimento in volo)
Effetti emodinamici	Aumento della perfusione sistemica grazie al supporto del flusso retrogrado Riduzione del precarico Aumento del postcarico

Portata	Fino a 7 l/min, a seconda delle cannule e del rotore/ossigenatore
Scambi gassosi	Ossigenazione e decarbossilazione ad alta efficienza del sangue reinfuso
Controindicazioni	Considerazioni etiche, volontà del paziente Nessuna prospettiva di una strategia ponte Grave arteriopatia periferica (iliaca) (Grave) rigurgito valvolare aortico Dissezione aortica Trombo ventricolare sinistro (relativo) Disturbo emorragico incontrollato
Potenziali complicanze	Ischemia delle gambe Sanguinamento Complicanze vascolari Sindrome delle due circolazioni Distensione VS Embolia da iperfibrinolisi

Fr French, VA-ECMO *Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation*, VS ventricolo sinistro.

5.3. Fisiopatologia: “spartiacque”

L'uscita ECMO retrograda incontra l'uscita VS anterograda in una zona chiamata "spartiacque" ^(62, 71, 72). Nella maggior parte dei casi lo spartiacque si verifica tra la radice aortica e il diaframma (Fig. 3), a seconda dell'uscita nativa del cuore: maggiore è l'uscita VS rispetto all'uscita ECMO, più distale è lo spartiacque ⁽⁷²⁾. Poiché l'uscita della maggior parte dei dispositivi ECMO non è pulsatile, la pressione del polso misurata sull'arteria radiale destra serve come stima dell'uscita del ventricolo sinistro ⁽⁷²⁾.

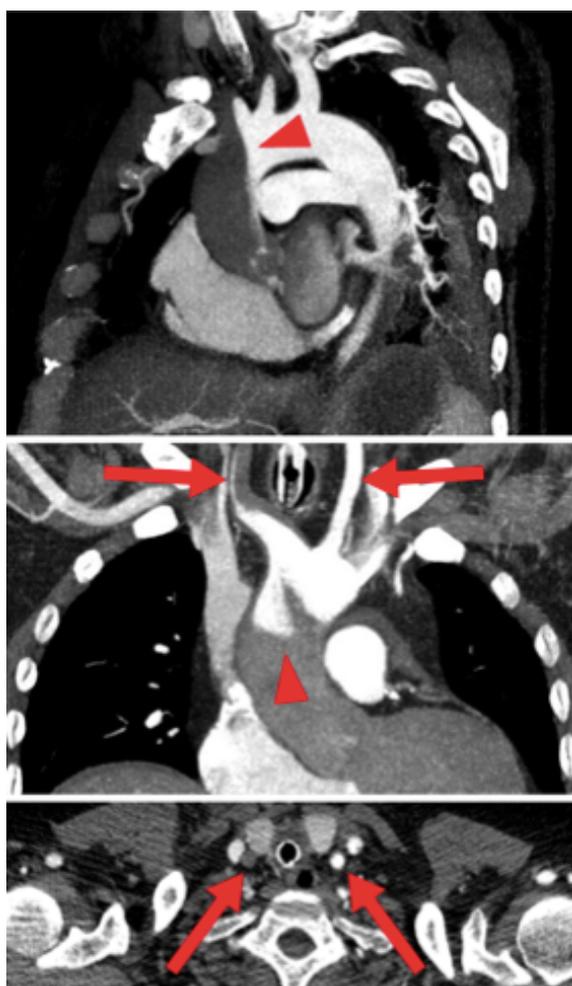


Figura 3 Incannulamento VA ECMO

ECMO veno-arterioso (VA). VA-ECMO drena il sangue venoso (blu) dall'atrio destro e restituisce un volume uguale dopo la riossigenazione e la decarbossilazione (rosso) all'arteria iliaca verso l'aorta. Notare la posizione della punta della cannula venosa drenante nell'atrio medio destro. L'incannulamento arterioso femorale richiede una guaina aggiuntiva per la perfusione anterograda della gamba. (Modificato da Napp & Bauersachs ⁽⁶¹⁾; © L. C. Napp, J. Bauersachs 2016).

Ad esempio, una pressione sanguigna di 80/70 mm Hg a un flusso ECMO di 4,5 l/min suggerisce uno spartiacque nella radice aortica, mentre una pressione sanguigna di 140/70 mm Hg allo stesso flusso ECMO suggerisce uno spartiacque nell'aorta toracica discendente. Il sangue dell'ECMO è generalmente ben ossigenato; tuttavia, l'ossigenazione del sangue dal ventricolo sinistro dipende dalla funzione respiratoria del polmone. Pertanto, la posizione dello spartiacque è fondamentale per l'ossigenazione. L'ossigenazione della radice aortica non può essere misurata continuamente con l'attrezzatura standard. Se lo spartiacque si trova nell'aorta ascendente e il sangue dal ventricolo sinistro ha una saturazione di ossigeno del 56% durante l'insufficienza polmonare, quindi il cuore stesso può essere perfuso per ore o giorni, con una saturazione di ossigeno estremamente insufficiente dai polmoni in presenza di una sufficiente ossigenazione di tutti gli altri organi dall'ECMO. In questo contesto, la forma estrema di complicanza di circolazione è la “sindrome delle due circolazioni” ⁽⁷³⁾: se la cannula venosa è posizionata in modo errato nella vena cava inferiore, in modo che venga drenato solo il sangue dalla parte inferiore del corpo, il sangue dalla parte superiore del corpo passa attraverso i polmoni all'aorta ascendente. Quindi il drenaggio venoso e la perfusione della parte superiore del corpo sono entrambi disconnessi da quello della parte inferiore del corpo. Ciò si traduce in un aspetto simil "Arlecchino" del paziente (Sindrome di Arlecchino), con ipossia nella parte superiore del corpo e iperossia nella parte inferiore del corpo. Come indicato, la circolazione e l'ossigenazione sono nel complesso soggette a profondi cambiamenti durante VA-

ECMO. Pertanto, più parametri devono essere monitorati contemporaneamente in un paziente in VA-ECMO. (Tabella 7); ⁽⁷⁴⁾

Tabella 7 Monitoraggio pazienti VA ECMO

Monitoraggio dei pazienti con VA-ECMO ⁽⁶¹⁾:

Parametri	Motivo
<u>Emodinamica</u>	
Catetere PA: pressione PA media, PC pressione del cuneo	Efficacia della riduzione del precarico sicura
Pressione venosa centrale	Efficacia della riduzione del precarico
Pulsatilità radiale destra	Uscita VS
Pressione sanguigna media radiale destra	Pressione di perfusione
CCO catetere	Uscita VS
Saturazione venosa centrale di ossigeno	Circolazione sistemica
Output urine, bilancio idrico	Funzionalità e perfusione renale
Laboratorio: enzimi epatici	Congestione venosa
<u>Supporti respiratori</u>	
Emogasanalisi radiale destra	Ossigenazione cerebrale, decarbossilazione
Lattati	Ischemia d'organo

Spettroscopia transcutanea continua	Ossigenazione tissutale
Pulsiossimetro (dito mano destra o orecchio)	Ossigenazione tissutale
Refill capillare	Perfusione tissutale
Emogas in uscita ECMO	Controllo della capacità dell'ossigenatore
<u>Imaging</u>	
Ecocardiografia	Funzione VS VD Rigurgito aortico e versamento pericardico Trombo VS
RX torace	Edema polmonare, PNX
<u>Coagulazione</u>	
D-dimero, fibrinogeno, conta piastrinica	Iperfibrinolisi
Emoglobina libera, LDH	Emolisi
POCT (tempo di coagulazione attivato)	Anticoagulazione
Conta globuli rossi	Anemia, trombocitopenia
<u>Perfusione gambe</u>	
Valutazione clinica della perfusione	Ischemia della gamba incannulata

CCO *Continuous cardiac output*, LDH *Lactate dehydrogenase*, LV *Left ventricle*, PA *Pulmonary artery*, PC *Pulmonary capillary*, POCT *Point of care testing*.

Monitoraggio

Ecocardiogramma

Durante il supporto con ECLS l'ecocardiografia permette di eseguire una serie di valutazioni volte al monitoraggio e all'ottimizzazione del supporto ECLS e al riconoscimento e trattamento precoce delle complicanze. Frequentemente si rende necessaria l'esecuzione di un esame ecocardiografico transesofageo se la finestra transtoracica è inadeguata. Subito dopo il posizionamento delle cannule e l'avvio del supporto con VA-ECMO periferico, il postcarico aumenta in maniera significativa in quanto il sangue ossigenato viene reimpresso in circolo controcorrente. Questo può generare sovraccarico e distensione del ventricolo sinistro con peggioramento della funzione contrattile ventricolare sinistra, fino alla mancata apertura della valvola aortica; la conseguenza è lo sviluppo di stasi ematica con rischio di trombosi nelle camere cardiache e nei grandi vasi ad elevato rischio embolico e di ostruzione meccanica del sistema di assistenza circolatoria. L'ecocardiogramma permette il riconoscimento precoce di queste condizioni valutando la distensione del ventricolo sinistro, verificando l'apertura della valvola aortica (valutandola anche con contropulsatore aortico [IABP] in pausa, qualora l'IABP sia in sede in associazione all'ECMO), rilevando la presenza di eco-contrasto spontaneo e può portare a modificare le scelte terapeutiche per scaricare il ventricolo sinistro ⁽¹¹⁸⁾. Durante la fase di mantenimento del supporto ECLS, l'esame ecocardiografico deve essere ripetuto quotidianamente. Durante questa fase l'ecocardiogramma è indispensabile per la valutazione delle possibili complicanze correlate al supporto ECLS come la trombosi intracavitaria, il

dislocamento delle cannule, la presenza di tamponamento cardiaco ⁽¹¹⁸⁾. In particolare, un versamento pericardico che può apparire privo di impatto emodinamico durante il supporto ECLS, può diventare emodinamicamente significativo quando il supporto extracorporeo viene ridotto e deve quindi essere controllato seriamente ⁽¹¹⁸⁾. Quotidianamente deve essere valutata la funzione cardiaca calcolando la gittata sistolica (*stroke volume*, SV), mediante la misurazione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e dell'integrale velocità-tempo del flusso sottoaortico, e la portata cardiaca (SV x frequenza cardiaca). Essendo l'ecocardiografia una metodica operatore-dipendente, un *escamotage* per limitare la variabilità interoperatore è quello di utilizzare sempre la stessa misura del tratto di efflusso eseguita la prima volta in quel paziente. In questo modo, l'unica variabile determinante lo svuotamento ventricolare, sarà l'integrale velocità-tempo del flusso sottoaortico. Indispensabile è anche un accurato studio e monitoraggio delle dimensioni e della funzione contrattile del ventricolo destro mediante una valutazione multiparametrica. ⁽¹¹⁸⁾

L'ecocardiogramma, in particolare con approccio transesofageo, deve, inoltre, confermare il corretto posizionamento della cannula venosa che si deve trovare nella porzione media dell'atrio destro e verificare che l'estremità della cannula non sia a contatto diretto con le strutture cardiache, in particolare il setto interatriale, per evitare traumatismi. ⁽¹¹⁸⁾ Questa valutazione deve essere ripetuta più volte durante il decorso dato il rischio di sposizionamento durante le manovre di *nursing* e di trasporto del paziente. ⁽¹¹⁸⁾

L'ecocardiografia durante la fase di assistenza ECLS trova, infine, utilità nella valutazione dello stato volêmico del paziente mediante l'analisi del riempimento ventricolare e della cava inferiore. Tali parametri possono essere utili nella gestione terapeutica del paziente in ECLS suggerendo o meno modifiche delle strategie terapeutiche (*fluid challenge*, terapia diuretica, decongestione con terapia sostitutiva renale).⁽¹¹⁸⁾

L'ultima fase in cui l'ecocardiografia gioca un ruolo cruciale è lo svezzamento (*weaning*) dal supporto ECLS. I parametri ecocardiografici che suggeriscono un possibile svezzamento dall'ECLS includono un'adeguata frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, l'integrale velocità-tempo al tratto di efflusso del ventricolo sinistro >10 cm e l'assenza di dilatazione del ventricolo sinistro e di tamponamento cardiaco⁽¹¹⁸⁾. L'ecocardiografia ha il limite di non poter fornire una valutazione "in continuo", di necessitare di una buona finestra acustica, di essere operatore-dipendente e di richiedere un training in questo contesto clinico.⁽¹¹⁸⁾

Monitoraggio emodinamico

L'obiettivo principale del monitoraggio nel paziente in ECLS è quello di guidare la terapia al fine di ottimizzare i parametri emodinamici per raggiungere un'adeguata perfusione d'organo. L'importanza del monitoraggio dei parametri emodinamici del paziente in ECLS si mantiene durante tutto il suo decorso. Per essere accurato, il monitoraggio emodinamico non può affidarsi ad un unico parametro ma deve essere multiparametrico. Di seguito, i principali parametri che è necessario monitorare nel paziente con ECLS⁽¹¹⁸⁾:

- la *pressione di perfusione* rilevata mediante il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa media: è sufficiente una linea arteriosa radiale (solitamente radiale destra utilizzata anche per il monitoraggio degli scambi gassosi). L'obiettivo è il mantenimento di una pressione arteriosa media ≥ 70 mmHg;
- la *pressione di incuneamento capillare (wedge pressure)*, se disponibile il catetere di Swan-Ganz, come indice dello stato di congestione polmonare e riempimento volémico;
- la *portata cardiaca*: il catetere di Swan-Ganz è stato per anni il *gold standard* per il monitoraggio della portata cardiaca, nonostante la sua utilità sia ancora oggetto di discussione ⁽¹¹⁸⁾. Questo strumento, infatti, oltre a poter misurare le pressioni delle camere cardiache, la pressione di incuneamento capillare, la saturazione venosa mista (SvO₂), è in grado di misurare la portata cardiaca tramite la tecnica della termodiluzione o tramite Fick con prelievi ossimetrici multipli. Tuttavia, la necessità di avere un catetere in arteria polmonare è associata ad incremento di mortalità e morbilità e pertanto il suo utilizzo è attualmente in riduzione. Inoltre, la termodiluzione nel paziente con ECLS presenta importanti limiti di accuratezza a causa del drenaggio del sangue venoso a carico della cannula venosa in atrio destro. Il suo impiego è determinante nella fase di svezzamento e rimozione dell'ECLS. I sistemi "*Pulse Contour*" (che calcolano portata cardiaca e variabili emodinamiche sulla base dell'analisi della forma dell'onda pressoria) sono poco utilizzabili in questo contesto poiché l'ECLS produce

un flusso continuo. Tra queste metodiche, il PRAM (*pressure recoding analytical method*) ha il vantaggio di tenere conto nella sua analisi non solo della componente pulsatile dell'onda, ma anche di quella continua, essendo così teoricamente utilizzabile anche durante supporto ECLS²⁷ ⁽¹¹⁸⁾. Il PRAM è in grado di fornire oltre a una misurazione continua della portata cardiaca e dell'indice cardiaco, altri parametri emodinamici come le resistenze vascolari sistemiche, indici di contrattilità cardiaca, indici di efficienza del sistema cardiocircolatorio e parametri predittori di *fluid responsiveness*;

- la *volemia sistemica*: la pressione venosa centrale può essere misurata in maniera semplice e continua ma richiede la presenza di un accesso venoso centrale (giugulare o succlavio). La pressione venosa centrale corrisponde alla pressione atriale destra fornendo una stima del precarico del ventricolo destro e viene pertanto utilizzata come stima dello stato volemico. A questa si aggiunge la possibilità di avere informazioni sulla volemia in maniera semplice e non invasiva mediante la valutazione ecografica delle dimensioni e delle modificazioni respiratorie della vena cava inferiore. Altre informazioni sullo stato volemico vengono fornite dall'ECLS. Basse pressioni di aspirazione rilevate dalla macchina possono causare cavitazione (un'oscillazione spontanea delle cannule dell'ECLS); questa condizione è indicativa di bassa volemia. Una condizione analoga si verifica qualora nel tentativo di incrementare la portata ECLS, aumentando i giri (rpm) della

pompa non si ottenga un aumento effettivo dei flussi. Queste sono condizioni che richiedono riempimento volemico;

- *SvO2 ed ScvO2*: nel paziente in ECLS la SvO2 è stata ampiamente riconosciuta quale valido indicatore della perfusione tissutale globale ⁽¹¹⁸⁾. Essa dipende dal rapporto tra consumo ed apporto di ossigeno e dai valori di emoglobina; viene misurata su sangue prelevato in arteria polmonare ed è quindi espressione della commistione del drenato venoso dei distretti corporei superiori ed inferiori: il suo valore normale varia tra 60-80%. Per la sua misurazione è necessaria la presenza di catetere di Swan-Ganz che tuttavia non sempre viene posizionato nei pazienti in ECLS a causa della sua invasività e delle evidenze contrastanti riguardo alla sua utilità. Può essere utilizzata come suo surrogato la saturazione venosa centrale (SvcO2) che viene misurata da un accesso venoso centrale (giugulare o succlavio). Pur essendo la SvcO2 principalmente espressione della perfusione del distretto superiore del corpo e quindi anche del cervello (organo con maggior estrazione di ossigeno), il suo valore di normalità (circa 70%) è leggermente superiore rispetto alla SvO2, poiché la SvcO2 non risente del sangue venoso refluo dal seno coronarico. Dato il continuo cambiamento sia dei parametri emodinamici che dei valori di emoglobina durante ECLS, deve essere considerato il *trend* dei valori di SvO2 o SvcO2 piuttosto che la singola misurazione. La SvO2 e la SvcO2 non possono dare informazioni riguardo alla distribuzione regionale del flusso e alle possibili differenze di perfusione dei diversi distretti del corpo. Nel quadro di shock cardiogeno

quale quello di un paziente in ECLS solitamente si ha una riduzione del valore di SvO₂ (e di SvcO₂) poiché la portata cardiaca è ridotta e con essa l'apporto di ossigeno ⁽¹¹⁸⁾. Un incremento dei valori di SvO₂ e/o SvcO₂ non sempre è indicativo di miglioramento clinico, infatti talvolta può sottendere un viraggio verso un quadro settico in cui i valori di SvO₂ e/o di SvcO₂ sono aumentati per la ridotta capacità tissutale di estrarre l'ossigeno. Infatti, l'ossimetria venosa può riflettere l'adeguatezza dell'ossigenazione tissutale solo finché i tessuti sono in grado di estrarre ossigeno; in caso di disfunzione del microcircolo (sindrome infiammatoria, sepsi, morte cellulare) sia la SvO₂ che la SvcO₂ potrebbero non ridursi o addirittura mostrare valori elevati nonostante un'ipossia tissutale vera. Essendo esami rapidi e semplici da eseguire, nel paziente in ECLS è consigliabile eseguire la misurazione di SvO₂ o SvcO₂ tutti i giorni e qualora le condizioni cliniche ed emodinamiche si modifichino;

- *lattato*: i lattati sierici rilevati all'emogasanalisi rappresentano un marker di microcircolazione tissutale indispensabile nella valutazione del paziente in ECLS. Il lattato è il prodotto finale della glicolisi anaerobia, processo che termina con la produzione di ATP. L'aumentata produzione di lattati nel paziente con ECLS è espressione di un'ipoperfusione tissutale, con instaurazione di un metabolismo anaerobio. Le misurazioni seriate dei lattati nel tempo possono essere utilizzate come un indicatore affidabile dell'entità e della durata dell'ipossia tissutale e il loro valore correla con la mortalità ⁽¹¹⁸⁾. Nel paziente in ECLS, è consigliabile eseguire il dosaggio dei lattati

almeno ogni 3 h. In caso di deterioramento emodinamico o peggioramento del quadro clinico il monitoraggio del lattato può essere intensificato (ogni 20- 30 min) allo scopo di seguire il *trend* del paziente e valutare in maniera rapida la risposta alla terapia.

