“OSSIGENAZIONE EXTRACORPOREA A MEMBRANA (ECMO) NEL PAZIENTE PEDIATRICO E NEONATALE”

Introduzione

L'ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) è una tecnica di supporto cardiopolmonare che si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca e/o respiratoria acuta grave potenzialmente reversibile ma refrattaria al trattamento medico e farmacologico convenzionale massimale.

L'ECMO è, quindi, un intervento non terapeutico, ma di supporto che mantiene il cuore e/o i polmoni a riposo permettendo così il loro recupero funzionale.

Lo sviluppo dell'ECMO per il supporto della funzione cardiopolmonare è un'evoluzione della tecnologia del bypass cardiopolmonare usato in cardiochirurgia.[1 2]

Usata inizialmente solo come trattamento dell'insufficienza respiratoria reversibile del neonato o del bambino, negli ultimi anni è stata proposta e usata come terapia avanzata in corso di insufficienza cardiaca acuta non sensibile ai protocolli terapeutici tradizionali.[3]

Dalla metà degli anni '90 ad oggi vi è stato un notevole calo del numero di casi di ECMO respiratorio, grazie all'introduzione di nuove metodiche di terapia intensiva ventilatoria (alte frequenze, oscillatoria, Ossido Nitrico, somministrazione di surfactante) e un notevole aumento dell'utilizzo dell'ECMO cardiaco.

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

Fisiopatologia del circolo in epoca neonatale

In epoca neonatale, a causa dell'immaturità dei vari organi ed apparati, l'ECMO è gravato da una morbilità specifica ben conosciuta. In questa fascia di età, nonostante la maggior conoscenza delle problematiche emodinamiche e fisiopatologiche e i decisi miglioramenti tecnologici, la circolazione extracorporea resta un fattore di rischio non trascurabile.

Il consumo di O_2 (VO_2) è massimo in epoca neonatale per l'interazione dei vari sistemi ormonali. Il cuore del neonato lavora praticamente al massimo delle sue capacità e la riserva cardiocircolatoria è ridotta nelle prime fasi di vita.

Il sistema cardiovascolare si va infatti sviluppando durante la vita fetale in tutte le sue componenti anatomiche e nelle sue varie funzioni. Lo sviluppo del sistema contrattile, la maturazione dei recettori, l'organizzazione dei sistemi di controllo neurormonale e vascolare non si esauriscono durante il periodo della gravidanza.

Nel cuore neonatale la quantità di massa contrattile è proporzionalmente scarsa; la lunghezza della miofibrilla è ridotta a pochi sarcomeri; il rapporto capillari/miociti è basso.

Il sistema dei tubuli a T, fondamentale nel processo eccitazione-contrazione; è iposviluppato; il volume dei mitocondri, che producono energia per la contrazione muscolare è ridotto; il rapporto fibre collagene/fibre contrattili è aumentato; il carico idrico è aumentato.

Alla nascita i recettori adrenergici sono presenti e funzionanti; il

sistema nervoso parasimpatico appare normalmente sviluppato mentre il sistema nervoso simpatico è immaturo; la regolazione ormonale appare discretamente sviluppata già nel feto.

La capacità di generare tensione e l'entità e la velocità di accorciamento a qualsiasi carico sono ridotte rispetto all'adulto, la riserva contrattile è scarsa, la legge di Starling è rispettata alle alte pressioni di riempimento a causa della ridotta compliance ventricolare.

In sintesi a causa dell'incompleta maturazione anatomofunzionale la contrattilità e la compliance ventricolare del cuore neonatale appaiono ridotte, la risposta agli inotropi e al precarico è subottimale e la capacità di controllare eventuali aumenti del postcarico è decisamente ridotta. La portata cardiaca, relativamente fissa, è strettamente dipendente dalla frequenza cardiaca/minuto che, alta in condizioni basali, non permette però un ampio margine di riserva.

Alla nascita il sistema renale appare non completamente sviluppato sia anatomicamente che funzionalmente.

Il filtrato glomerulare, pressione dipendente, raggiunge alla nascita il 20-30% del livello normale per alterazione della permeabilità capillare, per riduzione dell'area totale complessiva del letto capillare glomerulare ed infine per le alte resistenze vascolari renali. La creatininemia è normale per la scarsità della massa muscolare, la clearence della creatinina è però inferiore alla norma e raggiunge i valori dell'adulto circa all'anno di età.

Per le ragioni descritte le capacità di concentrazione e di diluizione del

rene sono quindi ridotte, le possibilità di regolazione dell'equilibrio acido-base sono imperfette, le capacità di controllo dell'equilibrio ionico sono carenti.

La tendenza alla necrosi tubulare acuta è accentuata in fase di bypass.

La funzione epatica appare carente. In particolare la velocità di sintesi dei fattori della coagulazione e dell'albumina è rallentata con predisposizione ai disturbi della coagulazione e all'edema tissutale.

L'endotelio vascolare e in particolare la membrane basale a livello capillare non appaiono completamente sviluppati e la loro funzione di barriera è carente nelle prime fasi della vita. Il passaggio transcellulare e paracellulare di acqua verso l'interstizio risulta facilitato e il fenomeno è prevalente a livello polmonare e in epoca neonatale per il rapido cambiamento della carica di superficie delle cellule endoteliali. L'alto potere oncotico del liquido interstiziale, secondario al passaggio transmembrana dell'albumina e delle macromolecole, ostacola il rientro dell'acqua a livello capillare e stimola una involuzione fibrosa dei tessuti periferici.

La struttura anatomica e il rapporto parete-diametro dei vasi si modifica radicalmente con progressiva caduta delle resistenze vascolari polmonari (RP). Il processo si realizza in stadi successivi di: adattamento, stabilizzazione strutturale e accrescimento; questo ultimo stadio si continua fino all'età adulta. Solo in caso di iperafflusso e ipertensione polmonare viene mantenuta la struttura fetale delle arterie polmonari.

La produzione di surfactante può essere insufficiente alla nascita. La ridotta tensione attiva associata alla aumentata permeabilità capillare facilita i danni legati al processo di ischemia e riperfusione polmonare in ECMO.

Il sistema nervoso centrale matura lentamente nel tempo dal punto di vista strutturale, elettrico e vascolare. L'autoregolazione, pressione dipendente, delle resistenze vascolari cerebrali, la proliferazione cellulare, la differenziazione neuroblastica, la migrazione neuronale, la formazione di sinapsi e di circuiti neuronali e la mielinizzazione degli assoni sono processi evolutivi che vanno completandosi ben oltre l'età neonatale nei primi anni di vita.

La differente distribuzione ematica cerebrale, la ridotta capacità di autoregolazione associata all'alterazione della barriera ematoencefalica, la differente concentrazione delle proteine nel liquido extracellulare aumentano il pericolo di emorragia endocranica in fase di bypass specialmente nei bambini di basso peso e distrofici; la durata dell'ECMO è fattore predisponente questa grave complicazione. La tendenza all'edema cerebrale è aumentata per imperfetto autocontrollo delle resistenze vascolari, per aumento del flusso cerebrale e per aumento della permeabilità capillare.

Il passaggio dalla circolazione di tipo fetale alla circolazione di tipo adulto avviene nelle prime ore post-partum e si completa nei primi mesi di vita. Le variazioni emodinamiche in questo periodo sono rilevanti, i circoli polmonare e sistemico, dapprima in parallelo,

passano in serie, i carichi di volume e di pressione ventricolari si modificano.

Il dotto arterioso tende a chiudersi nelle prime ore dopo la nascita, funzionalmente nelle prime 12-15 ore, anatomicamente entro circa la prima settimana di vita; le RP cadono drasticamente alla ventilazione, la portata polmonare aumenta parallelamente alla caduta delle RP.

Il ridotto ritorno cavale inferiore (per eliminazione del circolo placentare) in associazione con l'aumentato ritorno polmonare inverte il rapporto di pressioni a livello atriale causando l'accollamento del setto interatriale e la chiusura funzionale della fossa ovale, questa chiusura diventa, di norma, anatomica entro i primi 2 o 3 mesi di vita.

Il carico di pressione del ventricolo destro si riduce mentre aumenta il carico di pressione ventricolare sinistro. Le varie cardiopatie congenite modificano il quadro emodinamico a seconda del difetto basale. Le RP cadono più lentamente o addirittura tendono a un rapido aumento in caso di shunt sinistro-destro con iperafflusso e ipertensione polmonare.

In presenza di shunt destro-sinistro, per stenosi sul tratto di efflusso del ventricolo destro associata a difetti settali, la desaturazione del sangue arterioso facilita la comparsa di acidosi metabolica per ipossiemia tissutale e altera la contrattilità ventricolare con riduzione progressiva delle capacità di compenso.

L'incannulamento venoso e/o arterioso non è sempre facile e scevro da rischi e una scelta inappropriata del diametro delle cannule può condizionare un basso indice di perfusione o causare stasi a monte.

La miniaturizzazione del circuito permette di ridurre il volume di priming e di minimizzare di conseguenza i rischi di squilibri emodinamici e biochimici e di ridurre la risposta infiammatoria.

Un ematocrito elevato aumenta il trasporto di ossigeno ai tessuti (DO_2) e garantisce un normale consumo di ossigeno (VO_2) tissutale.

L'andamento emodinamico deve essere il più fisiologico possibile e l'abbinamento tra funzione metabolica dei flussi (al fine di garantire il normale bilancio DO_2/VO_2) ed emodinamica delle pressioni (al fine di mantenere una pressione di perfusione superiore alla pressione critica di chiusura dei vasi periferici) risulta l'obiettivo ottimale.

L'aumentata emolisi può interferire significativamente sulla funzione renale e ridurre le capacità di controllo dell'equilibrio idroelettrolitico per danni ai tubuli renali collettori.

Sono parametri di controllo in ECMO: l'andamento della diuresi che deve restare superiore a 1 ml/kg/h, la valutazione del microcircolo e il controllo dell'equilibrio acido-base; la produzione di lattati deve restare nei range della norma. Particolarmente importante è il rilievo della saturazione venosa mista di O_2 (SvO_2) "in linea" sulla linea venosa.

Nonostante la complessità dei problemi inerenti alla conduzione dell'ECMO in età pediatrica e neonatale il continuo miglioramento tecnologico, l'approfondimento delle conoscenze anatomiche, emodinamiche e biologiche hanno reso l'ECMO sempre più sicuro.