Monitoraggio infettivo

Il paziente con ECMO va considerato un paziente ad alto rischio infettivo a causa delle molteplici invasività che costituiscono porte di accesso ai microrganismi. La temperatura corporea del paziente è falsata dalla presenza dello scambiatore di calore del circuito ECMO e pertanto un eventuale quadro settico può non esprimersi attraverso un rialzo termico. Per questo è necessario tenere sotto controllo seriato gli indici di flogosi: globuli bianchi, proteina C reattiva e procalcitonina. È consigliabile eseguire un prelievo di esami colturali (emocolture, urinocoltura e broncoaspirato) basale subito dopo l'impianto di ECLS e ripetere tali esami qualora ci sia un richiamo infettivo. Non esiste un consenso sulla necessità di profilassi antibiotica giustificata solo dalla presenza del sistema di assistenza con ECLS.

Monitoraggio degli esami ematici

In considerazione dell'elevato rischio emorragico del paziente in ECMO, i valori di emoglobina devono essere strettamente sorvegliati con prelievo quotidiano dell'emocromo e controllo seriato dell'emogasanalisi. Deve essere controllata quotidianamente la conta piastrinica, essendo il paziente suscettibile di sviluppo di piastrinopenia (HIT, piastrinopenia da consumo o da distruzione nel circuito extracorporeo). In caso di sospetta HIT deve essere eseguito il dosaggio degli

anticorpi anti-PF4/eparina. Il livello di anticoagulazione deve essere controllato mediante aPTT o ACT ogni 6 h. Inoltre, può essere dosata l'attività anti-Xa come misura indiretta della concentrazione di eparina. Utile il dosaggio seriato di fattori della coagulazione come l'AT e fibrinogeno, che al bisogno possono essere corretti. ⁽¹¹⁸⁾ Per il monitoraggio della funzione emostatica in ECLS è consigliabile il controllo quotidiano del tromboelastogramma: questo è un esame che permette di misurare il tempo e la densità della formazione del coagulo e di ottenere più informazioni rispetto al tradizionale ACT, essendo la densità del coagulo determinata da più elementi (fattori della coagulazione, piastrine e sistema fibrinolitico). ⁽¹¹⁸⁾ È raccomandabile il controllo seriato della creatinina e degli indici epatici per monitorare la funzione d'organo e il dosaggio di latticodeidrogenasi e aptoglobina per il rischio di emolisi associato alla circolazione extracorporea. ⁽¹¹⁸⁾

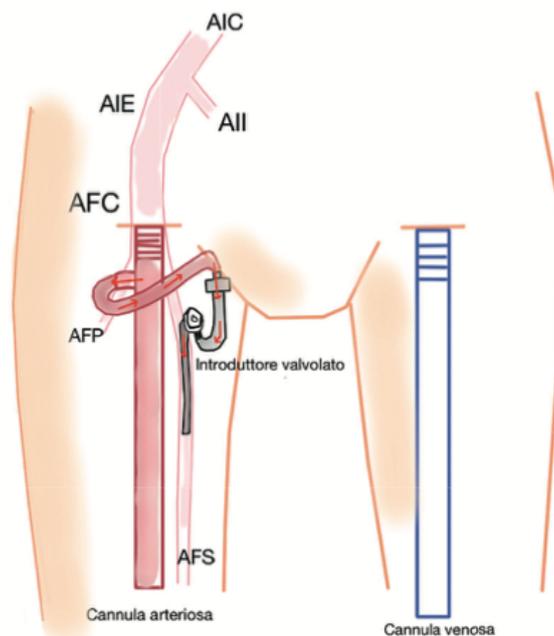
Perfusione distale

Il posizionamento della cannula arteriosa femorale del VA-ECMO è in grado potenzialmente di causare ischemia dell'arto qualora occluda completamente il lume arterioso. Questa condizione, oltre a poter portare alla necessità di fasciotomia o addirittura ad amputazione, può essere fatale per il sovrapporsi di rabdomiolisi e di infezione. Per scongiurare questo rischio è stata descritta una tecnica di perfusione dell'arto mediante bypass ⁽¹¹⁸⁾. La tecnica percutanea prevede che, dopo il posizionamento della cannula arteriosa del circuito ECLS, venga eseguita la puntura dell'arteria femorale superficiale ipsilaterale tramite tecnica di Seldinger e venga posizionato un introduttore valvolato 6F in corrente.

Il port laterale della cannula dell'ECLS viene collegato al braccio laterale dell'introduttore valvolato e i rubinetti vengono aperti per permettere un flusso di sangue dalla cannula dell'ECLS verso l'introduttore e perfondere così l'arto ⁽¹¹⁸⁾ (Figura 4).

Figura 4 Bypass artero-femorale

Bypass fra cannula arteriosa del supporto circolatorio e arteria femorale superficiale omolaterale. AFC Arteria femorale comune, AFP Arteria femorale profonda, AFS Arteria femorale superficiale, AIC Arteria iliaca comune, AIE Arteria iliaca esterna, AII Arteria iliaca interna. ⁽¹¹⁸⁾



Alcuni dati di letteratura indicano una pressione arteriosa media distale <50 mmHg come criterio per la riperfusione dell'arto con le metodiche sopra citate ⁽¹¹⁸⁾. Tuttavia, è consigliabile confezionare il bypass subito dopo il posizionamento del circuito VA-ECMO, in modo da prevenire la possibile complicanza ischemica. Nel

caso il bypass non venga eseguito è consigliabile eseguire subito all'arrivo in UTIC un ecocolorDoppler arterioso per valutare il flusso distale. Tale esame dovrà essere ripetuto in caso di comparsa di segni clinici o laboratoristi (incremento della mioglobina e della creatinfosfochinasi) di ischemia. ⁽¹¹⁸⁾

Unloading

Quando il cuore è severamente disfunzionante si può verificare un'importante distensione del ventricolo sinistro con incremento della pressione telediastolica; questo può generare edema polmonare ed aumento del consumo di ossigeno innescando un circolo vizioso che aggrava lo scompenso cardiaco e può peggiorare il danno ischemico miocardico. Durante assistenza con VA-ECMO periferico, il sangue ossigenato reimpresso perifericamente dall'arteria femorale in aorta e diretto controcorrente verso il cuore, determina un aumento del postcarico e può contribuire ad aumentare il sovraccarico ventricolare sinistro. Se il ventricolo è estremamente debole può non riuscire a vincere il postcarico non riuscendo a produrre flusso attraverso l'aorta che quindi rimane chiusa. In questa condizione la cavità ventricolare diventa una camera ad alta pressione chiusa tra la valvola aortica e quella mitralica, la pressione telediastolica e il consumo di ossigeno aumentano e si verifica stasi ematica che può portare alla formazione di trombi in aorta ascendente e in ventricolo sinistro. In questi casi è necessario scaricare (*unload*) il ventricolo sinistro e mettere il cuore "a riposo". Le strategie terapeutiche per far fronte a questa complessa situazione sono le seguenti:

- *farmaci inotropi*: sono l'intervento di prima linea (in particolare la dobutamina) per migliorare la contrattilità miocardica e quindi la gittata ventricolare sinistra. L'efficacia della terapia inotropica deve essere monitorata ecograficamente valutando l'incremento della funzione contrattile e l'apertura della valvola aortica;
- *IABP*: le opinioni sono assai divergenti sull'utilità dell'IABP in questo contesto. L'IABP determina una riduzione del postcarico per effetto "vacuum"⁽¹¹⁸⁾ ed alcuni studi hanno suggerito che possa migliorare il flusso coronarico e quindi l'ischemia miocardica. Secondo alcuni autori l'IABP dovrebbe essere posizionato prima del posizionamento del VA-ECMO e rimosso dopo lo svezzamento e la rimozione dell'ECLS. Infine, alcuni studi hanno suggerito che l'IABP possa mantenere una certa quota di flusso pulsatile durante ECLS con il vantaggio di preservare il microcircolo e di ridurre la risposta proinfiammatoria;
- *riduzione della congestione* mediante diuretici e terapia sostitutiva renale;
- *venting* del ventricolo sinistro: questo è il trattamento definitivo per l'*unloading* ventricolare sinistro. Le principali modalità di *venting* sono:
 - cannulazione atriale sinistra: utilizzata soprattutto nei bambini, la cannula di drenaggio viene posizionata direttamente in atrio sinistro attraverso la puntura del setto interatriale. Tuttavia, il sovraccarico ventricolare può persistere;
 - drenaggio diretto del ventricolo sinistro: mediante accesso chirurgico viene posizionata una cannula di drenaggio in apice del

ventricolo sinistro che viene raccordata ad Y con la linea venosa periferica (solitamente femorale) e poi connessa alla pompa centrifuga ed all'ossigenatore;

- *venting* transaortico e dall'arteria ascellare;

- Impella: si tratta di un approccio alternativo che unisce i vantaggi della tecnica percutanea al drenaggio ventricolare mediante l'uso di Impella, un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) percutaneo minimamente invasivo costituito da una pompa di flusso microassiale ⁽¹¹⁸⁾. La pompa preleva il sangue dal ventricolo sinistro e lo reimmette in aorta ascendente decaricando così il ventricolo sinistro, alleviando il possibile sovraccarico ECLS-correlato e migliorando la portata cardiaca;

- conversione di VA-ECMO a LVAD: una particolare cannula viene inserita nel ventricolo sinistro con approccio apicale in minitoracotomia anteriore sinistra per assicurare un ottimale *unloading* del ventricolo sinistro e viene poi connessa ad Y con la cannula venosa dell'ECMO. Dopo miglioramento della congestione polmonare e della funzione cardiaca, il supporto del ventricolo destro e polmonare viene ridotto fino a che la linea venosa dell'ECMO non viene clampata ed esclusa trasformando così il sistema in un LVAD apico-femorale. ⁽¹¹⁸⁾

Sindrome di Arlecchino

Durante VA-ECMO periferico possono comparire alterazioni regionali nella colorazione cutanea, con cianosi delle porzioni superiori del corpo e colorito roseo delle regioni inferiori. Questa condizione è nota come "sindrome di Arlecchino". Il

supporto meccanico circolatorio reimmette il sangue ossigenato in aorta controcorrente determinando una buona ossigenazione delle regioni inferiori del corpo. Le regioni a monte (tra cui encefalo e coronarie) vengono irrorate dal sangue pompato dal cuore proveniente dal polmone che potrà essere poco ossigenato se il polmone presenta grave compromissione. Quindi si creerà un'evidente differenza di colorazione cutanea tra la regione superiore del corpo, cianotica poiché irrorata da sangue poco ossigenato, e la regione inferiore del corpo ben ossigenata dal flusso ECMO (Figura 5). Se questa condizione non si risolve dopo incremento della FiO₂ nel ventilatore ed aumento della portata ECLS, può rendersi necessario convertire il supporto ad ECMO centrale ed eseguire *venting* del ventricolo sinistro. ⁽¹¹⁸⁾

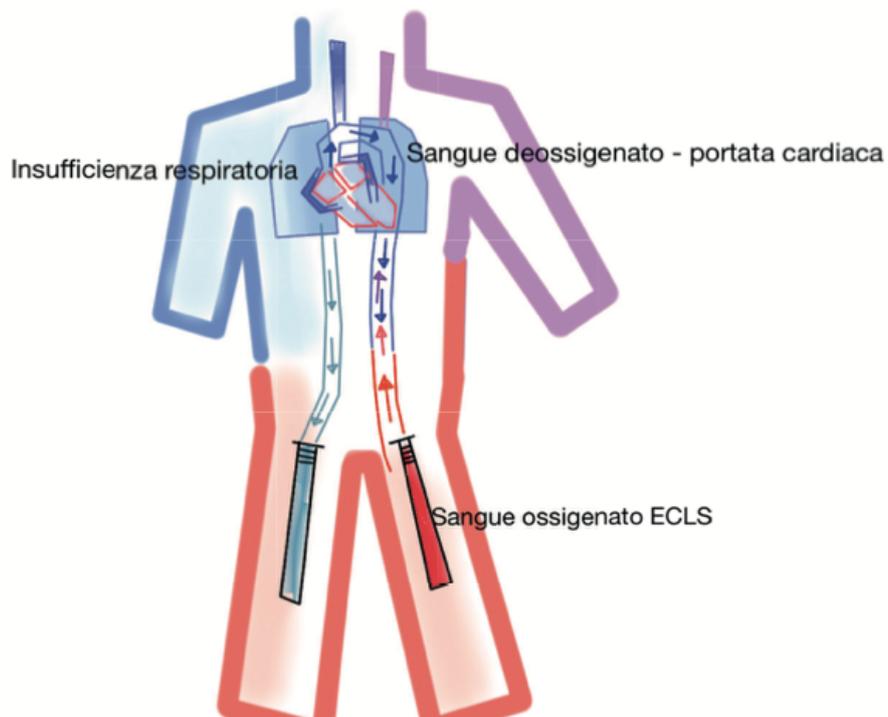


Figura 5 Sindrome di Arlecchino

La sindrome di Arlecchino. ⁽¹¹⁸⁾

5.4. Triplo incannulamento

VA-ECMO fornisce un potente supporto circolatorio e respiratorio (Tabella 6). L'eliminazione dell'anidride carbonica da parte dell'ECMO è quasi sempre sufficiente; quindi, l'ipercapnia non è quasi mai un problema nei pazienti in supporto ECMO in contrasto con l'ipossia (differenziale). Come sottolineato in precedenza, l'alto contenuto di ossigeno dell'ECMO raggiunge solo gli organi al di sotto dello spartiacque. Pertanto, in condizioni normali, gli arti inferiori, l'intestino, i reni, il fegato ecc. sono ben ossigenati durante il supporto VA-ECMO. Un ulteriore effetto sull'ossigenazione degli organi risulta da una maggiore quantità di ossigeno erogata alla parte inferiore del corpo e da un associato ossigeno di reflusso venoso più elevato: a seconda delle impostazioni di ossigenazione, la pO₂ in uscita dall'ECMO di solito è pari ad almeno 200-300 mm Hg, rispetto a 50-100 mm Hg nel sangue arterioso ossigenato nei polmoni di un paziente con shock ventilato in modo standard. Ciò si traduce in un maggiore apporto di ossigeno totale al corpo, che può avere un effetto anche sugli organi perfusi dal sangue ventricolare sinistro, ma la rilevanza di questo effetto non è ancora chiara. Tuttavia, in alcuni pazienti in terapia con VA-ECMO si sviluppa un'insufficienza polmonare secondaria. Questa è una situazione pericolosa: a seconda della posizione dello spartiacque, tutti gli organi perfusi sono soggetti a grave ischemia in presenza del supporto ECMO, in particolare il cuore e il cervello. Se l'insufficienza polmonare è dovuta a edema polmonare, l'ultrafiltrazione e lo scarico attivo del ventricolo sinistro sono sufficienti per ottenere il decongestionamento. Tuttavia, in molti pazienti con

insufficienza polmonare su supporto VA-ECMO, il problema deriva da una condizione simile all'ARDS, che non può essere o non dovrebbe essere efficacemente risolta con ventilazione aggressiva. In questi pazienti un trattamento molto efficace è l'aggiornamento del circuito ECMO ad un ECMO triplo cannulato, con una cannula di drenaggio venoso, una cannula di alimentazione arteriosa e una cannula di alimentazione venosa ("VAV-ECMO", ^(62,75)). Oltre al circuito VA, la cannula venosa aggiuntiva aggiunge sangue preossigenato ai polmoni e stabilisce così una "componente VV". Ciò garantisce un contenuto di ossigeno sufficiente nel sangue espulso dal cuore e consente la ventilazione protettiva del polmone. Da notare, VAV-ECMO richiede una funzione del VD sufficiente, altrimenti potrebbe essere necessario riposizionare la cannula di alimentazione venosa nell'arteria polmonare ⁽⁷⁵⁾ per bypassare il VD.

5.5. VA-ECMO nello shock cardiogeno

Nonostante l'ampio uso dell'ECMO nei centri esperti, i dati provenienti da studi più ampi sono limitati. La maggior parte degli studi sono serie retrospettive o studi di registro. Alcuni anni fa, la IABP è stata utilizzata in molti paesi quasi di routine per i pazienti con shock cardiogeno grave, ma in seguito studi randomizzati hanno dimostrato l'inefficacia del supporto IABP di routine ⁽⁹⁾. Tenendo presente questo, la decisione a favore o contro il supporto meccanico e la decisione per un dispositivo specifico dovrebbe tenere conto di diversi fattori come la funzione ventricolare sinistra, lo stato della valvola aortica e la funzione polmonare. I

dispositivi disponibili (ECMO, Impella®, TandemHeart®) hanno ciascuno caratteristiche uniche e non esiste un dispositivo uniforme che copra tutti i tipi di shock cardiogeno. Questo è uno dei principali limiti di quasi tutti gli studi retrospettivi. Dall'esperienza clinica, l'avvio dell'ECMO è piuttosto facile e veloce e l'ECMO è uno strumento molto efficace per migliorare e garantire la circolazione sistemica e fornire lo scambio di gas. Come tale, dovrebbe essere considerato principalmente nei pazienti con grave insufficienza cardiorespiratoria acuta (il paziente “*crash and burn*”). Inoltre, esistono alcune indicazioni specifiche, come l'ipertensione arteriosa polmonare scompensata e l'embolia polmonare. ⁽⁶¹⁾

Da un punto di vista fisiopatologico, VA-ECMO dovrebbe essere favorito per il *bridge-to-destination* o il *bridge-to-transplantation*, quando il recupero non è l'obiettivo primario e seguirà LVAD o trapianto. VA-ECMO è anche favorevole per il *bridge-to-surgery*, in particolare per l'embolectomia. Nei pazienti rianimati VA-ECMO è il dispositivo comunemente usato per il *bridge-to-decision*. Al contrario, VA-ECMO potrebbe non essere la forma di supporto ideale per la disfunzione ventricolare sinistra isolata con potenziale di guarigione (infarto miocardico acuto, miocardite, sindrome di Takotsubo, ecc.), poiché il postcarico aumenta e il recupero può essere ostacolato ⁽⁷⁶⁾. Uno studio prospettico, in aperto, multicentrico, randomizzato e controllato “ANCHOR” (*Assessment of ECMO in Acute Myocardial Infarction with Non-reversible Cardiogenic Shock to Halt Organ Failure and Reduce Mortality*), sta attualmente studiando l'uso dell'ECMO nello shock cardiogeno durante l'infarto del miocardio. In questo contesto, uno strumento interessante già citato nelle attuali linee guida per lo scompenso cardiaco ⁽¹⁷⁾ è il

punteggio “SAVE” per stimare la prognosi dei pazienti con shock cardiogeno su VA-ECMO ⁽⁷⁷⁾.

Svezzamento

La decisione di iniziare lo svezzamento da ECLS e del suo timing è spesso complessa e cruciale. In linea di principio, è possibile pensare al *weaning* quando la problematica che all’inizio dell’assistenza circolatoria appare risolta o quantomeno sotto controllo e l’emodinamica è stabile. Questa valutazione deve essere comprensiva dello stato generale del paziente e non può basarsi su di un singolo parametro. Un approccio comune nel *weaning* da VA-ECMO è di ridurre gradualmente il flusso dell’ECMO con step di circa 0.5-1.0 l/min rivalutando i parametri clinici ed emodinamici, i cambiamenti nella pressione venosa centrale ed i parametri ecocardiografici descritti in precedenza ⁽¹¹⁸⁾. I flussi ECMO normalmente non vengono ridotti sotto 1-2 l/min per l’elevato rischio di trombosi del circuito a questi flussi. Durante questa fase è utile incrementare il livello di anticoagulazione per evitare complicanze trombotiche. Se con bassi flussi di ECLS l’emodinamica si mantiene stabile ed i parametri ecocardiografici sono favorevoli si può ritenere che il paziente sia svezzabile da VA-ECMO. A questo punto è necessario alzare nuovamente il supporto ECLS per evitare la trombosi del circuito e predisporre la rimozione del circuito. ⁽¹¹⁸⁾

6. CAPITOLO IV: Impella

Il dispositivo Impella è un dispositivo di assistenza ventricolare miniaturizzato basato su catetere. Utilizzando un accesso retrogrado all'arteria femorale, viene posizionato nel ventricolo sinistro attraverso la valvola aortica. Il dispositivo pompa il sangue dal ventricolo sinistro nell'aorta ascendente e aiuta a mantenere una circolazione sistemica a una portata superiore tra 2,5 e 5,0 l/min. Ciò si traduce in uno scarico quasi immediato e prolungato del ventricolo sinistro, aumentando al contempo la gittata cardiaca sistemica complessiva. Le indicazioni più comuni per l'utilizzo del dispositivo Impella sono nel trattamento dell'infarto miocardico acuto complicato da shock cardiogeno e per facilitare l'angioplastica coronarica ad alto rischio. Altre indicazioni includono il trattamento della cardiomiopatia con scompenso acuto, shock post cardiectomia e intervento di bypass coronarico off-pump. Un numero crescente di dati osservazionali e di registro suggerisce un ruolo potenzialmente prezioso per il sistema Impella nel ridurre la mortalità associata allo shock cardiogeno. Tuttavia, non ci sono, ancora, dati di studi randomizzati controllati a supporto di questa osservazione. ⁽⁷⁸⁾

6.1. Definizione e funzionamento

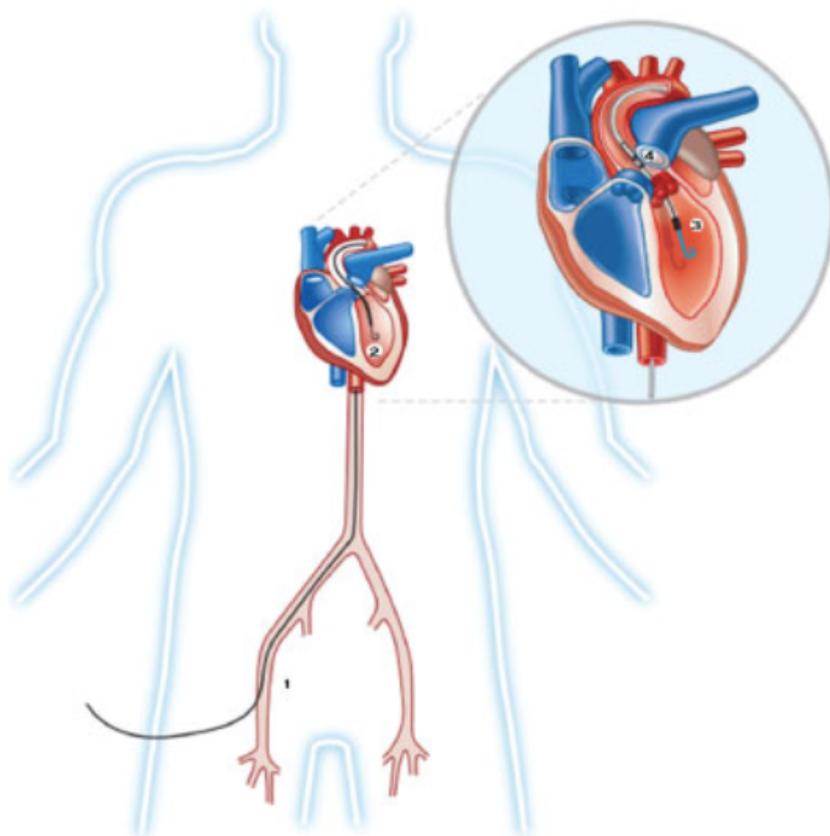


Figura 6 Impella

Il catetere Impella viene inserito per via percutanea attraverso l'arteria femorale (1) e fatto avanzare sotto monitoraggio fluoroscopico o ecocardiografico nella cavità ventricolare sinistra (2). L'ingresso è all'interno del ventricolo sinistro (3) e l'uscita è nell'aorta ascendente (4).⁽⁷⁸⁾

Gli attuali dispositivi Impella sul VS comprendono Impella 2.5, Impella CP, Impella 5.0 e Impella 5.0/LD (diretto a sinistra). I modelli Impella 2.5 e Impella CP vengono generalmente inseriti tramite un accesso arterioso femorale retrogrado, simile alla tecnica utilizzata per il posizionamento di un IABP (Fig 4). Il modello Impella 5.0 di dimensioni maggiori richiede un'arteriotomia per il posizionamento.

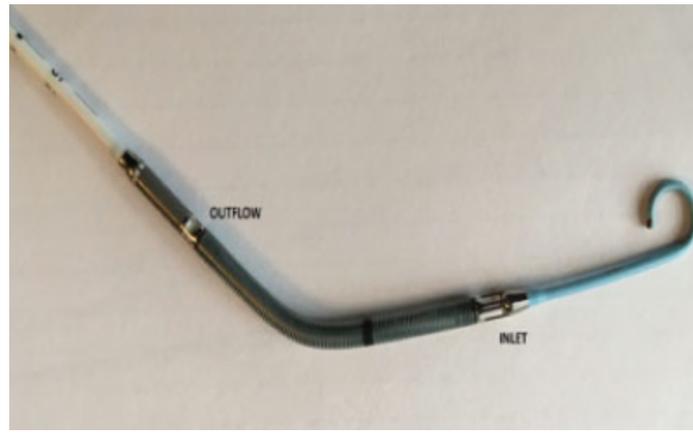


Figura 7 Dettagli Impella

Dettagli del catetere Impella 2.5. Notare la configurazione a treccia del catetere. Il sangue viene prelevato dalla cavità del ventricolo sinistro attraverso l'ingresso e quindi espulso nell'aorta ascendente attraverso il deflusso. ⁽⁷⁸⁾

Impella 5.0/LD può essere posizionato direttamente nell'aorta prossimale tramite un condotto anastomotico end-to-end. ⁽⁷⁸⁾ Tutti i modelli sono posizionati attraverso la valvola aortica utilizzando la guida fluoroscopica o ecocardiografica. La forma a treccia del catetere facilita l'attraversamento della valvola aortica e favorisce una posizione stabile. Una volta in una posizione soddisfacente all'interno del VS, il catetere Impella è collegato distalmente ad una console mobile portatile che visualizza le pressioni invasive con i giri al minuto effettivi della pompa, guidando così il corretto posizionamento del dispositivo. Una volta attivata, Impella preleva continuamente sangue dal ventricolo sinistro attraverso la porta di ingresso e quindi lo espelle nell'aorta ascendente attraverso la porta di uscita (Fig. 5). Impella 2.5, Impella CP e Impella 5.0 possono fornire un flusso anterogrado rispettivamente fino a 2,5 l/min, 4,0 l/min e 5,0 l/min. In confronto, la capacità dell'IABP di aumentare la gittata cardiaca è molto modesta; non più di 0,5 l/min. Prelevando continuamente

sangue dal ventricolo sinistro, Impella porta in scarico il ventricolo sinistro, diminuendo così il lavoro ventricolare sinistro e la richiesta di ossigeno del miocardio. Inoltre, fornendo grandi volumi di sangue all'aorta, l'operazione di Impella determina un aumento della pressione arteriosa media e della gittata cardiaca, con conseguente miglioramento della perfusione sistemica ed aumento del flusso coronarico. Infine, Impella porta ad una diminuzione della pressione di cuneo polmonare e ad una riduzione secondaria del postcarico ventricolare destro.

(78,79,80)

6.2. Controindicazioni e complicanze

Controindicazioni al posizionamento di Impella

La presenza di un trombo nel VS è un'importante controindicazione al posizionamento del dispositivo. Il trombo può essere aspirato dalla vite Impella, bloccandola e facendola smettere di funzionare. Inoltre, come con qualsiasi altro catetere posizionato nel VS, il catetere Impella ha il potenziale per rimuovere il trombo, causando verosimilmente un'embolizzazione sistemica. Di conseguenza, se il tempo lo consente, in tutti i pazienti candidati al posizionamento di Impella si consiglia una preventiva visualizzazione ecocardiografica del ventricolo sinistro per escludere il trombo. Un'altra importante controindicazione è un rigurgito della valvola aortica da moderato a grave. In tali pazienti, il supporto Impella aumenterà la pressione aortica e quindi peggiorerà il rigurgito aortico e la dilatazione del ventricolo sinistro. Una grave malattia vascolare periferica precluderà il tentativo

di posizionamento di Impella attraverso l'arteria femorale. In tali casi, si dovrebbe prendere in considerazione un approccio dall'arteria ascellare. ^(78,81)

Complicanze

Le principali complicanze associate al dispositivo Impella sono legate a problemi al sito di accesso vascolare. L'accesso arterioso femorale percutaneo per il dispositivo Impella 2.5 si ottiene con una guaina 14F. Questo è considerevolmente più grande della dimensione della guaina utilizzata per un catetere guida per angioplastica (6F) o per un IABP (8F). Le complicanze vascolari comprendono la formazione di ematomi ed emorragie che possono richiedere trasfusioni e lesioni vascolari che richiedono un intervento chirurgico. Occorre prestare un'attenzione alla selezione e alla gestione del sito di accesso per il supporto di Impella per ridurre le complicanze associate alle guaine di grosso diametro. ⁽⁷⁸⁾ Uno sviluppo futuro sarà la riduzione delle dimensioni dei cateteri Impella in modo che possano essere inseriti per via percutanea attraverso guaine arteriose di dimensioni più piccole. Ciò porterà probabilmente ad una riduzione delle complicanze vascolari e renderà la procedura più agevole per gli operatori. ⁽⁷⁸⁾ Esistono poi complicanze frequenti legate al posizionamento e allo spostamento del presidio, dipendenti dal movimento ventricolare e dalla movimentazione del paziente.

6.3. Impella nello shock cardiogeno

Per quasi 50 anni, cardiologi e cardiocirurghi hanno considerato l'IABP come un aiuto spesso vitale nel trattamento di pazienti con shock cardiogeno. Di conseguenza, la pubblicazione nel 2012 dello storico studio randomizzato controllato IABP-SHOCK II ha lasciato molti di questi medici piuttosto sconcertati. I risultati di questo studio su larga scala, rigorosamente eseguito e meticolosamente analizzato, hanno concluso che l'IABP non ha ridotto la mortalità negli AMICS³.^(78,9) Di conseguenza, negli ultimi anni i ricercatori hanno rivolto la loro attenzione ad altre forme di sistemi di supporto circolatorio meccanico che possono ridurre la mortalità in questa condizione. Gli effetti emodinamici superiori del sistema Impella, così come la relativa facilità di inserimento, hanno portato a una notevole attenzione su questo dispositivo come possibile modo per intaccare l'alto tasso di mortalità associato allo shock cardiogeno.⁽⁷⁸⁾

Il registro USpella (che comprende 38 centri medici statunitensi ad alto volume, Danvers, MA) ha riportato l'esito di 154 pazienti con AMICS, trattati con PCI⁴ e Impella combinati, tra giugno 2009 e marzo 2012.^(78,82) È stato notato un esito particolarmente favorevole per i pazienti che hanno ricevuto il dispositivo Impella prima dell'esecuzione della PCI. Di questi, il 65% è sopravvissuto alla dimissione ospedaliera.^(78,82) Griffith et al hanno condotto uno studio multicentrico prospettico

³ *Acute Myocardial Infarction Cardiogenic Shock*

⁴ *Percutaneous Coronary Intervention*

(lo studio RECOVER I, uno studio di Impella 5.0/LD per il supporto circolatorio in cardiologia) in 16 pazienti con PCCS⁵.⁽⁹⁴⁾; in questo studio la condizione è associata a una mortalità intraospedaliera del 70%.^(78,83) Lo studio è stato condotto tra ottobre 2006 e maggio 2008. Sono stati riportati risultati molto incoraggianti. L'emodinamica è migliorata immediatamente dopo l'inizio del supporto meccanico. L'indice cardiaco è aumentato da una media di 1,65 a 2,7 L/min/m² (p 1/4 0,001) e la pressione arteriosa media è aumentata da 71,4 a 82,1 mmHg (p 1/4 0,01).^(83,78) Gli *endpoint* primari di sicurezza di morte o ictus si sono verificati solo in due pazienti (17%, un decesso ed un ictus). La sopravvivenza a 30 giorni, 3 mesi e 1 anno era rispettivamente del 94%, 81% e 75%.⁽⁷⁸⁾ Nel 2016, sulla base dell'analisi dei risultati di questo studio e delle osservazioni del registro USpella, la FDA statunitense ha concesso l'approvazione per l'uso del dispositivo Impella per il trattamento dell'AMICS.^(78,84) A sostegno delle osservazioni incoraggianti di cui sopra, ci sono le scoperte di un unico studio retrospettivo di Lemaire et al che ha descritto l'esito di 47 pazienti con shock cardiogeno che sono stati trattati con un dispositivo Impella. Gli autori hanno riportato la rimozione riuscita del dispositivo in 34 pazienti su 37 (72%) con solo quattro pazienti che hanno richiesto il passaggio al supporto del dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) a lungo termine.^(78,85) Il periodo di 30 giorni, 90 giorni e 1 anno la sopravvivenza era rispettivamente del 72%, 66% e 64%.⁽⁸⁵⁾ Nonostante gli impressionanti dati osservazionali e di registro di cui sopra, è importante notare che non ci sono prove

⁵ *Postcardiotomy Cardiogenic Shock*

basate su studi randomizzati controllati (RCT) a sostegno di un ruolo del dispositivo Impella nel migliorare la sopravvivenza nell'AMICS. ^(78,84) Sono stati condotti tre piccoli RCT che confrontano la mortalità con Impella e con IABP in shock cardiogeno. ^(78,86,38) Nessuna differenza di mortalità è stata osservata in nessuno di questi studi né con la metanalisi (totale 98 pazienti). ⁽¹³⁾ Tuttavia, tutti questi studi erano notevolmente sottodimensionati per rilevare una differenza di mortalità. ⁽⁷⁸⁾ Cheng et al ⁽⁸⁹⁾ hanno eseguito una metanalisi di studi su LVAD percutanei (*Tandem Heart* e Impella) nel trattamento dello shock cardiogeno rispetto alla IABP, questi dispositivi, sebbene forniscano un supporto emodinamico superiore, non hanno migliorato la sopravvivenza precoce. I risultati dello studio IABP-SHOCK II servono quindi a ricordare la necessità dell'RCT nella valutazione dell'efficacia di Impella nell'AMICS. ⁽⁷⁸⁾ Sebbene sia noto che l'RCT nel contesto di emergenza dell'AMICS sia difficile da condurre, ⁽¹³⁾ tali prove saranno necessarie prima che il dispositivo Impella possa essere adottato o abbandonato con sicurezza. Attualmente, dei casi di AMICS negli Stati Uniti, il 42% è trattato con un IABP. ^(78,90) In netto contrasto, solo il 6% è stato trattato con un dispositivo Impella. ^(78,91) Negli ultimi anni, ci sono state prove crescenti dell'importanza dell'impianto precoce (cioè prima del PCI) di Impella nel migliorare la sopravvivenza nei pazienti con AMICS. ^(78,92) Le prestazioni di routine del cateterismo cardiaco destro e sinistro (per consentire il calcolo delle misurazioni, come la potenza cardiaca) è stato raccomandato per ottimizzare la gestione dei pazienti che ricevono Impella per AMICS. O'Neill et al hanno progettato uno studio (il *Detroit Cardiogenic Shock Initiative*) in cui entrambe queste pratiche sono state utilizzate di routine nei

pazienti con AMICS. ⁽⁹¹⁾ Tra luglio 2016 e aprile 2017, 41 pazienti con shock cardiogeno si sono presentati in quattro siti metropolitani di Detroit. La sopravvivenza all'espianto per l'intera coorte è stata dell'85%, un miglioramento significativo rispetto ai controlli storici istituzionali (85 vs. 51%; $p < 0,001$). Inoltre, la sopravvivenza alla dimissione è stata di un impressionante 76%. ^(78,59) Queste osservazioni incoraggianti hanno portato al lancio di un'iniziativa nazionale, multicentrica intitolata *National Cardiogenic Shock Initiative*. Questa iniziativa terrà traccia delle metriche associate a una migliore sopravvivenza in AMICS. Tra questi parametri sono inclusi: (1) utilizzo di Impella prima del PCI, (2) durata dello shock per tempo di supporto di Impella di 90 minuti, (3) raggiungimento di potenza cardiaca $> 0,6$ W dopo il completamento della terapia. Si spera che con un uso ottimale di Impella, in AMICS, si possano eventualmente raggiungere tassi di sopravvivenza dell'80%. ⁽⁷⁸⁾