Le prospettive di progresso restano tuttavia ancora notevolmente ampie; un ulteriore approfondimento delle conoscenze della fisiologia neonatale, il perfezionamento dei materiali ed infine un ulteriore miglioramento delle tecniche di perfusione aprono un ampio margine di miglioramento sia in termini di ridotta morbilità e di ridotta mortalità.[4]

Cenni Storici

Il primo trattamento dell'insufficienza respiratoria risale al periodo tra il 1950 e il 1960 con l'applicazione della ventilazione meccanica al fine di normalizzare i valori di PaO_2 e $PaCO_2$.

Tale metodica non era scevra da effetti collaterali come il volutrauma e il barotrauma legati agli alti volumi e a pressioni troppo elevate nelle vie aeree.

Il concetto nuovo di supportare la funzione polmonare mediante la circolazione extracorporea aveva implicazioni così importanti che suscitò un enorme interesse. Tuttavia, gli ossigenatori a bolle, che si utilizzavano in quel periodo, non consentivano un utilizzo prolungato del bypass cardiopolmonare, perché il contatto sangue-aria, necessario per gli scambi gassosi, produceva emolisi e forte attivazione proteica.

Con lo sviluppo del silicone e la scoperta delle sue alte capacità di permeabilità ai gas, poteva essere disegnato un nuovo tipo di ossigenatore. La membrana al silicone separava il sangue dai gas, preservando così le emazie e riducendo il rischio di emolisi.

Il primo successo di un supporto di tale tipo in un paziente adulto venne riferito da Hill et al. nel 1972.[5]

Nel 1975 Bartlett et al. riferirono del primo sopravvissuto all'ECMO ad Irvine, nell'Università della California.

Si trattava di una paziente affetta da grave sindrome da aspirazione di meconio.

Alla bambina fu dato il nome di "Esperanza".

Gli eventi storici chiave dell'ECMO sono riportati nella **tabella 1**.

Solo dopo diversi anni di studi randomizzati questa metodica è stata ampiamente utilizzata in numerosi centri di tutto il mondo, tanto da poter essere costituito un registro internazionale (1988).

Inizialmente l'unico supporto cardiaco utilizzato nell'adulto era il contropulsatore intraortico, che però era utile solo nelle insufficienze ventricolari sinistre o per periodi molto brevi.

Per tale motivo l'ECMO è stato utilizzato prevalentemente nelle insufficienze ventricolari destre o biventricolari.

Ma l'utilizzo più importante l'ECMO lo ha trovato in campo pediatrico, dove non esisteva un contropulsatore idoneo come dimensioni e perché più spesso l'insufficienza ventricolare è destra o biventricolare.

Dopo vari studi, alla fine degli anni '70, la terapia ECMO venne abbandonata per un breve periodo a causa dell'elevata percentuale di insuccessi.

Le conclusioni raggiunte durante quel decennio di studi pionieristici furono che:

1.La fibrosi polmonare determina un danno parenchimale irreversibile che esclude l'indicazione all'ECMO.

2.I polmoni non guariscono se sottoposti ad alte pressioni ventilatorie.

3.L'ECMO permette di mettere "a riposo" cuore e polmoni.

4.La tecnica di conduzione del bypass è fondamentale per un buon esito.

Successivamente gli esperimenti furono ripresi e Gattinoni[6] insieme ad altri ricercatori[7] [8] intorno alla fine degli anni '80, riferiva di una sopravvivenza del 49% utilizzando la rimozione extracorporea della CO_2 ($ECCO_2R$) contemporaneamente all'ossigenazione apneica nell'ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome, cioè "Polmone da shock" nell'adulto).

Negli ultimi anni, con il successo dei trapianti di cuore, è aumentato ulteriormente l'impiego dell'ECMO nel graft failure o come bridge al trapianto.

Tabella 1[9]

1932	John Gibbon	Ricerche di Laboratorio
1953	John Gibbon	Primo intervento con successo utilizzando bypass cardiopolmonare
1951-1954		Introduzione di altre tecniche: Ipotermia Cross-circulation
Dal 1955		Perfezionamento dei devices e delle procedure di Circolazione Extracorporea

OSSIGENATORI

Mayo-Gibbon	1953	Schermo

De Wall-Lillehei	1955	Bolle
Kay-Cross	1956	Dischi rotanti
Clowes	1958	Membrana al Cellophane
Bramson e altri	1965	Invenzione del Silicone
Kolobow	**1973**	**Spiral Silicone Membrane**
Medtronic	1980	Fibre cave

TERMINOLOGIA

ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
CPB	Cardiopulmonary Bypass
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization

STORIA REMOTA DELL'ECLS PROLUNGATO

	Neonatal Respiratory Support	
Rashkind	1965	Nessun sopravissuto
Dorson	1970	Sanguinamento
White	1971	
	Adult Respiratory Support	
Hill et al.	1972	Primo sopravvissuto all'ECLS (Paz. Adulto)

STORIA DELL'ECMO PEDIATRICO (1975-1988)

1975	**Bartlett:** **Primo ECMO Neonatale a buon fine**
1982	Bartlett riferisce i risultati di 45 casi di ECMO Neonatale:
	-Età gestazionale 27-44 settimane
	-Sopravvivenza 56%
	-80% dei sopravvissuti era "normale"
1984	9 centri ECMO attivi negli USA
1988	Nasce l'ELSO, che, oltre ad archiviare tutti i casi di ECMO, facilita la comunicazione tra i centri, promuove la ricerca e i trials.

L'ECMO OGGI

UK	5 centri ECMO Neonatali: -trial guidati
USA	100+ Centri Attivi: -La maggior parte si occupa di casi neonatali
EUROPA	Francia “AREC” (ECMO V-V pulsato a cannulazione unica) Germania Olanda Italia
GIAPPONE	Si conducono dei trials, ma non vengono riportati alla ELSO
AUSTRALIA	Stessa situazione del Giappone

Definizione

Dopo decenni di dibattiti, l'ECMO è oggi ampiamente accettato come trattamento standard dell'insufficienza cardiorespiratoria neonatale reversibile refrattaria al trattamento convenzionale massimale.

Negli ultimi anni, però, sono state introdotte e utilizzate con maggiore frequenza nuove metodiche di assistenza intensiva respiratoria, come la ventilazione ad alte frequenze (HFOV), l'oscillometrica, l'inalazione di Ossido Nitrico (iNO) e la somministrazione di surfactante. E' stato dimostrato che la terapia con surfactante riduce significativamente la mortalità nei bambini prematuri con insufficienza respiratoria.

Da uno studio dell'ELSO[10] si è visto che la terapia con surfactante è ampiamente utilizzata nei neonati con sindrome da aspirazione di meconio, polmonite ed ernia diaframmatica congenita.

Altri studi, condotti da Findlay et al.[11] e da Lotze et al.[12], dimostrano come la somministrazione di surfactante nei neonati con sindrome da aspirazione di meconio riduca i giorni di terapia con O_2, i giorni di ventilazione meccanica, il tempo di ospedalizzazione e la necessità di ricorrere al supporto extracorporeo.

Queste terapie innovative hanno ridotto significativamente la popolazione candidata all'ECMO respiratorio, con un conseguente sviluppo degli studi e dei trials riguardanti l'applicazione dell'ECMO come supporto cardiocircolatorio (**fig.1 e 2**), soprattutto postcardiotomico, perché è si è abbassata l'età media dei neonati

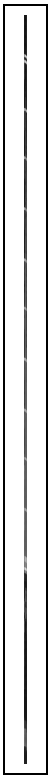
sottoposti a correzione chirurgica delle cardiopatie congenite e si è ridotto il numero di terapie “palliative”.

Esistono, infatti, due campi d’applicazione dell’ECMO; il primo, di cui si è parlato fin’ora, riguarda il supporto respiratorio, il secondo, sempre più utilizzato nell’ultimo decennio, è il supporto cardiaco.

Le differenze fondamentali sono le diverse modalità di perfusione (supporto): nell’ECMO respiratorio, infatti, vi sono due alternative: il circuito Veno-Arterioso o quello Veno-Venoso (quest’ultimo è il più utilizzato in questo tipo di assistenza); mentre nell’ECMO cardiaco, trattandosi di un’assistenza cardiocircolatoria, la metodica utilizzata è sempre la Veno-Arteriosa.

Figura 1

Figura 2



Indicazioni

INDICAZIONI RESPIRATORIE

L'ECMO respiratorio è applicato principalmente in neonati affetti da:

sindrome da aspirazione massiva di meconio

sepsi o polmonite

RDS

ernia diaframmatica congenita

ipertensione polmonare

persistenza della circolazione fetale

barotrauma da ventilazione meccanica

I pazienti affetti da sindrome da aspirazione di meconio hanno la prognosi migliore (94% di sopravvivenza), mentre quelli con ernia diaframmatica congenita sono ancora gravati da un elevato tasso di mortalità. L'ernia diaframmatica è una condizione molto complessa caratterizzata da ipoplasia polmonare, in cui l'ECMO respiratorio si è dimostrato utile nelle situazioni di maggiore gravità, ma globalmente non ha contribuito ad un significativo aumento della sopravvivenza.

INDICAZIONI CARDIACHE

Le indicazioni più importanti all'ECMO cardiocircolatorio sono:

Indicazioni preoperatorie:

Stabilizzazione emodinamica

Infarto miocardio acuto

Miocarditi

Indicazioni postcardiotomiche:

"Bridge to recovery" nell'insufficienza cardiaca acuta[15]

Incapacità di svezzamento dal BPCP

Disfunzione ventricolare che evolve in UTIPO[16]

Ipertensione polmonare

"Graft failure"[17]

Altre indicazioni:

"Bridge to bridge", in attesa di impiantare un VAD

Bridge al trapianto

Criteri di selezione dei pazienti

CRITERI GENERALI

Il rischio legato ad una procedura altamente invasiva richiede un'attenta valutazione dei criteri di idoneità al trattamento.[18]

Tali norme si suddividono in criteri di "inclusione" e di "esclusione".

Ogni "ECMO Center" ha dei criteri leggermente differenti dagli altri, che derivano dall'esperienza maturata in quel centro, tuttavia esistono dei criteri generali di selezione dei pazienti pediatrici e neonatali.

Sono di seguito elencati i principali criteri di inclusione per l'ECMO:

1. **Età gestazionale 34 settimane e peso alla nascita 2 Kg**

   La necessità di eparinizzazione sistemica durante l'ECMO gioca un ruolo fondamentale nella selezione dei pazienti.

   Tra gli anni '60 e '70 l'ECMO fu usato in pazienti neonatali che pesavano meno di 2 Kg, o che avevano un'età gestazionale inferiore a 34 settimane. Questo trial evidenziò un'elevata mortalità dovuta prevalentemente alle emorragie intracraniche.