7. CAPITOLO V: ECPella

L'aggiunta di Impella all'ossigenazione extracorporea della membrana venoarteriosa (VA-ECMO) ha suscitato ampio interesse in quanto potrebbe presagire risultati migliori nei pazienti con shock cardiogeno. Questo è stato costantemente riportato in studi retrospettivi abbinati a case report e metanalisi. Il *background* fisiopatologico si basa sulla mitigazione degli effetti collaterali correlati all'ECMO e sul beneficio additivo dello scarico miocardico. ⁽⁹³⁾

7.1. Definizione e funzionamento

Accessi di ECPella

Nei pazienti con shock cardiogeno con INTER-MACS profilo 1⁶, la cannula ECMO ed il catetere Impella vengono inseriti nella maggior parte dei casi attraverso le arterie femorali. Nei casi con grave malattia vascolare periferica, accesso femorale ostile a causa di infezione, dispositivi endovascolari permanenti o obesità, chirurgia

⁶ Shock cardiogeno grave, ipotensione pericolosa per la vita e refrattaria a inotropi IV (“*crash and burn*”)

post-cardiaca o prospettive di supporto lungo e necessità di fornire mobilità e deambulazione, sono utilizzabili l'approccio ascellare o l'aorta ascendente. ⁽¹⁰⁰⁾

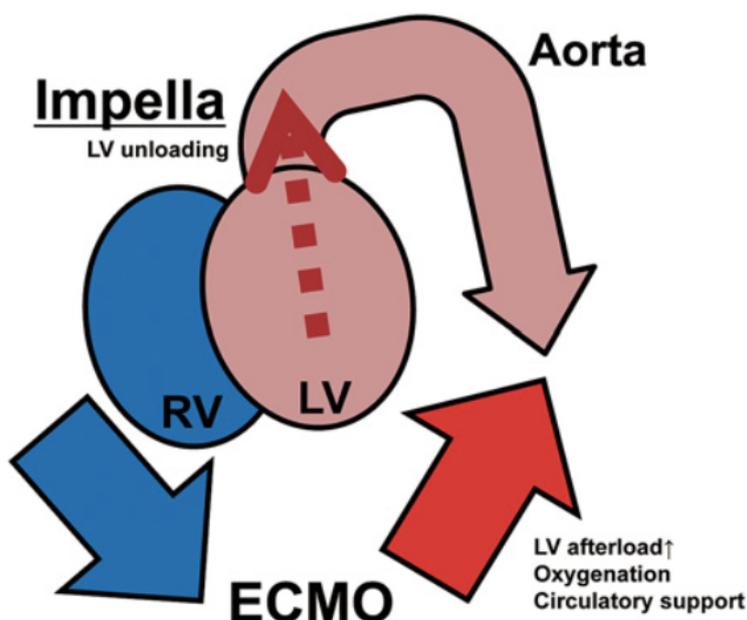


Figura 8 Schema del sistema ECPella

Schema del sistema ECMO e Impella (ECPella). L'ECMO rimuove il sangue deossigenato da una vena centrale (o VD) e restituisce il sangue ossigenato nell'aorta centrale, aumentando il postcarico del ventricolo sinistro e sopprimendo lo scarico del ventricolo sinistro. Impella viene inserita attraverso la valvola aortica per scaricare VS. ECMO indica l'ossigenazione extracorporea della membrana; VS Ventricolo sinistro, VD Ventricolo destro. ⁽¹⁰⁰⁾

Selezione del dispositivo, tempi e obiettivi

Il dispositivo Impella adeguato deve essere scelto in base alla quantità di supporto richiesta ^(116,117) e alla gravità della compromissione emodinamica. Le prestazioni di Impella devono essere impostate in modo da fornire uno scarico del VS sufficiente e un supporto emodinamico adeguato, evitando un'aspirazione eccessiva. Questo potrebbe essere particolarmente impegnativo durante le prime

ore di supporto. Infatti, il drenaggio venoso completo e la chiusura della valvola aortica portano a frequenti variazioni delle dimensioni del ventricolo sinistro in questo primo periodo di tempo. La necessità di scaricare il ventricolo sinistro durante il supporto VA-ECMO può essere riassunta in quattro scenari principali, ognuno dei quali ha caratteristiche e obiettivi specifici descritti nella tabella seguente (Tabella 8).⁽⁹³⁾

Tabella 8 Scenari clinici e configurazioni ECPella

Scenari clinici e configurazioni dettagliate di ECPella⁽⁹³⁾

	“Stone heart” dopo rianimazione polmonare extracorporea (eCPR)	Disfunzione miocardica acuta grave	Disfunzione miocardica cronica grave	Disfunzione miocardica post cardiotomia
Configurazione	VA ECMO periferico	VA ECMO periferico	VA ECMO periferico	VA ECMO centrale
Durata prevista	Giorni	Giorni	Giorni/settimane	2-15 giorni
Target	Distensione precoce del ventricolo sinistro	Distensione precoce del ventricolo sinistro	Distensione precoce e ritardata del ventricolo sinistro	Distensione precoce del ventricolo sinistro
Device	Impella 2.5	Impella 2.5	Impella 5.0, 5.5	Impella 2.5, 5.0, 5.5
Inserimento Impella	13-Fr o 14-Fr in arteria femorale	13-Fr o 14-Fr in arteria femorale	Inserimento cut- down chirurgico attraverso innesto di Dacron da 8-10 mm	13-Fr o 14-Fr o Inserimento cut-down chirurgico

			anastomizzato all'arteria ascellare	attraverso innesto di Dacron da 8-10 mm anastomizzato all'arteria ascellare o direttamente all'aorta
Goal	<i>Bridge to decision, de-escalation,</i> recupero miocardico	<i>De-escalation,</i> recupero miocardico	<i>Bridge to decision, bridge to trapianto, bridge to LVAD</i>	Recupero miocardico

Gestione di ECPella

Il flusso ECMO deve essere mantenuto a un livello sufficiente (o piuttosto aumentato se necessario) fino a quando l'insufficienza circolatoria sistemica e l'ipossia non migliorano con i seguenti target: (1) pressione arteriosa media target > 70 mmHg, (2) saturazione venosa mista di ossigeno (SvO2) > 60% (preferibilmente > 65%) e (3) una tendenza decrescente del livello di lattato sierico. La pressione arteriosa sistemica è prevalentemente determinata dal livello del flusso di supporto ECMO, il flusso ECMO dovrebbe essere aumentato se l'ipotensione persiste. Se il catetere per la rimozione del sangue (di solito situato nella vena centrale) è troppo piccolo o persiste l'ipovolemia, il solo aumento della velocità di rotazione provocherebbe emolisi e non aumenterebbe il flusso di supporto. Un supplemento di volume o una dimensione maggiore del catetere di rimozione è

altamente raccomandato per una situazione del genere. Nei casi di congestione polmonare avanzata e disturbi dell'ossigenazione polmonare, un sistema ECMO veno-artero-venoso, che rimuove il sangue da una vena centrale e restituisce il sangue ossigenato sia in una vena centrale che nell'aorta, è preferibile al sistema VA-ECMO per impedire che il sangue ipossico venga spinto nella radice aortica e nell'arteria coronaria attraverso l'Impella. ⁽¹⁰⁰⁾

Svezzamento del sistema ECMO

Il livello di supporto Impella (velocità di rotazione) viene avviato a P-2 (livello minimo), come sfiato del ventricolo sinistro. Quando la pressione media dell'arteria polmonare o la pressione di incuneamento dell'arteria polmonare rimangono elevate, si alza il livello di Impella P- o si regola lo stato del volume, se necessario, utilizzando diuretici per ottenere un'emodinamica ottimale. Dato il miglioramento della disfunzione d'organo e dell'ossigenazione, si tenta una riduzione del flusso di supporto ECMO oltre al livello di supporto incrementale di Impella (svezzamento ECMO). Quando il bilanciamento del flusso tra ECMO e Impella non è appropriato, si potrebbero verificare l'allarme di aspirazione di Impella, l'emolisi o l'aritmia ventricolare dovuta all'aspirazione del ventricolo sinistro. Il bilanciamento del flusso deve essere attentamente monitorato utilizzando l'ecocardiografia e i dati del catetere cardiaco destro. ⁽¹⁰⁰⁾ La sospensione dell'ECMO dovrebbe avvenire entro una settimana, al più tardi entro due settimane, poiché le comorbidità durante il supporto dell'ECMO a lungo termine, come infezioni, emorragie e ischemia degli arti, sono spesso fatali. Nei pazienti con Impella 2.5, in alcuni casi si verifica una diminuzione della pressione arteriosa e un aumento della pressione di incuneamento

dell'arteria polmonare durante lo svezzamento dall'ECMO. In questi casi, si dovrebbe prendere in considerazione l'aggiornamento di Impella o la somministrazione di inotropi per un ulteriore supporto del ventricolo sinistro. ⁽¹⁰⁰⁾

Valutazione della funzione del ventricolo destro

Quando si verifica un malfunzionamento del ventricolo destro, è spesso difficile ottenere un flusso di Impella incrementale e lo svezzamento dell'ECMO. L'escursione sistolica del piano anulare tricuspide e la variazione dell'area frazionaria del ventricolo destro nell'ecocardiografia sono utili indici per stimare la funzione del ventricolo destro. Da notare, spesso si incontrano pazienti con supporti ECPella in cui non è possibile visualizzare una vista apicale a quattro camere a causa di più dispositivi e posizione limitata. L'indice di pulsatilità dell'arteria polmonare ($PAPi = \text{pressione dell'arteria polmonare sistolica} - \text{pressione dell'arteria polmonare diastolica} / (\text{pressione atriale destra})$), è uno degli indici della funzione del ventricolo destro e potrebbe essere uno strumento utile. ⁽¹⁰⁰⁾ Quando PAPi è bassa (ad esempio, $< 0,9$), dovrebbe essere preso in considerazione un approccio aggiuntivo per gestire l'insufficienza ventricolare, inclusa la somministrazione di inotropi per ottenere lo svezzamento dell'ECMO. ⁽¹⁰⁰⁾ Il rapporto pressione venosa centrale/pressione di cuneo dell'arteria polmonare è un altro parametro con cui valutare la funzione del ventricolo destro, sebbene a volte sia difficile misurare alla cieca la pressione di cuneo dell'arteria polmonare in un ambiente di terapia intensiva.

Post-svezzamento da ECMO

Quando l'emodinamica di un paziente rimane relativamente stabile anche dopo la sospensione del supporto ECMO, lo svezzamento di Impella è la preoccupazione successiva. Se la stabilità emodinamica dipende completamente dal supporto Impella, le strategie successive sono l'aggiornamento del dispositivo da Impella 2.5/CP a Impella 5.0 o un “*bridge to*” a dispositivo di assistenza ventricolare sinistra durevole, tenendo in considerazione il *background* e le comorbidità del paziente.

(100)

Loop pressione-volume di ECPella

Per riassumere, gli effetti emodinamici di Impella in combinazione con VA-ECMO possono essere identificati come diretti o indiretti:

1. Diretto: il primo impatto diretto è la perdita dei periodi isovolumetrici, causata dal continuo pompaggio di sangue dal ventricolo sinistro all'aorta, indipendentemente dalla fase del ciclo cardiaco. La mancanza di questi componenti modifica il “pressure-volume loop” (PVL) dalla sua normale forma trapezoidale a una forma triangolare. Il ventricolo sinistro determina uno scarico progressivo, spostando il PVL verso sinistra. ⁽¹¹⁰⁾

2. Indiretto: tutti questi cambiamenti causano riduzioni di “pressure-volume area” (PVA) e il consumo di ossigeno del miocardio (MVO_2), migliorando l'ossigenazione del sangue, la pressione sistemica e la perfusione, portando a secondari benefici nella contrattilità ventricolare sinistra e SVR. (24) Inoltre,

Impella, come strategia di scarico in combinazione con VA-ECMO, ha effetti rilevanti sull'emodinamica polmonare e sistemica. ⁽¹¹¹⁾ In primo luogo, il flusso sanguigno totale aumenta e la pressione di cuneo dell'arteria polmonare diminuisce. In secondo luogo, l'aumento della capacità dell'arteria polmonare supera la riduzione della resistenza vascolare polmonare, aumentando la costante di tempo dell'arteria polmonare. L'aumento della capacità dell'arteria polmonare è particolarmente rilevante, essendo una misura del postcarico pulsatile del ventricolo destro. Pertanto, il risultato globale dovrebbe essere la riduzione del postcarico del ventricolo destro, l'aumento della gittata sistolica destra e la riduzione della pressione arteriosa di CO₂. È importante sottolineare che questo ridotto gradiente di pressione arteriosa di CO₂ e CO₂ di fine espirazione rimane anormale e indica anomalie residue di ventilazione-perfusione che, in combinazione con un aumento della produzione del ventricolo sinistro, potrebbero indurre il rilascio di sangue scarsamente ossigenato nella circolazione sistemica, come confermato dalla riduzione della saturazione di ossigeno dell'arteria radiale destra. Questo fenomeno potrebbe essere particolarmente evidente nella metà superiore del corpo e dipende o dalle anomalie residue dello scambio gassoso nei polmoni o dall'equilibrio anteretrogrado del flusso sanguigno, generato tra l'uscita del ventricolo sinistro e la cannula arteriosa extracorporea di supporto vitale e garantisce monitoraggio continuo, soprattutto nelle fasi iniziali fino alla risoluzione dell'edema polmonare e al miglioramento dello scambio gassoso. ⁽¹¹²⁾

7.2. Controindicazioni e complicanze

ECPella ha le stesse controindicazioni del supporto Impella isolato: trombo ventricolare sinistro, valvola aortica meccanica e rigurgito aortico significativo. In questi scenari, dovrebbero essere preferite altre strategie di sfiato. Ad esempio, IABP potrebbe essere l'approccio meno invasivo rispetto ad una cannula collegata al lato di drenaggio del circuito VA-ECMO, che potrebbe essere più complicato. Inoltre, l'arteriopatia significativa dovrebbe essere studiata sistematicamente al fine di quantificare il rischio di navigare attraverso un'aorta aterosclerotica. ⁽⁹³⁾

I principali difetti di ECPella sono le complicanze emorragiche, l'emolisi e le complicanze ischemiche. Recentemente, Schrage et al hanno mostrato tassi più elevati di sanguinamento grave (38,4% contro 17,9%) ed emolisi (33,6% contro 22,4%) nel supporto ECPella rispetto al solo VA-ECMO. Inoltre, vi è associazione tra l'uso di ECPella e di interventi a causa dell'ischemia correlata al sito di accesso. (nel 21,6% dei pazienti trattati con ECPella rispetto al 12,3% dei pazienti trattati con VA-ECMO) ⁽⁹³⁾. Laparotomie dovute alla sindrome compartimentale addominale sono state osservate nel 9,4% dei pazienti trattati con ECPella, rispetto al 3,7% dei pazienti trattati con VA-ECMO. Non sono state riscontrate differenze nell'ictus ischemico o nell'ischemia intestinale. Da un lato, la presenza di due dispositivi ed il relativo accesso arterioso può aumentare la probabilità di emorragie e complicanze ischemiche. ⁽⁹⁵⁾ D'altra parte, queste complicanze potrebbero essere spiegate dall'accesso vascolare relativamente ampio richiesto (12/14FR per Impella 2.5/CP). ⁽⁹⁶⁾ Inoltre, Impella porta ad un aumento dell'emolisi. ⁽⁹⁷⁾ Interessante

notare che Pappalardo et al hanno riscontrato un tasso più elevato di necessità di emofiltrazione veno-venosa continua nei pazienti supportati da ECPella rispetto a quelli con VA-ECMO in singolo. ⁽⁹⁸⁾ Ciò è stato confermato da Schrage et al in un ampio studio multicentrico. ⁽⁹⁹⁾ Ovviamente, il *bias* di sopravvivenza potrebbe, in una certa misura, spiegare una maggiore necessità di terapia sostitutiva renale. Infine, un altro aspetto critico e non trascurabile è rappresentato dal costo di questa configurazione combinata ⁽⁹³⁾, l'utilizzo di una doppia attrezzatura meccanica innalza i costi dei materiali e del personale dedicato.

Evidenze su ECPella

Dopo una serie di casi preliminari, ⁽¹¹³⁾ Pappalardo et al hanno mostrato che i pazienti supportati con la strategia ECPella non solo avevano esiti migliori, ma mostravano anche una tendenza verso una frazione di eiezione ventricolare sinistra più alta dopo lo svezzamento. Questa esperienza ha studiato n° 34 supporti ECPella: dopo la corrispondenza del punteggio di propensione, il gruppo ECPella ha presentato una mortalità intraospedaliera significativamente più bassa (47% vs 80%, $p < 0,001$) e un tasso più alto di successo nel *bridging* al recupero o all'ulteriore terapia (68% vs 28%, $p < 0,001$), rispetto ai pazienti con solo VA-ECMO. ⁽⁹⁸⁾ Patel et al hanno mostrato risultati simili con una mortalità a 30 giorni significativamente più bassa nella coorte ECPella (57 vs 78%; *hazard ratio* 0,51[0,28-0,94], *log rank* $p=0,02$); inoltre, il punteggio inotropo era maggiore nel gruppo VA-ECMO entro il secondo giorno (11 v 0; $p = 0,001$). Il *bridge to* recupero, sebbene non statisticamente significativo, era numericamente quasi doppio nella

coorte ECPella (40% vs 22%; $p = 0,18$); *bridge to* dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) era più prevalente anche nel gruppo ECPella (33 vs 13%; $p=0,60$). Non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini di emolisi, sanguinamento, insufficienza renale e ictus. ⁽¹¹⁴⁾ Ciò è stato ulteriormente corroborato dal lavoro di Truby et al, che ha mostrato che il recupero miocardico era maggiore nei pazienti senza distensione del ventricolo sinistro, rendendo necessario il *venting* ventricolare sinistro. ⁽¹¹⁵⁾ Hanno anche identificato la rianimazione cardiopolmonare extracorporea come lo scenario clinico con maggiore necessità di decompressione. È interessante notare che queste cifre erano indipendenti dal sito di incannulamento arterioso (femorale, centrale o ascellare) e sono state riportate in un gruppo di pazienti che hanno ricevuto un flusso ECMO medio di 3,6 L/min. ⁽¹¹⁵⁾ Infine, Schrage et al hanno recentemente riportato le prove più importanti sull'uso combinato di Impella e VA-ECMO. In questo studio di coorte internazionale e multicentrico, 255 pazienti abbinati per propensione supportati con ECPella sono stati confrontati con 255 pazienti supportati solo con VA-ECMO. Lo scarico ventricolare sinistro è stato associato a una mortalità inferiore nei pazienti con shock cardiogeno trattati con VA-ECMO, nonostante tassi di complicanze più elevati. ⁽⁹⁹⁾

7.3. Applicazioni

Molti pazienti vengono salvati dall'impianto di Impella in combinazione con VA-ECMO (ECPella) a seguito di complicanze legate alla distensione del ventricolo sinistro. Inoltre, i pazienti Impella passano all'ECMO perché la gravità dello shock è progredita, principalmente a causa di una concomitante insufficienza cardiaca destra o di una selezione inadeguata della pompa. ⁽⁹³⁾ I risultati dell'approccio ECPella sono estremamente interessanti, poiché il trattamento dello shock cardiogeno dovrebbe essere efficace entro un breve lasso di tempo dopo l'inizio del supporto circolatorio meccanico. Infatti, una significativa riduzione dei lattati ⁽¹⁰¹⁾ e del punteggio inotropico ⁽¹⁰²⁾ dovrebbe essere un traguardo importante entro le 24 ore. Impella fornisce un flusso aggiuntivo all'ECMO e supera la limitazione delle prestazioni dell'ECMO determinata dalle dimensioni della cannula. In base alle dimensioni della cannula solitamente selezionata per l'incannulamento femoro-femorale (21-29 Fr venosa 15-19 Fr arteriosa), la pompa VA-ECMO non fornirebbe più di 5 L/min di flusso. Una pompa BT associata fornisce un flusso aggiuntivo che deve essere visto in una doppia prospettiva. Da un lato, Impella è un flusso "rianimatorio" e, dall'altro, il dispositivo consente uno svezzamento più agevole dal supporto circolatorio meccanico. ⁽¹⁰³⁾ Inoltre, l'approccio ECPella garantisce la possibilità di una minore durata del supporto extracorporeo associato a più effetti collaterali in ciascun paziente. ⁽¹⁰⁴⁾

L'approccio ECPella garantisce la possibilità di una minore durata del supporto extracorporeo associato a più effetti collaterali in ciascun paziente. Se si presume

che il trattamento medico sia l'obiettivo per la gestione dell'insufficienza cardiaca dopo l'insufficienza acuta, la pompa nel ventricolo sinistro potrebbe evitare l'uso di inotropi durante lo svezzamento e potrebbe facilitare la titolazione di ACE inibitori e beta-bloccanti a livelli progressivi più bassi del supporto Impella. ⁽⁹³⁾

Venting del ventricolo sinistro

Il sovraccarico del ventricolo sinistro causato da VA-ECMO periferico è una preoccupazione cruciale per il recupero del ventricolo stesso. L'effetto dannoso del flusso retrogrado nell'aorta potrebbe portare a dilatazione del ventricolo sinistro, aumento della pressione atriale sinistra e edema polmonare. Inoltre, mette a rischio il recupero ventricolare, in particolare in presenza di insufficienza miocardica indotta da ischemia. In caso di sovraccarico estremo e grave disfunzione del ventricolo sinistro, la valvola aortica può rimanere chiusa, anche durante la sistole, causando stasi ematica nel ventricolo sinistro e aumentando il rischio di formazione di trombi. ⁽¹⁰⁷⁾

Tecniche di *venting*

Quando lo sfiato farmacologico del ventricolo sinistro, attraverso la modulazione della contrattilità ventricolare sinistra e delle resistenze vascolari sistemiche, è insufficiente, si dovrebbero utilizzare strategie meccaniche per decomprimere il ventricolo sinistro. Il primo passo considerato di solito era la contropulsazione della pompa a palloncino intra-aortica (IABP), che scarica il ventricolo sinistro mediante la riduzione del postcarico. ⁽¹⁰⁸⁾ Tuttavia, sono necessari approcci più sofisticati per superare un sovraccarico ventricolare significativo. Questi includono tecniche

chirurgiche o tecniche percutanee. Un documento di revisione ha mostrato un maggiore utilizzo delle tecniche percutanee, confermando la crescente attenzione agli approcci non invasivi. ⁽¹⁰⁹⁾ L'approccio percutaneo potrebbe consistere nel posizionare una cannula di sfianto nell'arteria polmonare o nel lato sinistro attraverso l'approccio transaortico o transettale. Inoltre, diversi dispositivi di assistenza percutanea, come Impella o Tandem Heart, possono essere utili per evitare o ridurre il sovraccarico del ventricolo sinistro. ⁽¹⁰⁷⁾ Le sedi di scarico più comuni sono l'atrio sinistro (31%), seguito dall'aorta/IABP (27%) e transaortica (27%). ⁽¹⁰⁷⁾ Di fatto, la tecnica ottimale e la popolazione di pazienti target che trarranno effettivamente beneficio dalle procedure di ventilazione sono ancora allo studio.

Svezzamento

I pazienti trattati con ECPella devono essere supportati fino a quando l'emodinamica non è stabile con la risoluzione dello shock. Il processo di de-escalation dovrebbe iniziare rimuovendo prima gli inotropi. ⁽¹⁰⁵⁾ Successivamente, dovrebbe essere perseguita la riduzione di VA-ECMO. L'attenzione dovrebbe essere sul ventricolo destro, poiché è la principale limitazione per la riduzione dell'escalation dal supporto biventricolare a quello univentricolare. Se l'insufficienza biventricolare è predominante, nonostante il successo dell'ottimizzazione emodinamica, è giustificata la valutazione per il trapianto cardiaco o il supporto biventricolare; se fosse richiesto solo il supporto del ventricolo sinistro, si dovrebbe perseguire la de-escalation verso un approccio ascellare per un tentativo prolungato di recupero cardiaco. ⁽¹⁰⁵⁾ L'approccio ascellare prevede l'uso di Impella 5.0 e/o 5.5 indipendentemente dalla funzione residua del

ventricolo sinistro, alla luce dei suoi strumenti dedicati per la chirurgia ascellare che consentono deambulazione, migliore emocompatibilità e una maggiore durata della pompa. ⁽¹⁰⁵⁾ Questa strategia *bridge-to-bridge* si è dimostrata molto efficace nel migliorare i risultati nei pazienti che richiedono un LVAD duraturo, poiché è associata a complicanze inferiori rispetto alla transizione diretta da VA-ECMO a LVAD. In effetti, dal punto di vista emodinamico, questo è un "test LVAD" che sfida il ventricolo destro ed evita impianti inutili. ⁽¹⁰⁶⁾

8. CAPITOLO VI: Lo studio

Nel biennio 2021-2022 sono stati osservati una totalità di quattro pazienti di sesso maschile di età compresa tra i 41 e 76 anni, ricoverati presso la terapia intensiva cardiovascolare. I criteri di inclusione hanno compreso: (1) grave stato di shock cardiogeno, (2) scadente frazione di eiezione del ventricolo sinistro, (3) non responsività alla terapia farmacologica inotropica, (4) supporto con assistenza meccanica al circolo (ECPella). I criteri di esclusione hanno, invece, compreso i pazienti con diagnosi di shock cardiogeno gestiti con: (1) solo ECMO, (2) solo Impella, (3) utilizzo combinato di ECMO e IABP.

8.1. Presentazione dei casi

Caso 1 – Sposizionamento di Impella con *down grade* a IABP

Tabella 9 Dati anagrafici ed antropometrici caso 1

Dati anagrafici ed antropometrici caso 1:

Sesso	Età	Peso kg	Altezza cm	BMI
M	76 anni	90	180	25 kg/m ²

BMI Indice di massa corporea.

Tabella 10 Dati clinici caso 1

Dati clinici caso 1:

Diagnosi	Fattori di rischio	Giunto da altra struttura	Giorni di ricovero in TI	Stato di coscienza in ammissione	Bridge to
Shock cardiogeno post sindrome coronarica acuta	CAD nota Ipertensione Arteriosa Dislipidemia Ex fumatore	No	10	Sedazione	<i>Recovery</i>

CAD Malattia arteriosa coronarica.

Tabella 11 Valori, monitoraggio e dispositivi meccanici caso 1

Valori, monitoraggio e dispositivi di assistenza meccanica caso 1:

Frazione di eiezione VS	Diuresi	CRRT	Farmaci	Monitoraggio invasivo	ECPella
35%	Presente i primi 8 gg di ricovero poi anurico	Dal giorno 10 di ricovero	Adrenalina, noradrenalina, cordarone, nitroprussiato di sodio, dopamina	Catetere Swan-Ganz dal giorno 8 di ricovero	VA ECMO <i>all days</i> Impella CP fino al giorno 7 di ricovero

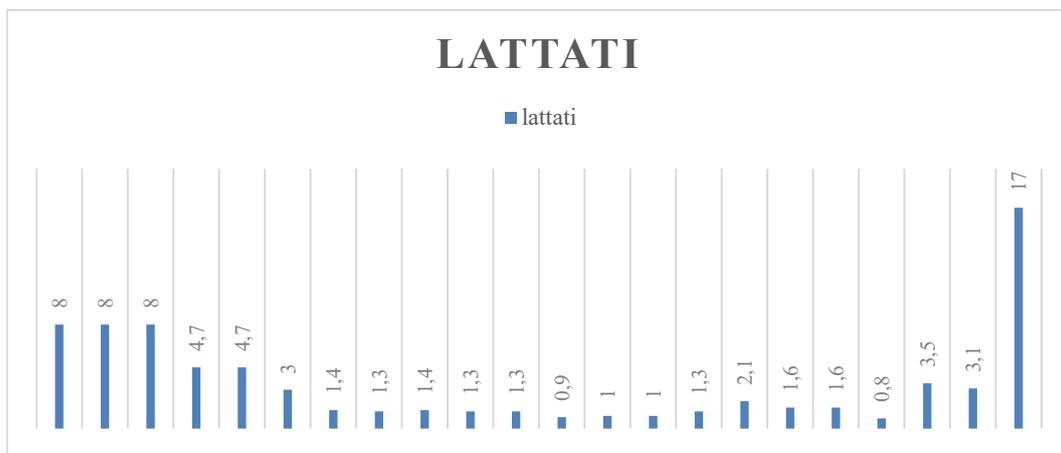
VS Ventricolo sinistro CRRT Terapia sostitutiva renale continua.

Sono stati utilizzati, dalla prima giornata di ricovero, i seguenti sistemi di assistenza meccanica: ECMO con accessi femorali destri, mantenuto ad una portata di 4-6 lt/min; Impella CP con accesso femorale destro, mantenuto a P5, P7, P2 in base all'andamento emodinamico, fino a spostamento accidentale. In settima giornata alla luce dei dati emodinamici, della funzione contrattile residua dei ventricoli sinistro e destro e dell'impossibilità al riposizionamento, il dispositivo Impella è stato rimosso, con mantenimento di assistenza ECMO e *down grade* a IABP. Considerata la situazione di anuria nonostante la terapia farmacologica, in decima giornata, è stata iniziata la terapia sostitutiva renale continua. Il monitoraggio invasivo tramite catetere arterioso polmonare di Swan-Ganz ha avuto

inizio dall'ottava giornata di ricovero, in concomitanza con l'esclusione dell'Impella.

Grafico 1 Valori lattati caso 1

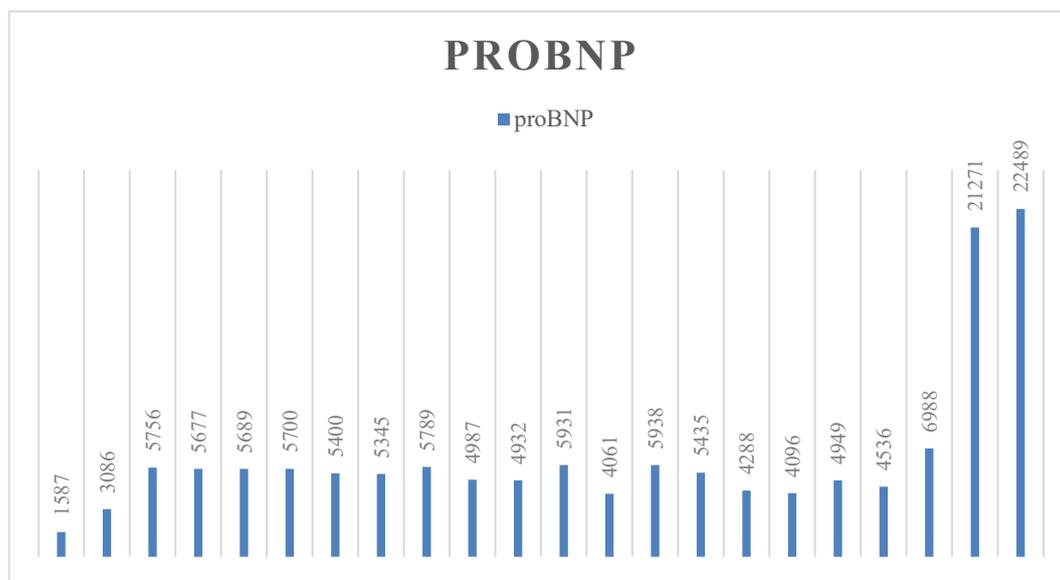
Valori sierici dei lattati in mmol/L caso 1:



Come si può notare nel grafico 1, i valori sierici di lattati aumentano nelle fasi critiche di malattia e raggiungono un *plateau* nella fase centrale. Infatti, nella prima e nell'ultima fase di ricovero il paziente presenta un grave quadro di scompenso cardiaco.

Grafico 2 Valori NT-proBNP caso 1

Valori sierici NT-proBNP in ng/dl caso 1:



Nel grafico 2 si possono notare i due *spikes* di NT-proBNP che confermano la presenza di scompenso cardiaco e sono correlati alla gravità della patologia.

A seguito dello spostamento del presidio è stata necessaria la rimozione in settima giornata ed eseguito un *down grade* a IABP, per impossibilità al riposizionamento dell'Impella, il peggioramento nelle 48 ore successive ha portato ad *exitus* del paziente in decima giornata.

Interessante è il confronto tra i controlli ecocardiografici cardiaci del periodo di degenza, per evidenziare lo spostamento di Impella. I valori sono riportati in tabella 12:

Tabella 12 Confronto esami ecocardiografici caso 1

Confronto esami ecocardiografici cardiaci caso 1:

	VS	FE	Impella	VD
Controllo 1	Lievemente dilatato DTD 62 mm, VTD 140 ml Acinesia segmenti basali pareti posteriore, inferiore e setto interventricolare Insufficienza mitralica moderata	20-22%	A 4 cm in sede interventricolare senza interferenze con l'apparato mitralico e parete posteriore del VS	VD non dilatato (diametro basale 32 mm), moderatamente ipocinetico TAPSE 10 mm, onda s' 6 cm/s
Controllo 2	Come sopra	20%	Catetere in VS con verosimile incarcerationamento della <i>pigtail</i> nelle trabecole	Come sopra

VS Ventricolo sinistro, VD Ventricolo destro, FE Frazione di eiezione, TAPSE Tricuspid annular plane systolic excursion (normale > 15 mm)

DTD Diametro diastolico VTD Volume telediastolico.