   Sebbene negli anni '80 vi fu un perfezionamento delle tecniche e delle procedure extracorporee, i neonati prematuri sottoposti a ECMO continuavano ad avere una percentuale molto significativa di rischio di emorragie intracraniche.

Questo fenomeno può essere il risultato della combinazione di eparinizzazione sistemica e circolazione cerebrale alterata, oppure può essere legata a delle patologie primitive misconosciute che, quando sottoposte ad ECMO, evolvono in una emorragia cerebrale.

Sebbene la maggior parte dei centri non tratti i pazienti con età gestazionale inferiore a 34 settimane, i centri con maggior esperienza non ritengono questo un criterio di esclusione assoluto.[19]

2. Assenza di coagulopatie o sanguinamento

La necessità di eparinizzazione sistemica espone il paziente con un significativo disordine della coagulazione o una preesistente situazione di sanguinamento, come ad esempio una emorragia polmonare, ad un rischio elevato.

In questi casi i tentativi devono essere tutti mirati a correggere la coagulopatia prima dell'istituzione del bypass. Una grave coagulopatia che non può essere controllata o corretta rappresenta una controindicazione assoluta all'ECMO.

Ciò riguarda anche i pazienti con sepsi, a causa della comune associazione con una coagulopatia. Ma nonostante questi pazienti presentino un'alta percentuale di rischio di sanguinamento derivante dall'ECMO, si possono ottenere buoni risultati con una gestione attenta e consapevole dello stato scoagulativo[20].

3. **Assenza di emorragie intracraniche**

   L'utilizzo di terapia eparinica preclude tale trattamento ai neonati con emorragia intracranica. Solo se è presente una emorragia intraventricolare (IVH) di grado I o con una piccola emorragia parenchimale il paziente può essere sottoposto a ECMO.

4. **Durata della ventilazione meccanica inferiore a 10-14 giorni e patologia polmonare potenzialmente reversibile**

   Una ventilazione meccanica che dura da più di 10-14 giorni è una controindicazione relativa al trattamento ECMO; in quanto la ventilazione meccanica prolungata e l'esposizione ad alte concentrazioni di ossigeno portano alla fibrosi polmonare. Tuttavia, il tempo affinché si verifichino le alterazioni del parenchima polmonare varia da paziente a paziente; quindi è necessaria una valutazione clinico-diagnostica per capire quando la patologia polmonare non è più reversibile.[21]

5. **Assenza di danno polmonare irreversibile**

6. **Assenza di lesioni cardiache irreversibili**

   Il concetto di irreversibilità è molto complesso e quasi impossibile da definire prima dell'ECMO.

È solo attraverso la valutazione della risposta al supporto extracorporeo che si può valutare la gravità e l'eventuale irreversibilità del danno.

7. **Assenza di anomalie o immunodeficienze congenite o acquisite**

   Diverse sono le scelte dei vari centri sull'esclusione dei pazienti che presentano malformazioni congenite o immunodeficienze congenite o acquisite. È ovvio che molto dipende dalla gravità della patologia e dalla qualità di vita che si potrà garantire al paziente dopo il trattamento ECMO.

8. **Nessuna evidenza di gravi danni cerebrali irreversibili**[22]

9. **Assenza di danno multiorganico (MOF)**

CRITERI SPECIFICI

Sulla base dei dati raccolti negli anni, i centri ECMO utilizzano dei criteri specifici che tentano di predire in quali casi, attraverso questa terapia, si possono raggiungere dei risultati positivi.

Criteri di selezione respiratori

La decisione di iniziare l'ECMO si basa sul giudizio clinico secondo cui il bambino nonostante la terapia medica massimale andrà certamente incontro a morte nelle ore successive. Per cercare di individuare nel modo migliore questa popolazione ad alto rischio di mortalità sono stati elaborati i cosiddetti **"indici respiratori"**[23] [24]

Alcuni ricercatori hanno studiato in modo retrospettivo popolazioni di neonati a termine con ipossia refrattaria, cercando di individuare i parametri maggiormente indicativi di una mortalità elevata (generalmente superiore all'80%); l'elaborazione di questi indici si basa generalmente sullo stato di ossigenazione del bambino, sull'entità della ventilazione e sul tempo; gli indici elaborati sono poi applicati prospettivamente per predire il rischio di mortalità se il neonato continuerà ad essere trattato in modo convenzionale.

Uno degli indici respiratori più frequentemente utilizzati è la ***differenza alveolo-arteriosa dell'ossigeno*** **(A-aDO_2)**: un aumento del gradiente tra la PO_2 alveolare e quella arteriosa è indicativo della riduzione degli scambi gassosi, dovuti in particolare ad uno shunt

Dx-Sn intrapolmonare.

Un A-aDO_2 superiore a 610 per 8 ore indica generalmente un rischio di mortalità dell'80%.

Un altro criterio molto utilizzato è l'***indice di ossigenazione*** **(IO)**, che mette in rapporto l'ossigenazione del bambino all'entità della ventilazione.

Valori di IO superiori a 40 sono generalmente predittivi di una mortalità superiore all'80%.

I ***valori della PO_2 arteriosa*** sono un criterio molto utilizzato come indice di deterioramento acuto del bambino: valori di PaO_2 inferiori a 40 mmHg sono indicativi di una elevata mortalità; a valori di PaO_2 intorno a 30 mmHg, sempre durante trattamento massimale con ventilazione con FiO_2 al 100%, vi sono elevate probabilità di un arresto cardiaco ipossico.

Una volta raggiunti tali criteri respiratori è importante non ritardare l'inizio dell'ossigenazione extracorporea. Certamente è importante tentare tutte le terapie alternative per evitare l'ECMO, ma è altrettanto importante non attendere troppo tempo, per non aggravare eccessivamente le condizioni del bambino.

Ad esempio, le condizioni cliniche di un paziente con insufficienza respiratoria da ipertensione polmonare sono molto instabili e si può verificare un brusco peggioramento che può portare all'arresto cardiaco

ipossico. Se si inizia l'ECMO in un neonato in condizioni eccessivamente gravi i dati della letteratura indicano una sopravvivenza minore ed una incidenza maggiore di sequele neurologiche.[25]

Tuttavia, i neonati che non rispondono a questi trattamenti sono spesso trasferiti troppo tardi al centro ECMO e si trovano in una situazione ad altissimo rischio di mortalità e morbilità soprattutto durante il trasporto, o addirittura in una condizione in cui la stessa applicazione dell'ECMO è vanificata dall'eccessivo rischio di danno cerebrale ipossico irreversibile e di MOF.

Considerando quindi i vantaggi di un inizio tempestivo dell'ECMO, sia in termini di sopravvivenza sia di qualità di vita futura, assume particolare importanza il momento in cui inviare il bambino al centro ECMO.

Durante terapia massimale convenzionale, oltre agli indici respiratori fin qui elencati,è l'andamento clinico del paziente che ci fa capire quando decidere l'inizio dell'ECMO, o quando necessario, il tempestivo trasferimento ad un ECMO Center, valutando naturalmente la distanza e il mezzo con cui viene eseguito il trasferimento.

Tabella 2: Parametri Ventilatori ed Emogasanalitici pre-ECMO (ventilazione convenzionale).

Sopravvissuti vs Non Sopravvissuti

	Totale			**Sopravvissuti**			**Non Sopravvissuti**		
	Media	SD	N	Media	SD	N	Media	SD	N
Frequenza	74.24	27.99	9676	74.11	27.12	7681	76.69	30.79	1794
FiO_2	1.00	0.07	9665	1.00	0.08	7673	0.99	0,06	1791
PIP	43.03	10.28	9474	43.14	10.03	7530	43.04	11.21	1747
PEEP	5.13	4.24	8686	5.06	4.01	6947	5.33	4.91	1571
MAP	18.84	5.44	5505	18.86	5.24	4366	18.73	5.94	973
pH	7.39	0.22	9551	7.42	0.21	7581	7.30	0.22	1770
PCO_2	41.14	23.55	9525	39.23	22.43	7567	49.05	26.32	1759
PO_2	41.86	31.02	9548	42.55	28.98	7586	48.78	35.37	1763

N = Grandezza del campione

SD = Deviazione Standard

Dati ELSO Neonatal Registry, Settembre 1997

Tabella 3: Numero di neonati trattati con ECMO Respiratorio e sopravvissuti. (Classificaz. per Diagnosi)

Diagnosi	N° casi	N° soprav-vissuti	%
Aspirazione Meconio	5177	4860	94
RDS	1333	1120	84
Ernia diaframmatici congenita	3132	1735	55
Sepsi/Polmonite	2088	1589	76
Ipertensione Polmonare	2065	1659	80
Barotrauma	79	55	70
Altro	740	500	68
Totale	14614	11518	79

Dati ELSO Neonatal Registry, Luglio 1999

Criteri di selezione cardiaci[26]

Nell'ultimo decennio, con lo sviluppo delle nuove tecnologie e la crescita della popolazione sottoposta ad ECMO cardiaco, sono stati codificati dall'ELSO, in collaborazione con i centri europei che si occupano di ECMO cardiaco, dei criteri di inclusione emodinamici; cioè che tengono conto delle condizioni emodinamiche del paziente nelle ultime 6-12 ore.

Il calcolo dell'**indice cardiaco (CI)** può fornirci delle informazioni molto importanti sulla funzione cardiaca e la funzione ventricolare sinistra; è per questo che se il CI è inferiore a 2 $l/m^2/min$ per un tempo superiore a 6 ore, nonostante il supporto inotropo massimale, si pone indicazione all'ECMO.

Anche la monitorizzazione della **Pressione Arteriosa Media (MAP)** è un dato molto importante, soprattutto per quanto riguarda la perfusione degli altri organi; se la MAP si mantiene per più di 6 ore al di sotto di 50 mmHg nel neonato, al di sotto di 60 mmHg nel bambino o al di sotto di 70 mmHg nel ragazzo vi è un alto rischio di danno ischemico cerebrale e Multi Organ Failure; viene, quindi, posta indicazione all'ECMO.

Altri due parametri molto importanti da monitorizzare sono la **Pressione Venosa Centrale (PVC)** e la **Pressione in Atrio Sinistro (PAS)**, che ci forniscono informazioni sulle resistenze a monte e a valle del Vsn e sullo svuotamento di quest'ultimo.

La PVC non dovrebbe mai superare i 20 mmHg, e la PAS i 15 mmHg.