Caso 2 – Complicanza di Impella con emolisi

Tabella 13 Dati anagrafici ed antropometrici caso 2

Dati anagrafici ed antropometrici caso 2:

Sesso	Età	Peso kg	Altezza cm	BMI
M	47 anni	77	182	21,15 kg/m ²

Tabella 14 Dati clinici caso 2

Dati clinici caso 2:

Diagnosi	Fattori di rischio	Giunto da altra struttura	Giorni di ricovero in TI	Stato di coscienza in ammissione	<i>Bridge to</i>
Scompenso cardiaco in cardiomiopatia dilatativa	Fumatore, pregresso TIA, <i>potus</i>	Sì	17	Vigile, orientato, collaborante	Trapianto

Tabella 15 Valori, monitoraggio e dispositivi meccanici caso 2

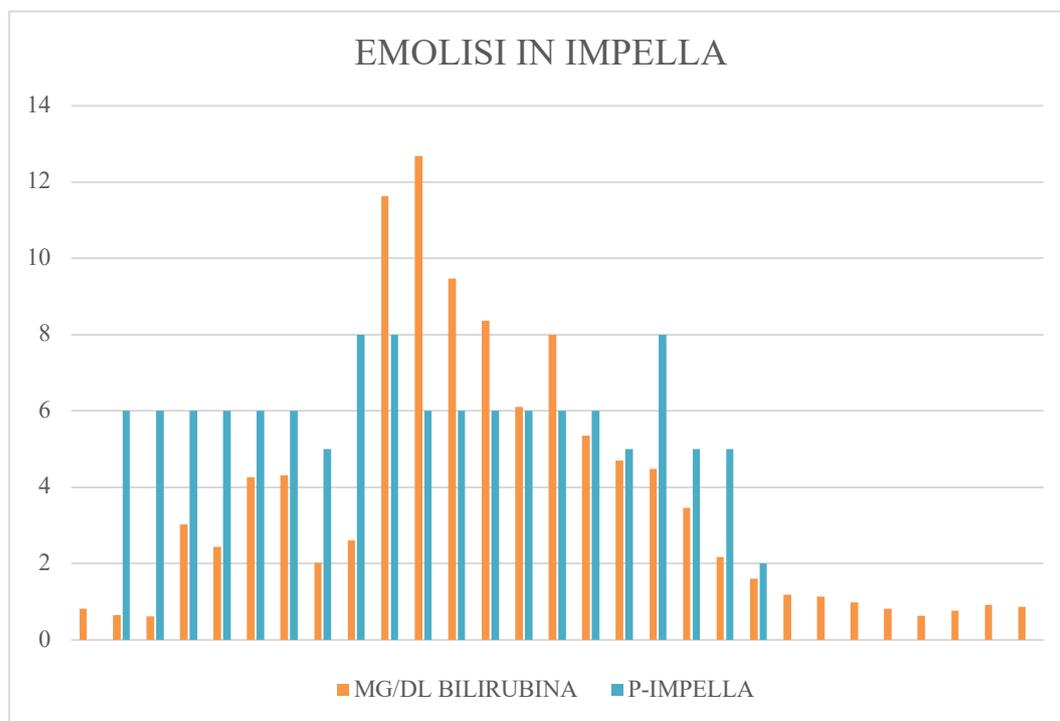
Valori, monitoraggio e dispositivi di assistenza meccanica caso 2:

Frazione di eiezione VS	Diuresi	CRRT	Farmaci	Monitoraggio invasivo	ECPella
20%	Anurico dal giorno 4 di ricovero	Dal giorno 4 di ricovero	Adrenalina, noradrenalina, cordarone, nitroprussiato di sodio, dobutamina	/	VA ECMO dal giorno 3 di ricovero Impella CP dal giorno 2 al giorno 5 di ricovero

In seconda giornata è stato posizionato il *device* Impella CP tramite arteria femorale destra, rimosso poi in quinta giornata per rilevamento e peggioramento di un quadro emolitico; come si nota nel grafico 3 i valori di bilirubina totale (mg/dl) aumentano quasi in moto lineare all'aumentare della P di Impella, partendo da un valore di 0,82 mg/dl in prima giornata, arrivando ad uno *spike* di 12,68 mg/dl quando Impella viene posizionato a P8; nonostante la terapia sostitutiva renale continua.

Grafico 3 Emolisi in Impella

Aumento dei valori di bilirubina sierica all'aumentare della P di Impella caso 2:

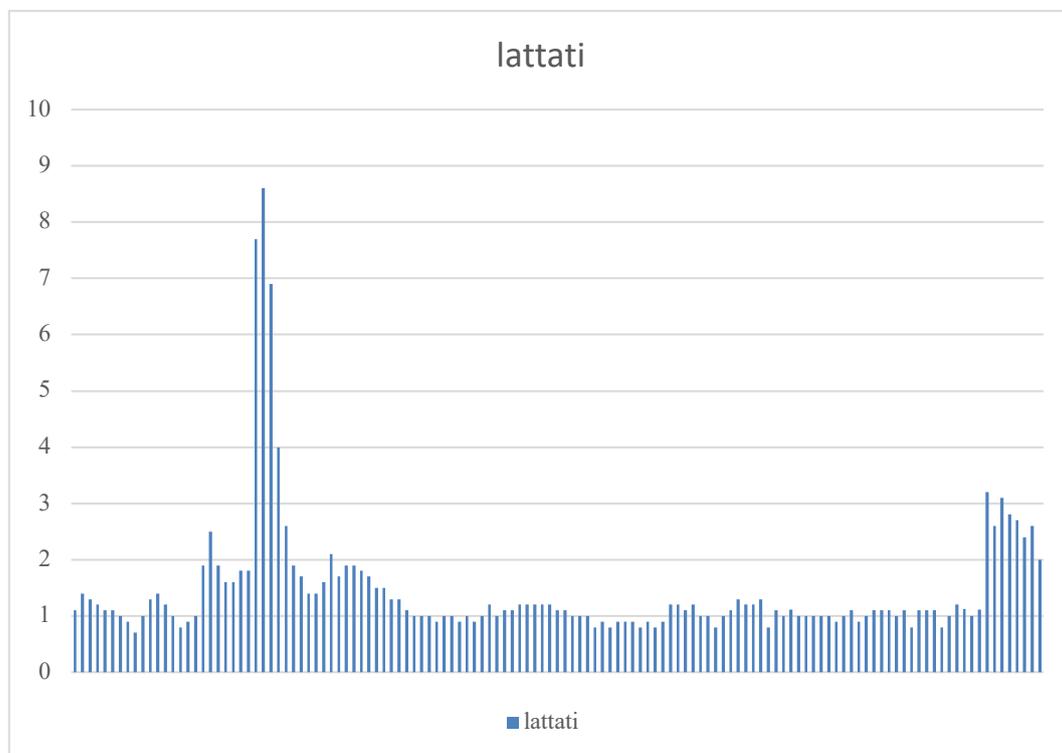


L'emolisi è una possibile complicanza sia di ECMO che di Impella, per questo è importante monitorare i valori di bilirubina sierica. In terza giornata è stato eseguito l'impianto percutaneo di VA ECMO con accesso venoso femorale destro ed arterioso femorale sinistro, mantenuto ad una portata di 4 – 5 l/min. Impella è stato mantenuto a P6, P5, P8 e P2 in base all'andamento emodinamico del paziente fino alla quinta giornata, una volta rimosso c'è stato un proseguo dell'assistenza al circolo con ECMO in aggiunta al posizionamento di cannula per via chirurgica (*venting* ventricolare sinistro). A seguito della ripresa della soddisfacente

contrattilità del VD, c'è stata la conversione in assistenza sinistra L-VAD⁷ (*venting* ventricolare sinistro combinato ad ECMO). Vista la situazione di anuria nonostante la terapia farmacologica in atto, in quarta giornata, è stata iniziata la terapia sostitutiva renale continua.

Grafico 4 Valori lattati caso 2

Valori sierici dei lattati in mmol/L caso 2:

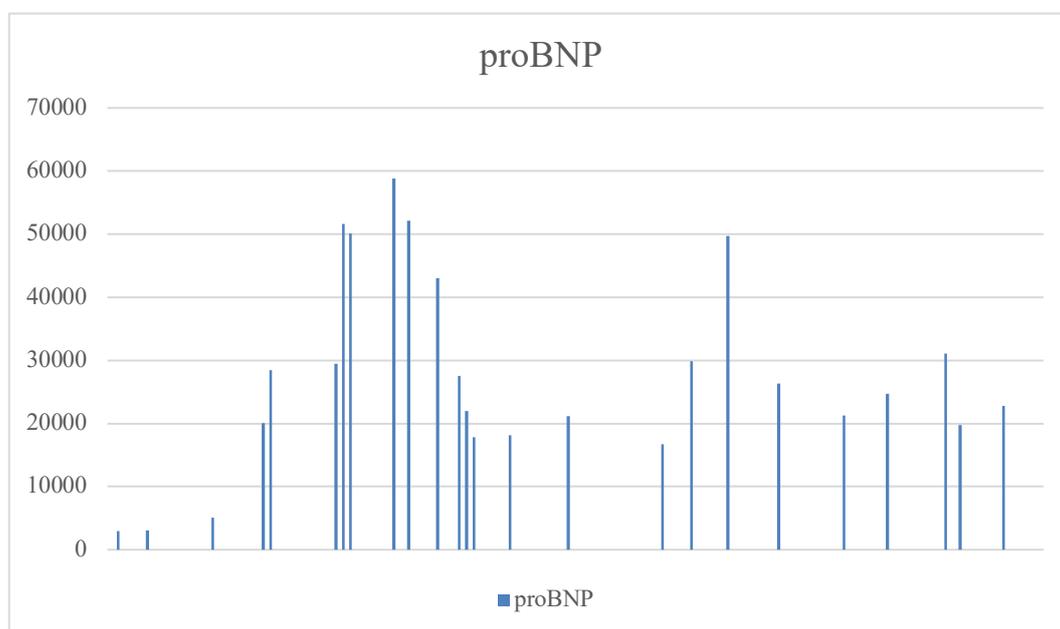


⁷ L-VAD *Left ventricular assist device*

Come nel caso 1, dal grafico 4 si può notare l'andamento dei lattati in base alla gravità del quadro clinico del paziente, sempre notando lo *spike* iniziale, di fase acuta.

Grafico 5 Valori NT-proBNP caso 2

Valori sierici NT-proBNP in ng/dl caso 2:



Nel grafico 5 si può notare un andamento altalenante di NT-proBNP, verosimilmente indica la presenza di uno scompenso cardiaco cronico riesacerbato dalla patologia acuta in atto. In sedicesima giornata dopo il peggioramento del quadro clinico si nota alla TC encefalo una vasta emorragia intracerebrale parietale sinistra, endoventricolare e a carico del tronco encefalico, il peggioramento porta ad uno stato di morte cerebrale del paziente in diciassettesima giornata, segue poi un periodo di osservazione e successivamente l'espianto d'organo (fegato).

In tabella 16 vengono riportati i valori dei controlli ecocardiografici cardiaci per avere un confronto tra i giorni di degenza, si evince un peggioramento delle condizioni del VS, il corretto posizionamento di Impella e lo stazionamento delle condizioni del VD.

Tabella 16 Confronto esami ecocardiografici caso 2

Confronto degli esami ecocardiografici cardiaci caso 2:

	VS	FE	Impella	VD
Controllo 1	Severissima dilatazione del VS DTD 82 mm, VTD > 500 ml	30%	<i>Pigtail</i> a livello dei muscoli papillari e <i>inlet</i> a circa 4 cm dal piano valvolare aortico	VD normale in dimensioni e contrattilità TAPSE 18 mm
Controllo 2	VS dilatato DTD 102 mm, VTD 700 ml	13%	Catetere in VS con verosimile incarcerationo della <i>pigtail</i> nelle trabecole	VD normocinetico, non dilatato TAPSE 18 mm

VS Ventricolo sinistro, VD Ventricolo destro, FE Frazione di eiezione, TAPSE Tricuspid annular plane systolic excursion (normale > 15 mm)

VTD Volume telediastolico DTD Diametro diastolico.

Caso 3 – Dimissione con *bridge to trapianto*

Tabella 17 Dati anagrafici ed antropometrici caso 3

Dati anagrafici ed antropometrici caso 3:

Sesso	Età	Kg	Altezza	BMI
M	41 anni	64	165	19,3 kg/m ²

Tabella 18 Dati clinici caso 3

Dati clinici caso 3:

Diagnosi	Fattori di rischio	Giunto da altra struttura	Giorni di ricovero in TI	Stato di coscienza in ammissione	<i>Bridge to</i>
Shock cardiogeno post miocardite acuta fulminante	/	Sì	15	Vigile, orientato, collaborante	Trapianto

Tabella 19 Valori, monitoraggio e dispositivi meccanici caso 3

Valori, monitoraggio e dispositivi di assistenza meccanica caso 3:

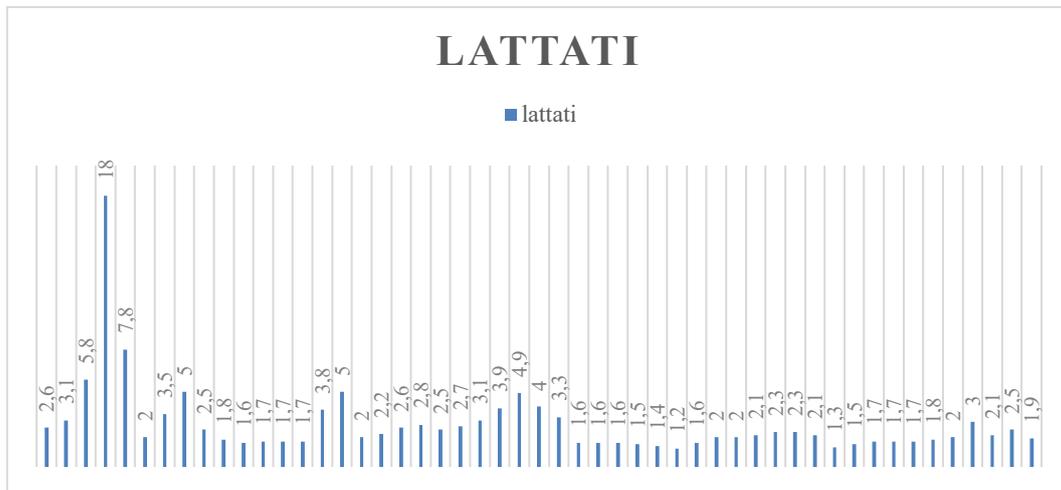
Frazione di eiezione VS	Diuresi	CRRT	Farmaci	Monitoraggio invasivo	ECPella
10%	Presente e valida	/	Adrenalina, noradrenalina, dobutamina, sodio nitroprussiato, cordarone	Catetere Swan-Ganz dal giorno 6 di ricovero	VA ECMO <i>all days</i> Impella CP dal giorno 6 di ricovero (precedente IABP dalla prima giornata sostituito da Impella)

In sesta giornata è stato posizionato il *device* Impella, andando a sostituire l'IABP posizionato in prima giornata, tramite arteria femorale destra. Il supporto ECMO viene posizionato in prima giornata con accesso femoro-femorale e mantenuto per tutto il periodo della degenza; il paziente, infatti, è stato poi trasferito in altro centro di riferimento e sottoposto a trapianto cardiaco, con entrambi i supporti meccanici al circolo presenti anche durante il trasporto. In sesta giornata è stato inserito il

catetere di Swan Ganz in giugolare, sotto guida fluoroscopica, per il monitoraggio invasivo continuo.

Grafico 6 Valori lattati caso 3

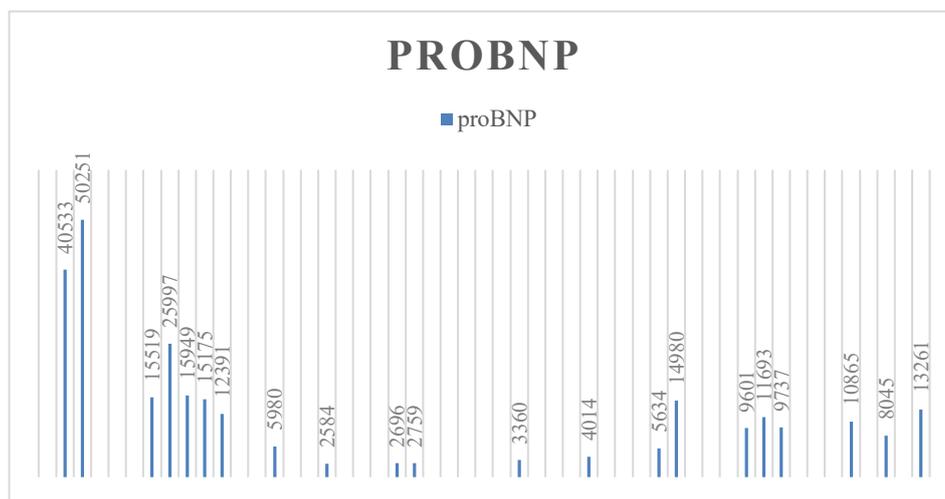
Valori sierici dei lattati in mmol/L caso 3:



L'andamento dei lattati, in grafico 6, è indice di buona risposta al supporto meccanico, si manifesta solo uno *spike* di 18 mmol/L nelle prime giornate, per poi scendere fino a valori *under cut-off*.

Grafico 7 Valori NT-proBNP caso 3

Valori sierici NT-proBNP in ng/dl caso 3:



L'andamento del NT-proBNP, nel grafico 7, è incoraggiante, in quanto mostra una veloce discesa dei valori sierici, indice di miglioramento dello scompenso cardiaco e del quadro clinico del paziente.

Tabella 20 Confronto esami ecocardiografici caso 3

Confronto degli esami ecocardiografici cardiaci caso 3:

	VS	FE	Impella	VD
Controllo 1	VS non dilatato Ipocinesi diffusa Insufficienza mitralica moderata da <i>tethering</i> dei lembi	28-30%	/	VD non dilatato e lievemente ipocinetico TAPSE 9 mm
Controllo 2	Come sopra	13%	Apice dell'Impella visualizzato a livello della valvola aortica: riposizione VS	VD basale 45 mm TAPSE 13 mm

VS Ventricolo sinistro, VD Ventricolo destro, FE Frazione di eiezione, TAPSE Tricuspid annular plane systolic excursion (normale > 15 mm).

Caso 4 – Svezzamento con dimissione

Tabella 21 Dati anagrafici ed antropometrici caso 4

Dati anagrafici ed antropometrici caso 4:

Sesso	Età	Peso kg	Altezza cm	BMI
M	49 anni	68	170	23,5 kg/m ²

Tabella 22 Dati clinici caso 4

Dati clinici caso 4:

Diagnosi	Fattori di rischio	Giunto da altra struttura	Giorni di ricovero in TI	Stato di coscienza in ammissione	<i>Bridge to</i>
Shock cardiogeno in infarto anteriore STEMI	CAD cronica Familiarità CAD Fumatore	No	24	Analgo - sedazione	<i>Recovery</i>

STEMI Sopraslivellamento del tratto ST.

Tabella 23 Valori, monitoraggio e dispositivi meccanici caso 4

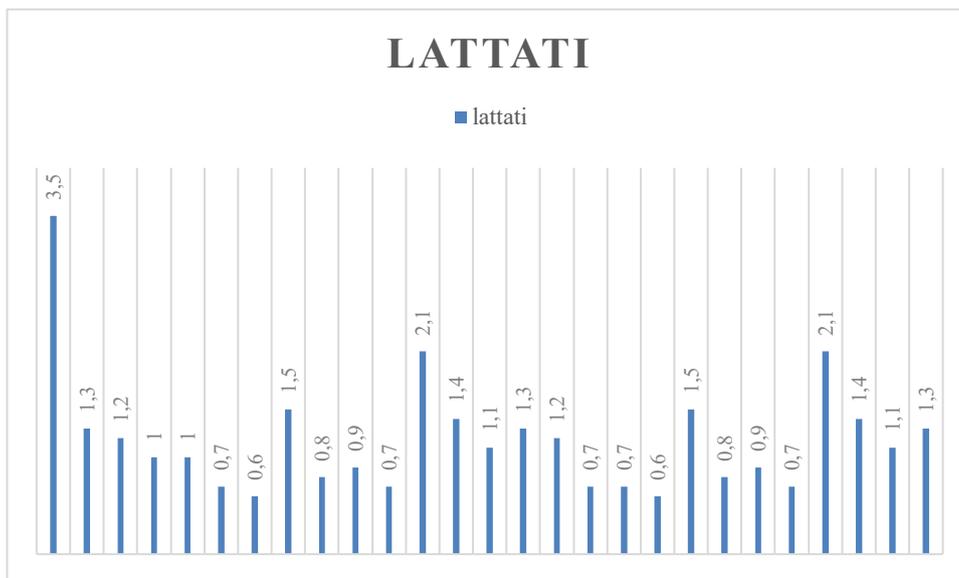
Valori, monitoraggio e dispositivi di assistenza meccanica caso 4:

Frazione di eiezione VS	Diuresi	CRRT	Farmaci	Monitoraggio	ECPella
15%	Presente e valida	/	Sodio nitroprussiato, cordarone, dobutamina, lidocaina, levosimendan, dopamina	Catetere Swan-Ganz dal giorno 1 fino al 14 di ricovero	ECMO VA Dal giorno 1 al giorno 11 di ricovero Impella CP dal giorno 1 al giorno 8 di ricovero

In prima giornata sono stati posizionati i supporti combinati ECMO e Impella, tramite arteria femorale destra, rispettivamente rimossi in undicesima e ottava giornata di degenza. In prima giornata è stato anche inserito il catetere di Swan Ganz, in giugulare, per il monitoraggio invasivo continuo poi rimosso in quattordicesima giornata per conseguente svezzamento.

Grafico 8 Valori lattati caso 4

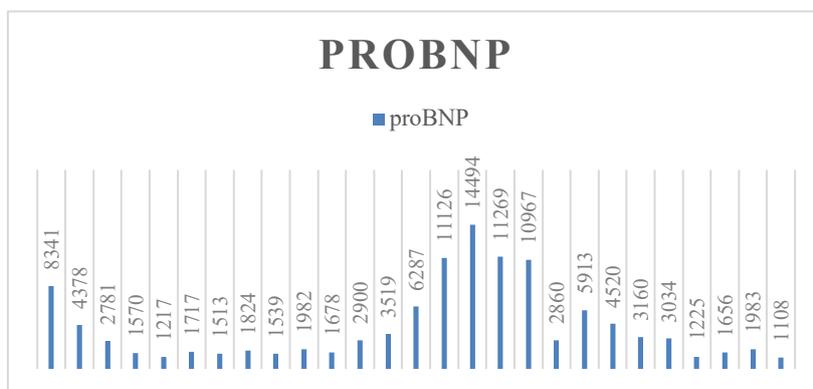
Valori sierici dei lattati in mmol/L caso 4:



Dal grafico 8 si può notare un andamento costante dei lattati nel periodo di degenza, indice di buona risposta al trattamento di supporto meccanico.

Grafico 9 Valori NT-proBNP caso 4

Valori sierici NT-proBNP in ng/dl caso 4:



L'andamento del NT-proBNP, come si nota nel grafico 9, ha un rialzo dei livelli sierici intorno alla metà del periodo di degenza, quando è stato rimosso il supporto ECMO; si ipotizza quindi un rialzo di natura adattogena.

Tabella 24 Confronto esami ecocardiografici caso 4

Confronto degli esami ecocardiografici cardiaci caso 4:

	VS	FE	Impella	VD
Controllo 1	Severa disfunzione VS VS marcatamente dilatato	10%	Normoposizionato con <i>device</i> intra VS a 3,7-4 cm	Discreta contrattilità VD TAPSE 18 mm
Controllo 2	Come sopra	25%	/	
Controllo	VS lievemente dilatato DTD 54 mm	35-40%	/	VD non dilatato e normocontrattile TAPSE 21 mm

VS Ventricolo sinistro, VD Ventricolo destro, FE Frazione di eiezione, TAPSE Tricuspid annular plane systolic excursion (normale > 15 mm)

VTD Volume telediastolico DTD Diametro diastolico.

Dal quadro ecocardiografico si nota un netto miglioramento a favore del VS e del VD, tenendo in considerazione frazione di eiezione e TAPSE.

8.1.1. Risultati

La durata del trattamento con il dispositivo Impella dipende dalle condizioni cliniche del paziente, dagli impedimenti al posizionamento e dal precedente trattamento con IABP. Nei casi trattati la durata media del supporto con Impella è stata di 6,75 giorni, con una mediana di 12 giorni.

Il dispositivo ECMO, come assistenza alla circolazione, ha solitamente una durata maggiore di Impella. Questo per le minori controindicazioni, l'*outcome* desiderato e la gestione meno complessa del dispositivo. Nei casi trattati la durata media del supporto con ECMO è stata di 12,5 giorni, con una mediana di 7,5 giorni.

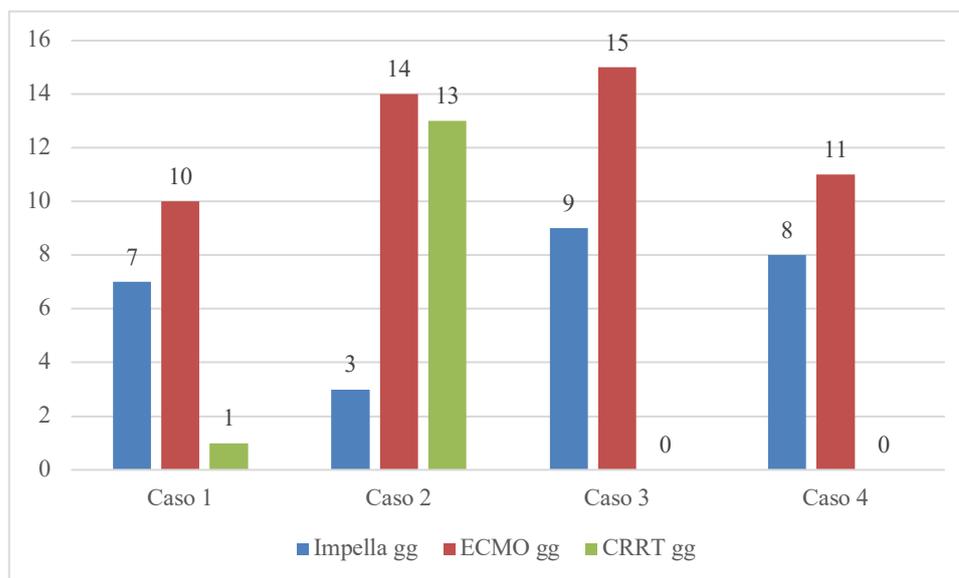
La percentuale di trattamento con CRRT è stata del 50% dei pazienti, in quanto solo due di essi presentavano insufficienza renale tale da avere terapia sostitutiva renale continua. Interessante è il fatto che i pazienti che hanno necessitato di CRRT sono stati i pazienti con *outcome* peggiore, questo evidenzia che più è esteso il danno multiorgano meno è buona la prognosi del paziente, nonostante il supporto meccanico al circolo. Nei casi trattati la durata media del supporto con CRRT è stata di 7 giorni, con una mediana di 7 giorni.

Nel grafico 10 possiamo notare come sia eterogenea la durata dei supporti meccanici nei pazienti osservati.

Nonostante il supporto meccanico la mortalità, come riportato in letteratura, si conferma alta; nei casi trattati si è osservata una mortalità del 50%.

Grafico 10 Impella, ECMO e CRRT

Durata Impella, ECMO e CRRT nei casi osservati:



8.1.2. Conclusioni

I dispositivi discussi e studiati in questo elaborato sono sistemi integrati che permettono sia *up* che *down grade*, in base alle condizioni cliniche e laboratoristiche del paziente e al *bridge to* in previsione.

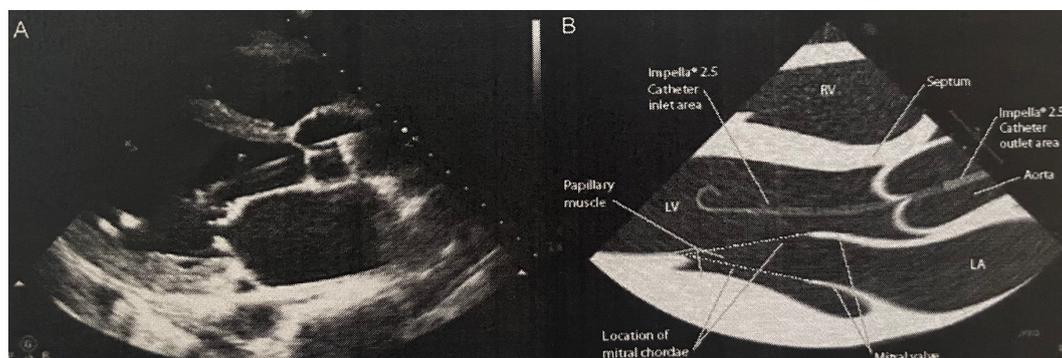
Le complicanze osservate nei casi oggetto sono state legate allo spostamento del dispositivo Impella e ad emolisi massiva. Complicanze comunque note, soprattutto lo spostamento, e da mettere in considerazione ogni qual volta si decida di usare la combinazione dei *device* nella formulazione ECPella. Inoltre, è importante ricordare che i pazienti con shock cardiogeno sono di difficile gestione

e l'*outcome* è quasi sempre verso un peggioramento del quadro clinico. Se assenti complicanze si può notare l'ottima *performance* della combinazione dei dispositivi ECMO e Impella, in quanto nei pazienti assenti da complicanze sono stati raggiunti i traguardi di *bridge to* prefissati, con un *bridge to recovery* ed un *bridge to* trapianto.

Il posizionamento del monitoraggio invasivo tramite catetere di Swan Ganz risulta molto importante, come ci indica la letteratura, soprattutto in fase di svezzamento. Nel caso 2 non è stato possibile posizionare il catetere per interferenza con cannula venosa ECMO, questo per tempistiche di trattamento, in quanto il paziente necessitava di urgente supporto meccanico tramite ECMO, che è stato posizionato prima dell'eventuale cateterizzazione.

Estremamente importante per lo svezzamento, per la valutazione del decorso clinico e per il corretto posizionamento di Impella, è il monitoraggio seriato ecocardiografico trans-toracico e trans-esofageo, nel quale si confrontano funzionalità cardiaca, performance VD e VS e frazione di eiezione, oltre che la posizione del dispositivo Impella. Si può vedere un corretto posizionamento di Impella nella figura 9.

Figura 9 Ecocardiografia con dettaglio Impella



Ecocardiografia con dettaglio del posizionamento del dispositivo Impella, ben posizionato, si nota la *pigtail* libera in ventricolo e l'*outing* ben posizionato in aorta ascendente. ⁽¹⁾

Gli effetti benefici dell'uso combinato dei dispositivi di assistenza al circolo ECMO ed Impella vengono evidenziati, ad esempio nei casi 2 e 3, da: (1) un buon livello di *venting* ventricolare, dimostrato dalle ecocardiografie seriate, con valori come TAPSE e FE; (2) il mancato utilizzo di CRRT e quindi la buona perfusione periferica; (3) l'andamento degli esami laboratoristici, soprattutto i valori dei lattati e del NT-proBNP sierici.

Estremamente importante e significativo fattore legato alla prognosi è il lavoro d'*equipe* tra cardiologi, cardiocirurghi, intensivisti e perfusionisti.

Indice grafici

Grafico 1 Valori lattati caso 1	92
Grafico 2 Valori NT-proBNP caso 1	93
Grafico 3 Emolisi in Impella	97
Grafico 4 Valori lattati caso 2	98
Grafico 5 Valori NT-proBNP caso 2	99
Grafico 6 Valori lattati caso 3	103
Grafico 7 Valori NT-proBNP caso 3	104
Grafico 8 Valori lattati caso 4	108
Grafico 9 Valori NT-proBNP caso 4	108
Grafico 10 Impella, ECMO e CRRT	111

Indice iconografico

Figura 1 Dispositivi di supporto emodinamico	6
Figura 2 VA-ECMO	30
Figura 3 Incannulamento VA ECMO	43
Figura 4 Bypass artero-femorale	56
Figura 5 Sindrome di Arlecchino	60
Figura 6 Impella	66
Figura 7 Dettagli Impella	67
Figura 8 Schema del sistema ECPella.....	75
Figura 9 Ecocardiografia con dettaglio Impella	113

Indice tabelle

Tabella 1 Caratteristiche shock cardiogeno.....	8
Tabella 2 Inotropi e vasoattivi sistemici.....	19
Tabella 3 Vasoattivi nel circuito polmonare	21
Tabella 4 Evidenze supporto meccanico	25
Tabella 5 Strategie di supporto meccanico.....	32
Tabella 6 Caratteristiche VA ECMO	41
Tabella 7 Monitoraggio pazienti VA ECMO	45
Tabella 8 Scenari clinici e configurazioni ECPella.....	76
Tabella 9 Dati anagrafici ed antropometrici caso 1	89
Tabella 10 Dati clinici caso 1	90
Tabella 11 Valori, monitoraggio e dispositivi meccanici caso 1	91
Tabella 12 Confronto esami ecocardiografici caso 1	94
Tabella 13 Dati anagrafici ed antropometrici caso 2.....	95
Tabella 14 Dati clinici caso 2	95
Tabella 15 Valori, monitoraggio e dispositivi meccanici caso 2	96
Tabella 16 Confronto esami ecocardiografici caso 2	100
Tabella 17 Dati anagrafici ed antropometrici caso 3.....	101
Tabella 18 Dati clinici caso 3	101
Tabella 19 Valori, monitoraggio e dispositivi meccanici caso 3	102
Tabella 20 Confronto esami ecocardiografici caso 3	105
Tabella 21 Dati anagrafici ed antropometrici caso 4.....	106
Tabella 22 Dati clinici caso 4.....	106
Tabella 23 Valori, monitoraggio e dispositivi meccanici caso 4	107
Tabella 24 Confronto esami ecocardiografici caso 4	109

Bibliografia

1. Francesco Burzotta, Giulio Russo, Eloisa Basile, Cristina Aurigemma, Antonio Maria Leone, Giampaolo Niccoli, Italo Porto, Piergiorgio Bruno, Massimo Massetti, Filippo Crea, Carlo Trani. Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma. Come orientarsi tra contropulsatore, Impella e ossigenazione a membrana extracorporea. *G Ital Cardiol* 2018;19(6 Suppl 1):5S-13S
2. ECPella: Concept, Physiology and Clinical Applications. P. Meani, MD, R. Lorusso, MD, PhD, F. Pappalardo, MD. Department of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia and Intensive Care Unit (ICU), Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milan, Italy ECLS Centrum, Cardio-Thoracic Surgery Department, Heart & Vascular Centre, Maastricht University Medical Centre, Maastricht (MUMC), P. Debyelaan 25, 6229 HX, Maastricht, The Netherlands Department of Anaesthesia and Intensive Care, IRCCS ISMETT, UPMC Italy, Palermo, Italy
3. Kern MJ, Aguirre F, Bach R, Donohue T, Siegel R, Segal J. Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:500-11
4. Burzotta F, Russo G, Previ L, Bruno P, Aurigemma C, Trani C. Impella: pumps overview and access site management. *Minerva Cardioangiol* 2018 Apr 20. doi: 10.23736/S0026-4725.18.04703-5 [Epub ahead of print]

5. Keebler ME, Haddad EV, Choi CW, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock. *JACC Heart Fail* 2018;6:503-16
6. Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232–e268
7. Harjola V-P, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmaki T, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva-Cardoso J, Carubelli V, Di Somma S, Tolppanen H, Zeymer U, Thiele H, Nieminen MS, Mebazaa A; for the CardShock study investigators and the GREAT network. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock: clinical picture and outcome of cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:501–509
8. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–634
9. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intraaortic

balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367:1287–1296

10. Bellumkonda L, Gul B, Masri SC. Evolving concepts in diagnosis and management of cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2018;122:1104–1110

11. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, Jain D, Gotsis W, Ahmed A, Frishman WH, Fonarow GC. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000590. DOI: 10.1161/JAHA.113.000590

12. De Luca L, Olivari Z, Farina A, Gonzini L, Lucci D, Di Chiara A, Casella G, Chiarella F, Boccanelli A, Di Pasquale G, De Servi S, Bovenzi FM, Gulizia MM, Savonitto S. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: management changes in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1124–1132

13. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJS, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BAJM, Tijssen JGP, Henriques JPS. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:278–287

14. Mahmoud AN, Elgendy IY, Mojadidi MK, Wayangankar SA, Bavry AA, Anderson RD, Jneid H, Pepine CJ. Prevalence, causes, and predictors of 30-day

readmissions following hospitalization with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: findings from the 2013–2014 National Readmissions Database. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008235. DOI: 10.1161/JAHA.117.008235

15. Cardiogenic Shock Cyrus Vahdatpour, MD; David Collins, MD; Sheldon Goldberg, MD, FACC DOI: 10.1161/JAHA.119.011991

16. Bauer T, Zeymer U, Hochadel M, Mollmann H, Weidinger F, Zahn R, Nef HM, Hamm CW, Marco J, Gitt AK. Use and outcomes of multivessel percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the EHS-PCI Registry). *Am J Cardiol.* 2012;109:941–946

17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–2200

18. LeeJM, RheeT-M, HahnJ Y, KimHK, ParkJ, HwangD, ChoiKH, KimJ, ParkTK, Yang JH, Song YB, Choi J-H, Choi S-H, Koo B-K, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon H-C, Kim JH, Kim H-S, Jeong MH; KAMIR Investigators. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with ST-

segment elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:844–856

19. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 2003;107:2998–3002

20. Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, Wegener N-A, Schlitt A, Heinroth KM, Dietz S, Buerke U, Kellner P, Loppnow H, Fiedler MG, Thiery J, Werdan K, Buerke M. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:375–384

21. De Asua I, Rosenberg A. On the right side of the heart: medical and mechanical support of the failing right ventricle. *J Intensive Care Soc.* 2017;18:113–120

22. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, Kern M, Garratt KN, Goldstein JA, Dimas V, Tu T; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Heart Failure Society of America (HFSA), Society of Thoracic Surgeons (STS), American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/ STS clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care: endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:e7–e26