Naturalmente la **saturazione venosa (Sat VO_2)** è un parametro emogasanalitico fondamentale, insieme al **pH**, per valutare l'ossigenazione dei tessuti periferici. Se troviamo, nelle 6 ore, una Sat VO_2 inferiore al 50% e ci troviamo di fronte ad una acidosi refrattaria alla correzione, con B.E. inferiore a -5 dobbiamo ricorrere al supporto cardiocircolatorio extracorporeo.

L'ultimo, ma non in ordine di importanza, parametro da monitorizzare nelle 6 ore antecedenti l'eventuale inizio dell'ECMO è la diuresi. Se, nonostante stimolazione con furosemide, la diuresi si mantiene al di sotto di 0,3 ml/kg/h, possiamo sospettare che vi sia un problema di perfusione, e che quindi è necessario l'ECMO.

Se i valori dei parametri emodinamici fin qui elencati permangono per un periodo superiore a 12 ore, è preferibile non ricorrere al supporto extracorporeo, in quanto i danni da bassa gittata e quindi la ipoperfusione vanificheranno il risultato conducendo il paziente a MOF conclamata.

Tabella 4

Criteri specifici di selezione respiratori
Insuccesso della terapia ventilatoria e farmacologica convenzionale:PIP > 30, FiO_2 = 100%, elevata frequenza, sedazione, inotropi, alcalinizzanti, vasodilatatori polmonari
Gradiente alveolo-arterioso dell'O_2 (A-aDO_2) >610 x 8ore: 80% mortalità Formula A-aDO_2 =P-47-$PaCO_2$-PaO_2 dove P è la pressione barometrica e 47 la pressione del vapore acqueo, con FiO_2 = 100%
Indice di ossigenazione (IO) > 40 per 4 ore o in 3/5 delle determinazioni: 80% mortalità Formula IO = (MAP * FiO_2 * 100) /PaO_2 Dove MAP è la Pressione Media delle vie Aeree
Deterioramento acuto: PaO_2 <30 mmHg; SaO_2 < 50% (indicazione urgente!)

Tabella 5

Criteri specifici di selezione Cardiaci
CI < 2l/m^2/min > 6 h
PA < 50 mmHg NB > 6 h
PA < 60 mmHg Inf > 6 h
PA < 70 mmHg Child > 6 h
PVC > 20 mmHg
PAS > 15 mmHg
Sat VO_2 % < 50 % > 6 h
Diuresi stimolata < 0,3 ml/kg/h > 6 h
Acidosi refrattaria alla correzione B.E. < 5 > 6 h

Metodiche

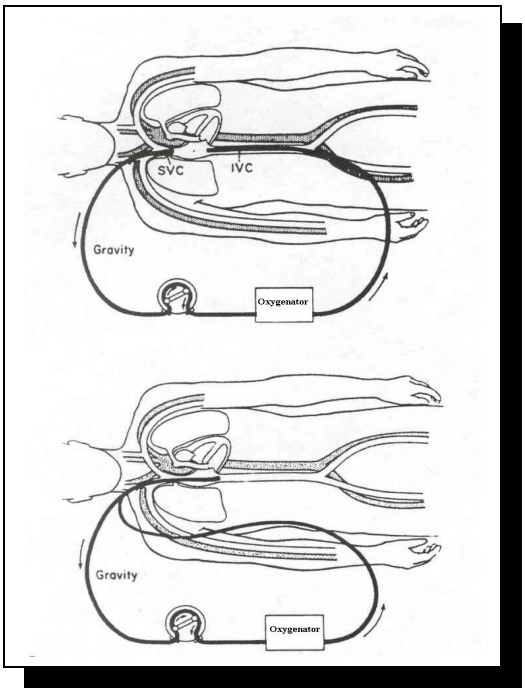
L'ECMO viene effettuato con due tipi di bypass, in base alla direzione del flusso ematico: l'efflusso è sempre dal circolo venoso, mentre la reinfusione del sangue ossigenato e decarbossilato può essere nel circolo arterioso (ECMO Veno-Arterioso) o in quello venoso (ECMO

Veno-Venoso).

ECMO Veno-Venoso

In questa trattazione si approfondirà l'aspetto cardiocircolatorio dell'assistenza ECMO, quindi si parlerà soprattutto del supporto Veno-Arterioso; tuttavia mi è sembrato opportuno, per ragioni di maggior completezza, accennare all'ECMO respiratorio, e quindi al bypass Veno-Venoso, che è il più utilizzato in questo tipo di assistenza.

Figura 3: Due modalità di cannulazione per ECMO Veno-Venoso



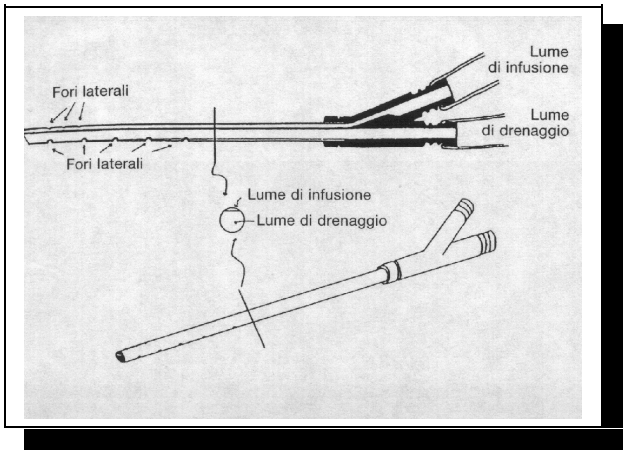
È possibile effettuare il bypass VV con tre sistemi, che si differenziano per il diverso tipo di cannulazione oltre che per il diverso circuito utilizzato:

1. cannula unica a doppio lume (**fig.4**) connessa a entrambe le linee (venosa ed arteriosa) con cannulazione della vena giugulare.
2. Doppia cannulazione venosa(**fig.3 II schema**), raggiungendo

VCS e VCI attraverso l'introduzione di due cateteri in due grossi vasi venosi (ad es. vena giugulare interna e vena femorale).

3. Sistema AREC: utilizza una cannula a lume singolo, ed il drenaggio e l'infusione del sangue sono regolati da un dispositivo di clampaggio alternato, con una speciale pompa e un particolare circuito che non necessita di bladder (**fig.5**).

Figura 4



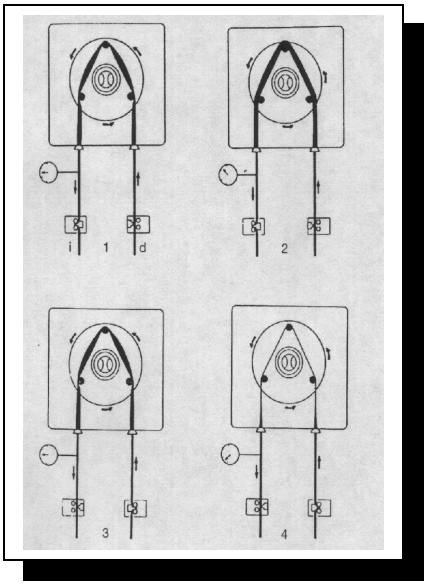
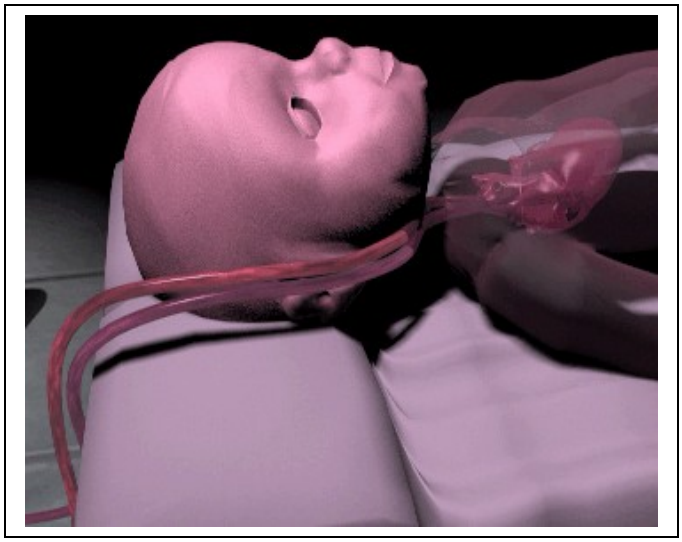


Figura 5: Funzionamento del bypass VV AREC. Fasi 1 e 2: drenaggio. La linea di infusione (i) è clampata, mentre la linea di drenaggio (d) è aperta; il sangue refluisce dilatando il circuito distensibile di silicone attorno al rotore della pompa. Fasi 2 e 3: reinfusione. Il dispositivo di clampaggio alternato chiude la linea di drenaggio e apre quella di infusione; il sangue che si era raccolto nel circuito a capacitanza variabile viene reinfuso nel paziente. Terminata l'infusione, le

pareti del circuito collabiscono e il sistema è pronto ad iniziare il ciclo successivo (fase 4).

ECMO Veno-Arterioso

Figura 6



Il flusso ematico attraverso il circuito extracorporeo è condizionato dal calibro della cannula di drenaggio venoso. La resistenza al flusso varia in modo direttamente proporzionale alla lunghezza della linea venosa e inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio; si tratta di un concetto ben noto al perfusionista, il quale si confronta quotidianamente con la "perdita di carico" delle linee venose del BCP.[2] [7]

Attraverso il circuito extracorporeo, il sangue proveniente dall'atrio

destro viene drenato all'interno di un piccolo reservoir, chiamato bladder (**fig.7**), e diretto successivamente verso la pompa(**fig.8**), grazie alla quale raggiunge l'ossigenatore, all'interno del quale avvengono gli scambi gassosi. Successivamente attraversa lo scambiatore termico, che ci aiuta a mantenere il paziente in normotermia (**fig.9**), per poi rientrare nel paziente attraverso la linea arteriosa.