23. McCallister BD, Christian TF, Gersh BJ, Gibbons RJ. Prognosis of myocardial infarctions involving more than 40% of the left ventricle after acute reperfusion therapy. *Circulation*. 1993;88:1470–1475
24. Menon V, White H, LeJemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1071–1076
25. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, Hochman JS; SHOCK Investigators. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med*. 2005;165:1643–1650
26. Van Diepen S, Vavalle JP, Newby LK, Clare R, Pieper KS, Ezekowitz JA, Hochman JS, Mahaffey KW, Armstrong PW, Granger CB. The systemic inflammatory response syndrome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2013;41:2080–2087
27. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139–e228

- 28.** Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute coronary syndrome. *J Intensive Care Med.* 2015;30:186–200
- 29.** Javanainen T, Tolppanen H, Lassus J, Nieminen MS, Sionis A, Spinar J, Silva-Cardoso J, Greve Lindholm M, Banaszewski M, Harjola V-P, Jurkko R. Predictive value of the baseline electrocardiogram ST-segment pattern in cardiogenic shock: results from the CardShock Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23:e12561
- 30.** Levis JT. ECG diagnosis: hyperacute T waves. *Perm J.* 2015;19:79
- 31.** Behuria S, Yu JC, Sidhu R, Fisher P, Misra D, Schweitzer P (PAVOL), Kanei Y. Emergency room evaluation of patients with cardiac complaints and new left bundle branch block: the utility of the Sgarbossa and modified Sgarbossa criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1270
- 32.** Moon JCC, Perez De Arenaza D, Elkington AG, Taneja AK, John AS, Wang D, Janardhanan R, Senior R, Lahiri A, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:554–560
- 33.** Levis JT. ECG diagnosis: isolated posterior wall myocardial infarction. *Perm J.* 2015;19:e143–e144
- 34.** Gorenek B, Blomstrom Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, Kirchhof P, Kuck K-H, Kudaiberdieva G, Lin T, Raviele A, Santini M, Tilz RR, Valgimigli M, Vos MA, Vrints C, Zeymer U; Document

Reviewers, Lip GYH, Potpara T, Fauchier L, Sticherling C, Roffi M, Widimsky P, Mehilli J, Lettino M, Schiele F, Sinnaeve P, Boriani G, Lane D, Savelieva I. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014;16:1655–1673

35. Gupta S, Vaidya SR, Arora S, Bahekar A, Devarapally SR. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:348–358

36. Shah NR, Bieniarz MC, Basra SS, Paisley RD, Loyalka P, Gregoric ID, Mann DL, Kar B. Serum biomarkers in severe refractory cardiogenic shock. *JACC Heart Fail*. 2013;1:200–206

37. Lemm H, Prondzinsky R, Geppert A, Russ M, Huber K, Werdan K, Buerke M. BNP and NT-proBNP in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the IABP Shock trial. *Crit Care*. 2010;14: P146

38. Attana P, Lazzeri C, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF, Valente S. Strong-ion gap approach in patients with cardiogenic shock following ST-elevation myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2013;15:58–62

39. Valente S, Lazzeri C, Vecchio S, Giglioli C, Margheri M, Bernardo P, Comeglio M, Chiochini S, Gensini GF. Predictors of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Int J Cardiol*. 2007;114:176–182

40. Jung C, Lauten A, Ferrari M. Microcirculation in cardiogenic shock: from scientific bystander to therapy target. *Crit Care*. 2010;14:193

41. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care*. 2010;14:R169
42. Gordon AC, Wang N, Walley KR, Ashby D, Russell JA. The cardiopulmonary effects of vasopressin compared with norepinephrine in septic shock. *Chest*. 2012;142:593–605
43. Lauridsen MD, Gammelager H, Schmidt M, Rasmussen TB, Shaw RE, Bøtker HE, Sørensen HT, Christiansen CF. Acute kidney injury treated with renal replacement therapy and 5-year mortality after myocardial infarction-related cardiogenic shock: a nationwide population-based cohort study. *Crit Care*. 2015;19:452
44. Adler C, Reuter H, Seck C, Hellmich M, Zobel C. Fluid therapy and acute kidney injury in cardiogenic shock after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:194–199
45. Section 2: AKI definition. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089595/>. Accessed May 29, 2018
46. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2663–2674
47. Kutty RS, Jones N, Moorjani N. Mechanical complications of acute myocardial infarction. *Cardiol Clin*. 2013;31:519–531

- 48.** Menon V, Webb JG, Hillis LD, Sleeper LA, Abboud R, Dzavik V, Slater JN, Forman R, Monrad ES, Talley JD, Hochman JS. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1110–1116
- 49.** Stretch R, Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. National trends in the utilization of short-term mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1407– 1415
- 50.** Stretch R, Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. National trends in the utilization of short-term mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1407– 1415
- 51.** Jung C, Lauten A, Roediger C, Fritzenwanger M, Schumm J, Figulla HR, Ferrari M. In vivo evaluation of tissue microflow under combined therapy with extracorporeal life support and intra-aortic balloon counterpulsation. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:833–835
- 52.** Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2663–2674
- 53.** Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA.* 1996;276:889–897
- 54.** Samuels LE, Kaufman MS, Thomas MP, Holmes EC, Brockman SK, Wechsler AS. Pharmacological criteria for ventricular assist device insertion following

postcardiotomy shock: experience with the Abiomed BVS system. *J Card Surg.* 1999;14:288–293

55. Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, Dixon SR, Moses JW, Maini BS, Khandelwal AK, Ohman EM, O'Neill WW. Effect of early initiation of mechanical circulatory support on survival in cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2017;119:845–851

56. Werdan K, Gielen S, Ebel H, Hochman JS. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2014;35:156–167

57. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G; SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:340–348

58. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavik V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation.* 2012;126:1717–1727

59. Basir MB, Schreiber T, Dixon S, Alaswad K, Patel K, Almany S, Khandelwal A, Hanson I, George A, Ashbrook M, Blank N, Abdelsalam M, Sareen N, Timmis SBH, O'Neill Md WW. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute

myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the Detroit cardiogenic shock initiative. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91:454–461

60. Khan MH, Corbett BJ, Hollenberg SM. Mechanical circulatory support in acute cardiogenic shock. *F1000Prime Rep.* 2014;6:91

61. L. C. Napp¹ · C. Kühn² · J. Bauersachs ¹ Cardiac Arrest Center, Acute and Advanced Heart Failure Unit, Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany ² Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, Hannover, Germany. *Herz* 2017 · 42:27–44 DOI 10.1007/s00059-016-4523-4 Published online: 26 January 2017

62. Napp LC, Kuhn C, Hoeper MM et al (2016) Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol* 105:283–296

63. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ et al (1972) Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 286:629–634

64. Rupprecht L, Lunz D, Philipp A et al (2015) Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart Lung Vessel* 7:320–326

65. Arlt M, Philipp A, Voelkel S et al (2011) Out-of-hospital extracorporeal life support for cardiac arrest-A case report. *Resuscitation* 82:1243–1245

- 66.** Lebreton G, Pozzi M, Luyt CE et al (2011) Out of hospital extra-corporeal life support implantation during refractory cardiac arrest in a half-marathon runner. *Resuscitation* 82:1239–1242
- 67.** Lebreton G, Sanchez B, Hennequin JL et al (2012) The French airbridge for circulatory support in the Carribean. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15:420–425
- 68.** Abrams D, Agerstrand CL, Biscotti M et al (2015) Extracorporeal membrane oxygenation in the management of diffuse alveolar hemorrhage. *ASAIO J* 61:216–218
- 69.** Pappalardo F, Regazzoli D, Mangieri A et al (2016) Hemodynamic and echocardiographic effects of aortic regurgitation on femoro-femoral veno- arterial ECMO. *Int J Cardiol* 202:760–762
- 70.** Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M et al (2014) Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg* 97:610–616
- 71.** Hoepfer MM, Tudorache I, Kuhn C et al (2014) Ex- tracorporeal membrane oxygenation watershed. *Circulation* 130:864–865
- 72.** NappLC, BrehmM, KuhnCetal (2015) Heartagainst veno-arterial ECMO: competition visualized. *Int J Cardiol* 187:164–165

73. Choi JH, Kim SW, Kim YU et al (2014) Application of veno-arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation in differential hypoxia. *Multidiscip Respir Med* 9:55
74. Chung M, Shiloh AL, Carlese A (2014) Monitoring of the adult patient on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *ScientificWorldJournal* 2014:393258
75. Napp LC, Bauersachs J (2016) Triple cannulation ECMO. In: Firstenberg M (ed) *ECMO: InTech Open*
76. Burkhoff D, Naidu SS (2012) The science behind percutaneous hemodynamic support: a review and comparison of support strategies. *Catheter Cardiovasc Interv* 80:816–829
77. Schmidt M, Burrell A, Roberts L et al (2015) Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial- ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 36:2246–2256
78. The Impella Device: Historical Background, Clinical Applications and Future Directions James J. Glazier, MD¹ Amir Kaki, MD ¹Department of Cardiology, Wayne State University/Detroit Medical Center, Heart Hospital, Detroit, Michigan *Int J Angiol* 2019;28:118–123
79. Burkhoff D, Moscucci M, Henriques JPS. Percutaneous circulatory support: intra-aortic balloon counterpulsation, Impella, Tandem- Heart, and extracorporeal bypass. In: Moscucci M, ed. *Grossman & Baim's Cardiac Catheterization*,

Angiography, and Intervention. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:601–625

80. Burzotta F, Trani C, Doshi SN, et al. Impella ventricular support in clinical practice: Collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol* 2015;201:684–691

81. Lotun K, Shetty R, Patel M, Arain SA. Percutaneous left axillary artery approach for Impella 2.5 liter circulatory support for patients with severe aortoiliac arterial disease undergoing high-risk percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol* 2012;25(02):210–213

82. O’Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, et al. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol* 2014;27(01):1–11

83. Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, et al. Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2017;12(01):55

84. Glazier JJ, Kaki A. Improving survival in cardiogenic shock: is Impella the answer? *Am J Med* 2018;131(10):e403–e404

85. Lemaire A, Anderson MB, Lee LY, et al. The Impella device for acute mechanical circulatory support in patients in cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2014;97(01):133–138

- 86.** Ouweneel DM, Engstrom AE, Sjauw KD, et al. Experience from a randomized controlled trial with Impella 2.5 versus IABP in STEMI patients with cardiogenic pre-shock. Lessons learned from the IMPRESS in STEMI trial. *Int J Cardiol* 2016; 202:894–896
- 87.** Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1584–1588
- 88.** Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(03):278–287
- 89.** Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30(17):2102–2108
- 90.** Sandhu A, McCoy LA, Negi SI, et al; Insights from the National Cardiovascular Data Registry. Use of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2015;132(13):1243–1251
- 91.** O’Neill WW, Grines C, Schreiber T, et al. Analysis of outcomes for 15,259 U.S. patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella device. *Am Heart J* 2018;202:33–38

- 92.** Flaherty MP, Khan AR, O'Neill WW. Early initiation of Impella in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock improves survival: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10(17):1805–1806
- 93.** P. Meani, MD^{1,*},y, R. Lorusso, MD, Phdy, F. Pappalardo, MDz; Review Article ECPella: Concept, Physiology and Clinical Applications; 2021.01.056
- 94.** Griffith BP, Anderson MB, Samuels LE, Pae WE Jr., Naka Y, Frazier OH. The RECOVER I: a multicenter prospective study of Impella 5.0/LD for postcardiotomy circulatory support. *J Thorac Cardio- vasc Surg* 2013;145(02):548–554
- 95.** Sorrentino S, Nguyen P, Salerno N, et al. Standard versus ultrasound-guided cannulation of the femoral artery in patients undergoing invasive procedures: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2020;9:677
- 96.** Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2019;139:1249–58
- 97.** Esposito ML, Morine KJ, Annamalai SK, et al. Increased plasma-free hemoglobin levels identify hemolysis in patients with cardiogenic shock and a trans valvular micro-axial flow pump. *Artif Organs* 2019;43:125–31
- 98.** Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al. Concomitant implantation of Impella on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017;19:404–12
- 99.** Schrage B, Becher PM, Bernhardt A, et al. Left ventricular unloading is associated with lower mortality in patients with cardiogenic shock treated with

venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: Results from an international, multicenter cohort study. *Circulation* 2020;142:2095–106

100. Makiko Nakamura,¹ MD and Teruhiko Imamura,¹ MD *Int Heart J* 2020; Practical Management of ECPella. 61: 1094-1096

101. Gjesdal G, Braun OÖ, Smith JG, et al. Blood lactate is a predictor of short-term mortality in patients with myocardial infarction complicated by heart failure but without cardiogenic shock. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:8

102. Na SJ, Chung CR, Cho YH, Jeon K, et al. Vasoactive inotropic score as a predictor of mortality in adult patients with cardiogenic shock: Medical therapy versus ECMO. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72:40–7

103. Fried JA, Masoumi A, Takeda K, et al. How I approach weaning from venoarterial ECMO. *Crit Care* 2020;24:307

104. Staudacher DL, Bode C, Wengenmayer T. Duration of extracorporeal membrane oxygenation is a poor predictor of hospital survival. *J Crit Care* 2016;32:207–8

105. Tarabichi S, Ikegami H, Russo MJ, et al. The role of the axillary Impella 5.0 device on patients with acute cardiogenic shock. *J Cardiothorac Surg* 2020;15:218

106. Bansal A, Bhama JK, Patel H, et al. Bridge-to-decision LVAD support using the Impella 5.0 via a right subclavian artery approach. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(Suppl):S281

- 107.** Meani P, Gelsomino S, Natour E, et al. Modalities and effects of left ventricle unloading on extracorporeal life support: A review of the current literature. *Eur J Heart Fail* 2017;19(Suppl 2):84–91
- 108.** Petroni T, Harrois A, Amour J, et al. Intra-aortic balloon pump effects on macrocirculation and microcirculation in cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 2014;42:2075–82
- 109.** Desai SR, Hwang NC. Strategies for left ventricular decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation - A narrative review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;34:208–18
- 110.** Donker DW, Brodie D, Henriques JPS, et al. Left ventricular unloading during veno-arterial ECMO: A simulation study. *ASAIO J* 2019;65:11–20
- 111.** Lim HS. The effect of Impella CP on cardiopulmonary physiology during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *Artif Organs* 2017;41:1109–12
- 112.** Braunwald E. 50th anniversary historical article. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1365–8
- 113.** Vlasselaers D, Desmet M, Desmet L, et al. Ventricular unloading with a miniature axial flow pump in combination with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2006;32:329–33

- 114.** Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, et al. Simultaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and percutaneous left ventricular decompression therapy with impella is associated with improved outcomes in refractory cardiogenic shock. *ASAIO J* 2019;65:21–8
- 115.** Truby LK, Takeda K, Mauro C, et al. Incidence and implications of left ventricular distention during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *ASAIO J* 2017;63:257–65
- 116.** Engstrom AE, Granfeldt H, Seybold-Epting W, et al. Mechanical circulatory support with the Impella 5.0 device for postcardiotomy cardiogenic shock: A three-center experience. *Minerva Cardioangiol* 2013;61:539–46
- 117.** Suradi H, Breall JA. Successful use of the Impella device in giant cell myocarditis as a bridge to permanent left ventricular mechanical support. *Tex Heart Inst J* 2011;38:437–40
- 118.** Cecilia Agostini, Miroslava Stolcova, Pasquale Bernardo, Francesco Cappelli, Andrea Sori, Alessio Mattesini, Francesco Meucci, Carlotta Sorini Dini, Giovanni Cianchi, Adriano Peris, Carlo Di Mario, Serafina Valente. “Tips and tricks” sulla gestione del supporto extracorporeo alle funzioni vitali in unità di terapia intensiva cardiologica. *G Ital Cardiol* 2018;19(6 Suppl 1):14S-22S

Ringraziamenti

Per la stesura di questo elaborato ho consultato varie cartelle cliniche e frequentato per mesi il reparto di terapia intensiva cardiovascolare. Tralasciando il dovuto distacco necessario per svolgere il proprio lavoro, oltre all'imperturbabilità dei numeri e del linguaggio specialistico, sono state coinvolte vite di uomini e donne. A loro ed alle persone loro vicine e amate va il mio primo pensiero.

Ringrazio il Prof. Giuseppe Buscaglia, grande Medico e grande Uomo, esempio di professionalità ed umanità, per avermi dato la possibilità di realizzare questo elaborato e per essere sempre presente. Ringrazio il Prof. Lorenzo Ball per la disponibilità dimostratami.

In questi anni ho avuto la possibilità di incontrare grandi Medici, ma soprattutto molti pazienti, che mi hanno insegnato cosa voglia dire ascoltare, curare ed essere presenti.

Alla mia Mamma, al mio Papà, a Gingio che mi hanno permesso di studiare, stando al mio fianco sempre; a mio marito Alberto, che ha sopportato e supportato ogni mia scelta ed ogni mio giorno, dandomi sempre la forza ed i giusti consigli, devo anche a lui le mie scelte migliori; alla mia Nonna, oggi sarebbe fiera di me; ai miei fratelli; a Cinzia; ai miei zii ed i miei cugini, con molto affetto; allo zio Giuseppe; a Federica, vicina anche se lontana; a Sonia, Lorella e Gigi, sempre vicini al cuore; a Sara, compagna di studi, di avventure, di vita e stimata collega; a Francesca, collega e compagna di avventure nel nostro reparto tesi; ad Elisa e Giorgia, grandi

amiche e colleghe; ad Alessio, amico e collega insostituibile; a Bruna e Damiano per il supporto datomi; a Paola, ottimo medico, il mio mentore, il mio inizio, grazie a lei è nata la mia passione per l'emergenza; a Lucia, Francesca e Barbara, le infermiere migliori; ai Dott. Tommasi Matteo, Dott. Tommasi Aurelio, Dott. Ziggiotto Giorgio, grazie per le grandi possibilità ed esperienze, passate e future; alla Prof.sa Emanuela Marcenaro, con tanto affetto e stima; a Benedetta; ad Elia; a Mariasilvia; a Ilaria; a Nicola; ad Anna; a Monica; a Silvia. a Vittorio e Valentina e tutti i ragazzi dell'accademia; a Mariarosa, Franco e Serena; a Dodo, grazie per avermi sempre spronata; ai miei adorati animaletti, sempre presenti nelle infinite ore di studio. A me stessa, per averci sempre creduto.