Figura 7

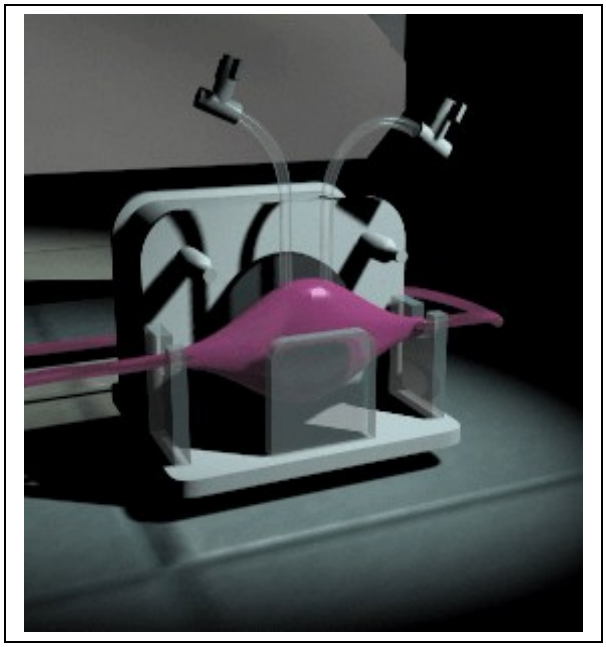


Figura 8

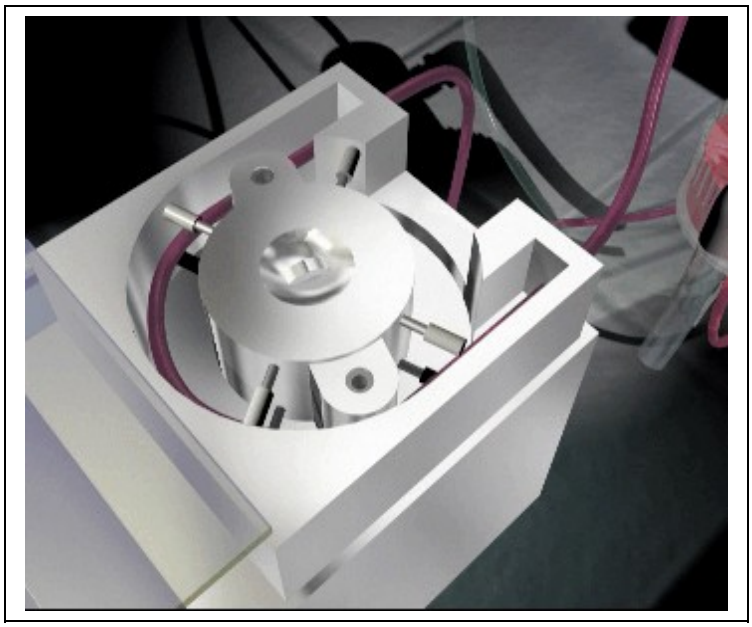
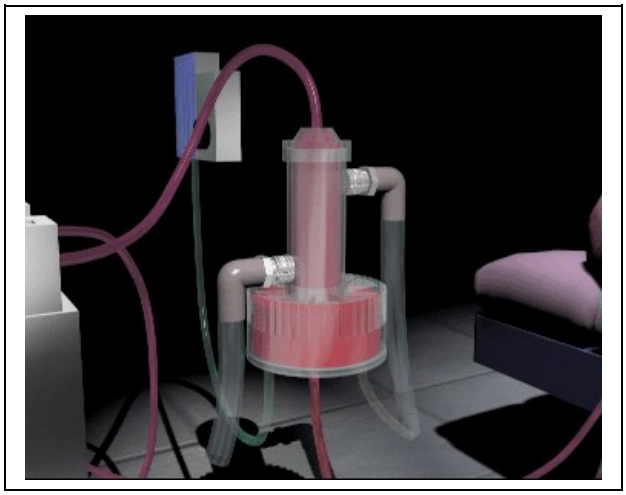


Figura 9



Nell'ECMO di tipo Veno-Arterioso, la reinfusione del sangue avviene attraverso l'aorta.

Il sistema Veno-Arterioso può bypassare totalmente o parzialmente sia i polmoni che il cuore, così da essere efficace come supporto sia respiratorio che cardiocircolatorio.

Quando è possibile, è bene garantire un minimo di portata polmonare (circa il 20% della gittata cardiaca del paziente) per migliorare il rapporto perfusione/ventilazione e, con un cuore lievemente eiettivo, migliorare la perfusione coronarica (**fig.10**). Naturalmente bisogna tener conto della pressione arteriosa sistemica e delle pressioni atriali, modificando all'occorrenza la portata.

Maggiore è la quantità di sangue drenato dall'atrio destro, più la curva pressoria arteriosa risulterà piatta.

Durante ECMO "il nostro reservoir è il paziente" , il perfusionista deve avere ben chiaro il concetto di precarico, postcarico ed eventuali shunt sistemico-polmonari (**fig.11**).

La PaO_2 ottenuta è il risultato della miscelazione tra il sangue del

circuito extracorporeo e la quota residua che passa attraverso il cuore e i polmoni (**fig.12**).

Un indice di buona perfusione è la saturazione venosa (SvO_2), che non dovrà mai essere inferiore al 70%. La saturazione viene corretta attraverso le modificazioni dei flussi di pompa, della FiO_2 e dell'ematocrito.

Figura 10

Bypass Parziale Bypass Totale

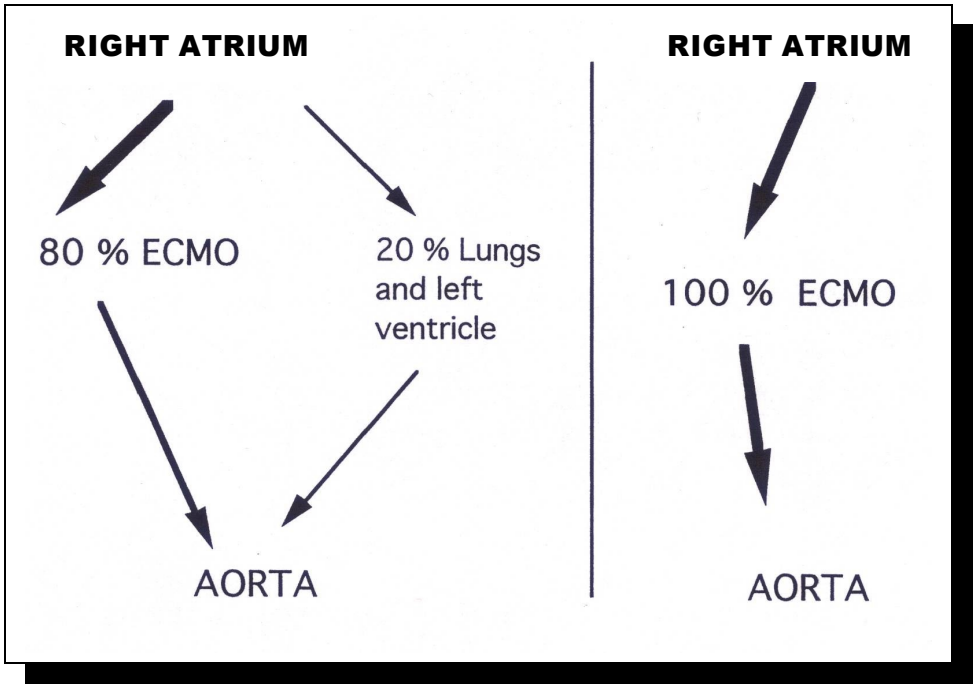


Figura 11

Curva pressoria arteriosa, volemia e portata a vari stadi del bypass

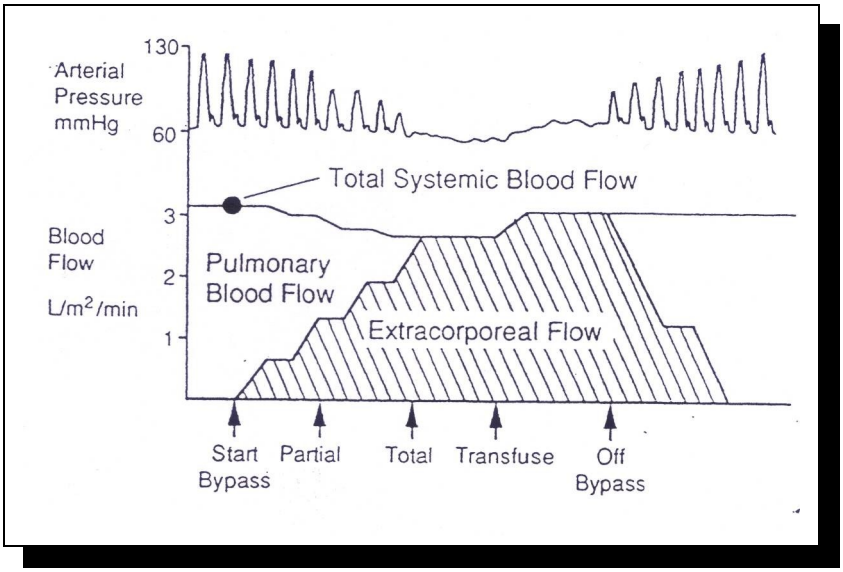
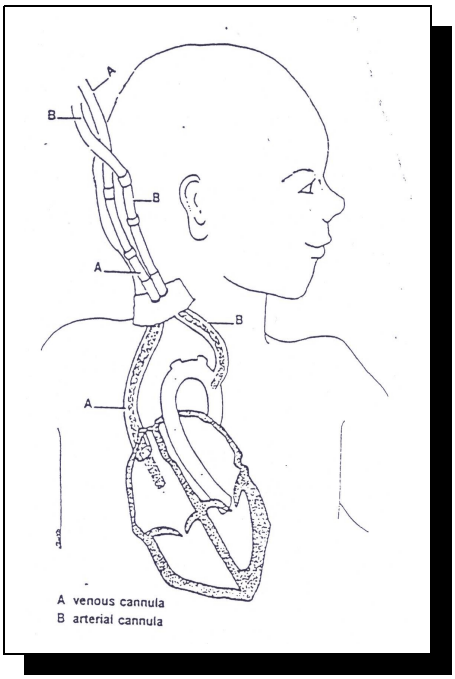


Figura 12

Sangue proveniente dal circuito ECMO e sangue proveniente dal VSn si miscelano



Rispetto al sistema Veno-Venoso, il Veno-Arterioso presenta alcuni vantaggi e alcuni svantaggi:

Vantaggi:

Supporto biventricolare

Supporto cardiopolmonare totale

Basso costo

Efficacia immediata

Familiarità del team con i circuiti e le apparecchiature

Diverse sedi di cannulazione

Applicabile dal neonato all'adulto

Svantaggi:

Alta incidenza di complicanze neurologiche

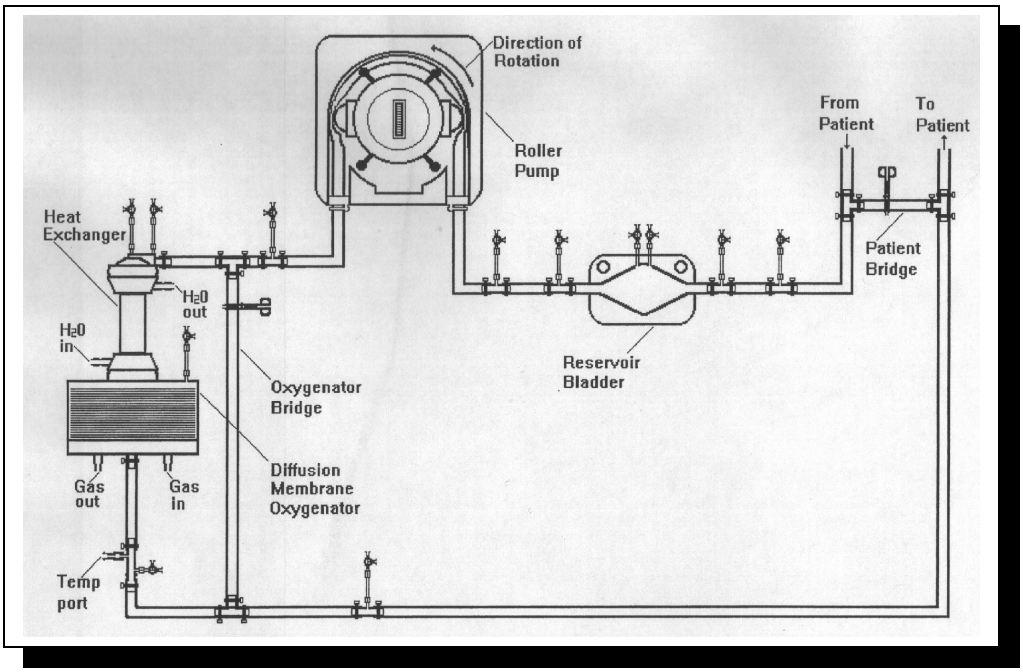
Ridotto flusso polmonare

Complessità del circuito

Inoltre, non è assolutamente da sottovalutare il rischio di embolizzazione sistemica.[28] [29]

Circuito

Figura 13: Schema circuito ECMO VA



Il circuito ECMO è un circuito di tipo "chiuso", cioè in nessun punto del circuito vi è contatto diretto tra il sangue del paziente e l'aria ambiente.

Il circuito è costituito da:

Una cannula venosa connessa ad una linea di drenaggio venoso

Un piccolo reservoir, detto "bladder"

Una pompa roller o centrifuga

Un ossigenatore a membrana

Uno scambiatore termico

Una linea arteriosa connessa ad una cannula arteriosa

La scelta di questi elementi deve essere ponderata in base al peso del paziente e quindi al flusso di pompa che si dovrà mantenere in bypass.

I circuiti ECMO sono realizzati in Cloruro di Polivinile (PVC), con un trattamento biocompatibile che serve a ridurre i danni legati al fenomeno da contatto, all'attivazione del complemento e della cascata coagulativa. Negli anni '90 il trattamento più utilizzato era il coating eparinico, finché non furono introdotti sul mercato i circuiti biomimetici, i quali, attraverso un coating biopassivo di fosforilcolina, un fosfolipide comune a tutte le membrane cellulari, "mimano" l'endotelio riducendo i danni sul sangue derivanti dal contatto con le superfici estranee.

Anche il sottopompa (se si utilizza una pompa roller) deve essere di un diametro adeguato. Per minimizzare lo *shear stress* sulle emazie e prevenire il fenomeno della spallazione e l'eccessivo surriscaldamento dei materiali si preferisce utilizzare un sottopompa in Tygon o in Sylastic "del maggior diametro possibile" (**tab.6**).

Molti centri, invece, preferiscono utilizzare pompe centrifughe. Questa scelta si basa sul fatto che la centrifuga è una pompa non occlusiva, quindi si adatta meglio all'emodinamica del paziente, e offre un margine di sicurezza maggiore in presenza di emboli gassosi o di eccessiva pressione nel circuito, inoltre si elimina il fenomeno della spallazione.

Tra la linea venosa e la pompa vi è una piccola sacca venosa collassabile con controllo del suo volume (**fig.15**), chiamata *bladder* (che significa "vescica"), che raccoglie un volume di priming pari a 50 ml.

Il bladder, costruito in silicone, è funzionalmente un piccolo reservoir venoso, ed è posto su di un supporto (*bladder box*) che dispone di un sensore collegato alla pompa arteriosa. Quando la pressione all'interno del bladder si riduce improvvisamente o la sacca collassa a causa dell'inadeguatezza del ritorno venoso, la pompa riduce il flusso o si ferma e riparte solo quando il bladder è nuovamente pieno (**fig.14**).

Il bladder, come un comune reservoir venoso, è posto nel punto più basso della linea venosa, per favorire il drenaggio per caduta gravitazionale.

Questo device di sicurezza serve ad evitare lo sviluppo di pressioni negative in atrio destro o nella linea venosa, attraverso il fenomeno della cavitazione, che porterebbero aria nel circuito.

Principali cause di allarme del bladder box:

Ostruzione della cannula venosa

Spostamento della cannula venosa

Diminuzione della massa ematica circolante (preload)

Pneumotorace

Uno dei componenti più importanti del circuito ECMO è, senza dubbio, l'ossigenatore a membrana.

L'ossigenatore esclusivamente utilizzato per l'ECMO fino ad oggi (**fig.16**) è un *artificial lung "Avecor"* costituito da una membrana di silicone avvolta a spirale attorno ad una bobina in policarbonato. Questo tipo di ossigenatore possiede un'altissima performance di

scambio gassoso.

Attualmente sono entrati in commercio, e sono sempre più utilizzati, nuovi ossigenatori pretrattati a fibre cave dedicati all'ECMO.

All'interno degli ossigenatori a fibre cave in polipropilene microporoso, lo scambio gassoso avviene grazie al passaggio dei gas attraverso i micropori, negli ossigenatori a membrana, invece, il silicone agisce come una barriera altamente permeabile ai gas ma che separa il compartimento del sangue da quello dei gas. Lo scambio gassoso avviene quindi per diffusione molecolare, come nei polmoni.

Esistono in commercio artificial lung di diverse misure. La loro superficie di scambio varia da 0.6 a 4.5 metri quadri, e la scelta è fatta in base alle dimensioni del paziente.

I flussi massimi di sangue e di gas sono facilmente stimabili con un banale calcolo: il flusso massimo (in l/min) equivale per il sangue a circa 1.5 volte e per i gas a circa 3 volte la superficie dell'ossigenatore; come si può riscontrare nella **tab.7**, che pone a confronto gli indici di performance di 3 ossigenatori neonatali "Avecor" di diverse dimensioni.[30]

Lo scambiatore termico è molto importante in un circuito ECMO, perché il continuo spostamento del sangue lungo il circuito extracorporeo porta ad una consistente perdita di calore. Lo scambiatore termico serve quindi a mantenere la normotermia nelle assistenze di lunga durata.

Lo scambiatore termico può essere separato o integrato

nell'ossigenatore. Quando questo componente del circuito è posto dopo l'ossigenatore funge molto bene anche da bubble trap.

La linea arteriosa è generalmente dello stesso calibro della venosa.

Tabella 7

ECMO Oxygenator Specifications			
Model	**0600**	**0800**	**1500**
Surface Area	0.6 m^2	0.8 m^2	1.5 m^2
Static Priming Volume	90 ml	100 ml	175 ml
Maximum Gas Flow Rate	1.8 L/min	2.4 L/min	4.5 L/min
Maximum Blood Flow Rate	1.0 L/min	1.2 L/min	1.8 L/min
Recommended Maximum Sizing by Patient Weight	10 kg	11 kg	19 kg
Blood Port Dimensions	1/4"	1/4"	1/4"
Compliance*	5 ml/100 mmHg	10 ml/100 mmHg	20 ml/100 mmHg
Maximum Blood Phase Pressure Drop	200 mmHg	300 mmHg	300 mmHg
Maximum Blood Outflow Pressure	400 mmHg	400 mmHg	400 mmHg
Maximum Transmembrane Pressure	750 mmHg	750 mmHg	750 mmHg

Figura 14: Funzionamento del dispositivo di sicurezza posto sul *bladder box*

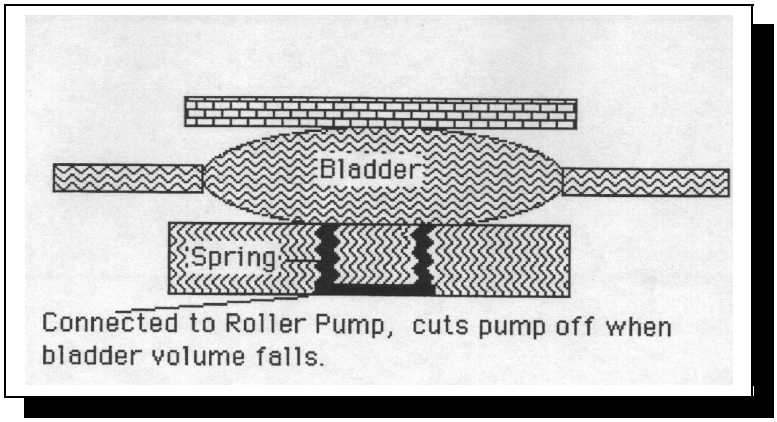


Figura 15: Bladder

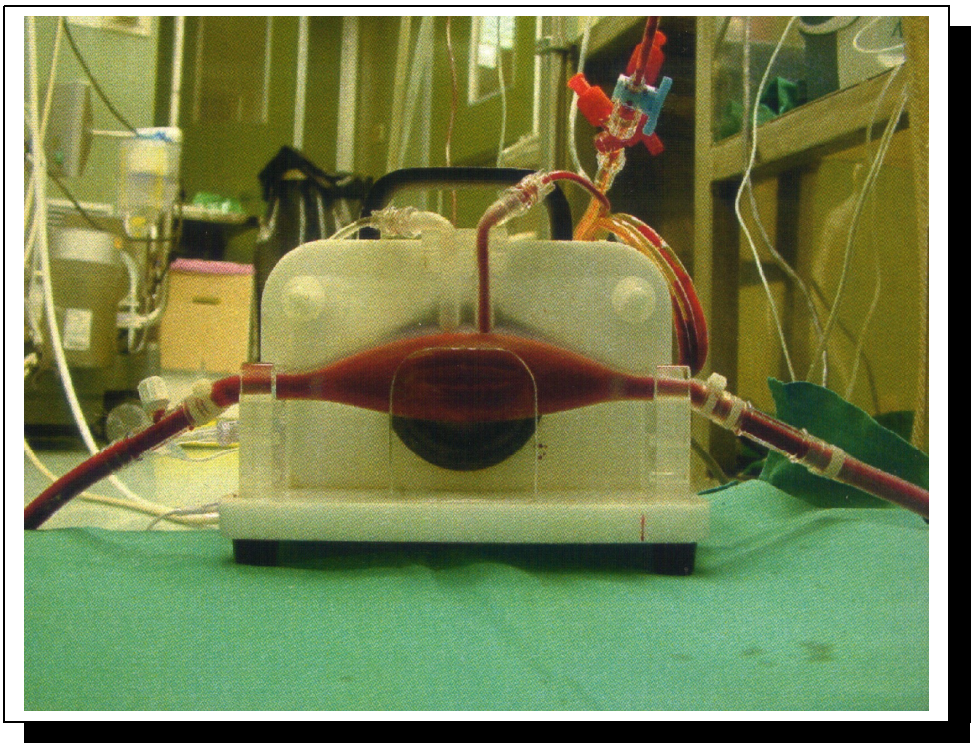


Figura 16: Ossigenatore a membrana

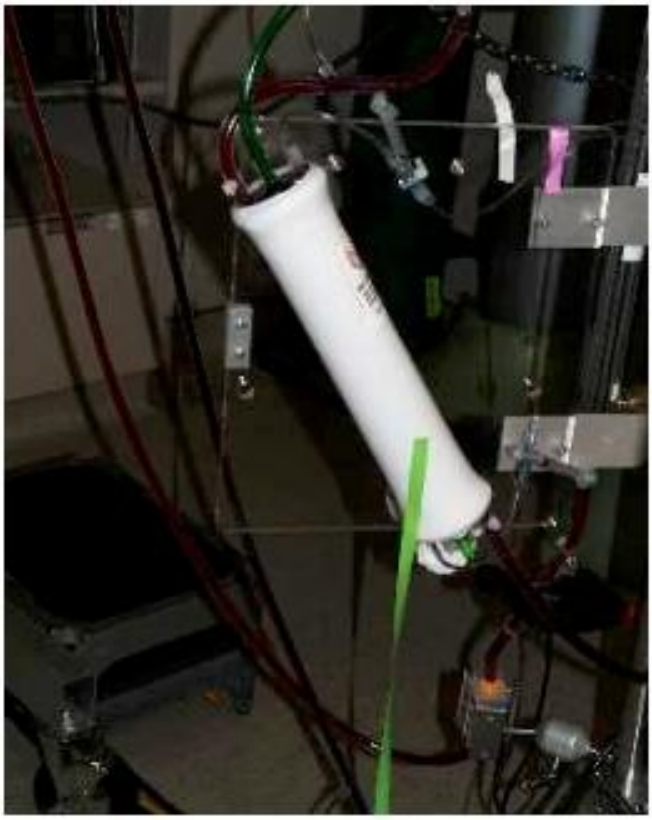
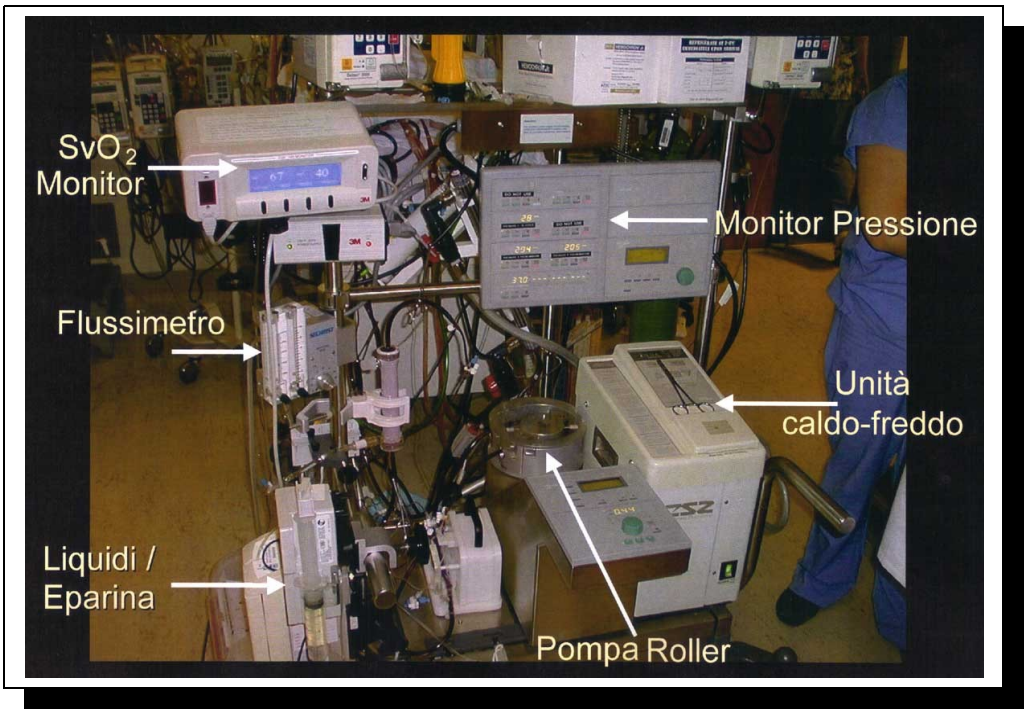


Figura 17: Consolle comandi e devices per la monitorizzazione



Priming e Cannulazione.

Dopo che sono stati analizzati tutti i criteri di selezione, si è deciso di sottoporre il paziente all'ECMO ed è stato ottenuto il consenso informato dai genitori o dal tutore, il paziente viene trasferito in una unità di terapia intensiva attrezzata per la procedura extracorporea, e preparato per la cannulazione e l'istituzione del bypass.

Se, dopo la prima valutazione, si sono verificati degli accidenti o delle situazioni cliniche tali da far sospettare una emorragia cerebrale è opportuno eseguire un esame ultrasonico intracranico.

Il priming del circuito ECMO può richiedere dai 15 ai 60 minuti, in base all'esperienza del perfusionista e del team.

Il priming tipico nell'ECMO prevede:

una unità di emazie concentrate

una unità di plasma fresco

25-50 ml di albumina al 25%

eparina

calcio gluconato

$NaHCO_3$ o Thamesol come tampone.

L'ematocrito della soluzione di priming deve essere tra 40% e 45%.[31]

La procedura di debollaggio con la soluzione di riempimento è identica a quella seguita per i circuiti del BPCP in cardiochirurgia, tranne che per il "lavaggio" con CO_2 e vuoto, quando si utilizzano gli ossigenatori "Avecor". Prima del normale debollaggio, infatti, gli ossigenatori a membrana, vengono "lavati" con CO_2 e poi sottoposti a vuoto.

Nel momento in cui il circuito è pronto, il perfusionista comunica al team chirurgico che si può iniziare la procedura di cannulazione.

A questo punto, l'anestesista somministra curaro, al fine di evitare l'embolia gassosa in fase di inserimento delle cannule, e morfina o fentanyl per l'analgesia e la sedazione.

Il diametro della cannula venosa è il fattore che determina il drenaggio e, di conseguenza, l'adeguatezza del supporto extracorporeo. Su questa base, la cannula va scelta del maggior diametro possibile.

Le cannule venose neonatali per il drenaggio dalla vena giugulare

interna destra hanno un diametro tra 12 e 14 french.

La cannulazione transtoracica è indicata solo nei pazienti sottoposti ad ECMO postcardiotomico. Negli altri pazienti si preferisce, in genere, un accesso extratoracico. La prima scelta per la cannulazione venosa è la vena giugulare interna destra, perché è un grosso vaso che garantisce un drenaggio adeguato e un facile accesso all'atrio destro attraverso una cannula corta. Le vene femorali sono generalmente la seconda scelta per questo tipo di cannulazione, tuttavia, nei pazienti con età inferiore a 5 anni questi vasi sono troppo piccoli per garantire un adeguato drenaggio, per questo si preferisce cannulare la vena iliaca.

Il diametro della cannula di reinfusione arteriosa è meno critico rispetto a quello della venosa, ma deve essere grande abbastanza da supportare il flusso massimo previsto per il paziente senza generare pressioni superiori a 150-200 mmHg sulla linea arteriosa.

Generalmente, nel paziente neonatale, si utilizzano cannule arteriose con un diametro tra 8 e 10 french.

La cannula arteriosa ha generalmente un solo foro di uscita, a differenza della venosa che, per favorire il drenaggio, possiede diversi fori lateralmente al tip.

Nei pazienti postcardiotomici la sede di cannulazione arteriosa transtoracica è direttamente in aorta ascendente.

La sede preferita di cannulazione arteriosa extratoracica nei neonati o nei pazienti di basso peso è l'arteria carotide comune, in quanto

garantisce un accesso diretto all'arco aortico.

Si è molto dibattuto sul problema della ligatura dell'arteria carotide e sulle possibili conseguenze a lungo termine[32 33]. Nella maggior parte dei neonati sottoposti ad ECMO cardiaco non viene effettuata la ricostruzione dell'arteria carotide per diversi motivi: studi con la PET , l'angiografia, e i radioisotopi, hanno evidenziato una normale simmetria del flusso ematico cerebrale, dovuto al circolo arterioso collaterale, che si instaura immediatamente dopo la cannulazione[34]. La ricostruzione dell'arteria carotide dopo la sospensione del bypass può essere associata ad una riduzione degli esiti neurologici a distanza, tuttavia non è esente da rischi dovuti a possibili fenomeni embolici, al flusso turbolento che si può produrre in seguito alla riparazione, al possibile danno da riperfusione in zone precedentemente ipoperfuse. A tutt'oggi la ricostruzione della carotide viene effettuata in un ristrettissimo numero di centri ECMO e non vi è un definitivo consenso sulla sua necessità.

La procedura di cannulazione è generalmente eseguita attraverso l'incisione diretta del vaso.

Il paziente è posto in posizione supina, con il capo rivolto verso sinistra, con uno spessore posizionato sotto le spalle per estendere il collo. Viene effettuata l'analgesia con fentanyl (6 mcg/kg), paralisi con pancuronio (0,1 mg/kg). Viene praticata un'incisione cervicale trasversale lunga 2-3 cm appena sopra la clavicola, incidendo il muscolo sternocleidomastoideo(**fig.18**). La dissezione di questo

muscolo espone l'arteria carotide comune, la vena giugulare interna e il nervo vago. La manipolazione della vena deve essere minimizzata, per evitare vasospasmi che ostacolerebbero l'introduzione della cannula.

L'arteria carotide comune decorre medialmente e posteriormente e si può incidere con una certa sicurezza, perché non presenta alcuna diramazione a quest'altezza. Prima di inserire le cannule viene somministrata l'eparina (100 UI/Kg) per via endovenosa. Le punte delle cannule venosa ed arteriosa, devono essere posizionate rispettivamente all'imbocco del tronco brachiocefalico e nella parte distale dell'atrio destro. Affinché le due cannule siano posizionate correttamente, nel paziente neonatale la venosa dovrà essere inserita per una lunghezza di 6 cm e l'arteriosa per 2,5 cm dal punto di incisione[35]. Prima di fissare definitivamente le cannule si controlla radiologicamente la loro corretta posizione (**fig.19**), che nei giorni successivi può essere verificata ecograficamente.

La scelta preferita del sito di cannulazione arteriosa nei pazienti pediatrici o adolescenti ricade sulla femorale, ma anche in questo caso, nei pazienti con età inferiore a 5 anni questo vaso è troppo piccolo e si preferisce cannulare l'arteria iliaca.

La cannulazione percutanea (**fig.20**) è una tecnica che si usa preferibilmente nei pazienti adulti. In questo caso, viene applicata la tecnica di Seldinger.

Figura 18

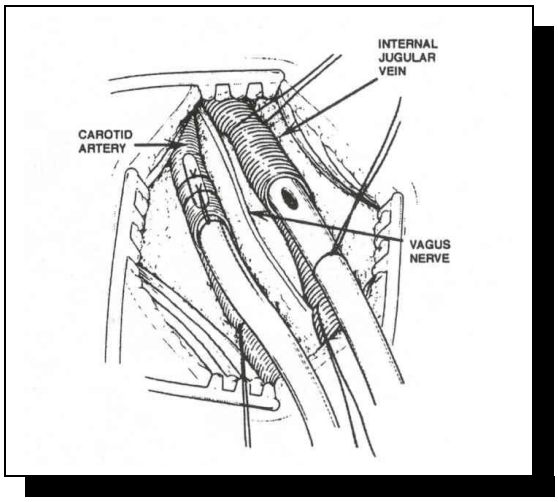


Figura 19

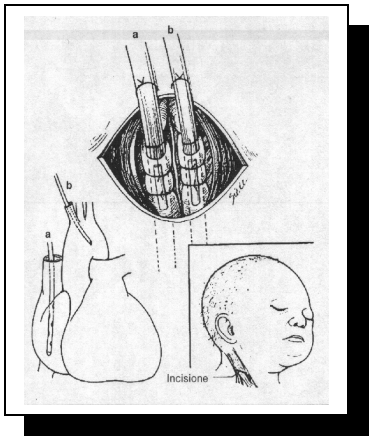


Figura 20: Cannulazione femorale percutanea in un paziente adulto

Emergenze e Complicanze.

Il bypass extracorporeo di lunga durata può presentare occasionalmente complicanze di vario genere, che talvolta insorgono improvvisamente e possono avere una progressione molto rapida con conseguenze gravi e talvolta fatali. È quindi di fondamentale importanza avere accanto al paziente personale esperto e adeguatamente addestrato alla gestione dei possibili problemi, riguardanti sia il paziente sia il circuito.

Ogni parte del circuito extracorporeo può essere virtualmente soggetta a rottura o malfunzionamento. Nella **tabella 8** sono riportate le principali complicanze meccaniche in ordine di frequenza, in base ai dati dell'ELSO.

Tabella 8

Complicanza	Incidenza %
Problemi connessi alle cannule	8
Problemi connessi all'ossigenatore	5
Presenza di coaguli	5
Rottura del circuito	2
Guasto della pompa	2
Malfunzionamento dell'ossigenatore	1
Aria nel circuito	1
Altre complicanze meccaniche	11

I problemi più comuni riguardano le cannule: la cannula venosa può essere inserita in maniera non ottimale in atrio destro riducendo in tal modo il drenaggio venoso e quindi la volemia nel circuito extracorporeo.

I problemi a carico della cannula arteriosa possono riguardare l'inserzione troppo profonda in aorta discendente, o l'erroneo posizionamento nella succlavia. L'eccessiva introduzione in aorta ascendente può causare un aumento del postcarico all'eiezione del ventricolo sinistro, e contribuire all'aggravamento dell'insufficienza ventricolare sinistra. Il kinking o l'occlusione parziale della cannula, ad esempio per un coagulo, causano una riduzione del drenaggio venoso con conseguente diminuzione importante del flusso extracorporeo e deterioramento delle condizioni del paziente.

L'**ossigenatore** è, in ordine di frequenza, la seconda parte del circuito soggetta a malfunzionamento. Bisogna controllare frequentemente il corretto funzionamento dell'ossigenatore attraverso la valutazione della PO_2 e della PCO_2 in entrata e in uscita dello stesso: un gradiente di almeno 100 mmHg per la PO_2 e di 10 mmHg per la PCO_2 sono indice di buon funzionamento.

Altri controlli riguardano il gradiente pressorio tra ingresso e uscita dell'ossigenatore, conta piastrinica, emoglobina libera plasmatica, e i prodotti di degradazione del fibrinogeno per evidenziare una eventuale coagulopatia da consumo causata dall'ossigenatore.

La rottura o la deconnessione dei tubi del circuito è un evento drammatico, ma oggi molto meno frequente che in passato grazie al miglioramento dei materiali.

La **presenza di aria nel circuito** è un'evenienza non infrequente e certamente molto pericolosa per il rischio di embolia gassosa. In tal

caso bisogna immediatamente clampare le linee di drenaggio e di infusione del circuito per escludere il paziente dal bypass, rimuovere l'aria ricircolando sugli shunt, controllare e debollare energicamente ogni parte del circuito e ripristinare il bypass aprendo nuovamente le linee arteriosa e venosa e chiudendo gli shunt.

La **tabella 9** indica le principali **complicanze di tipo clinico** in ordine di frequenza; le **complicanze emorragiche** sono le più frequenti a causa dell'anticoagulazione sistemica. Anche per quanto riguarda le complicanze, la ELSO riporta la media dei valori dall'inizio dell'applicazione della tecnica; con il tempo si è avuta una continua evoluzione e negli ultimi anni si è assistito a una riduzione significativa dell'incidenza delle complicanze. Ad esempio, l'incidenza di emorragie intracraniche è del 15%, ma si è passati dal 29% dei primi 100 casi al 4-5% delle casistiche più recenti.

Tabella 9

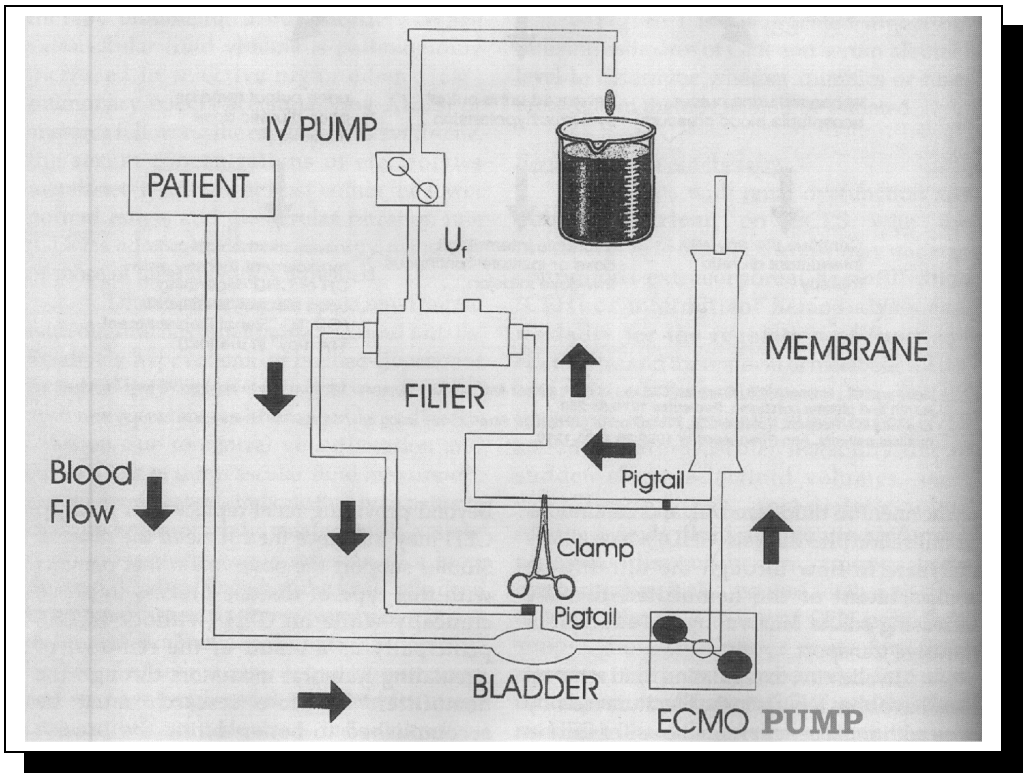
Complicanza	Incidenza %
Emorragia	16
Convulsioni	15
Disfunzione cardiaca	11
Insufficienza renale	11
Ipertensione	9
Anomalie elettrolitiche	9
Emolisi	8
Pneumotorace	5

Sepsi	5
Aritmie	3

L'**emorragia cerebrale** può avere fattori predisponenti negli eventi precedenti l'ECMO: l'ipossia, l'acidosi, l'ischemia, l'ipotensione, la sepsi, la coagulopatia, e l'infusione di soluzioni ipertoniche durante la rianimazione sono tutte condizioni che possono contribuire alla genesi della emorragia cerebrale, che si può manifestare o aggravare durante il bypass a causa dell'eparinizzazione. Questa complicanza è l'evenienza più grave ed impone la sospensione dell'ECMO. Un moderato **sanguinamento** è presente frequentemente **nel sito della cannulazione**; questo inconveniente è minimizzato con l'uso di una accurata tecnica chirurgica, dell'elettrocauterio, ed eventualmente di emostatici topici[36]. Ogni sito di intervento chirurgico può virtualmente essere sede di sanguinamento[37]. Sono inoltre riportate **emorragie** a livello intracranico, polmonare, gastrointestinale, intratoracico, addominale. La presenza di emorragia richiede la riduzione della dose di eparina in modo da mantenere i parametri coagulativi il più possibile vicini a quelli fisiologici. Può essere utile la somministrazione di composti come l'acido aminocaproico o l'aprotinina, che sono spesso utilizzati nel corso di interventi chirurgici durante ECMO. Nei casi più gravi di emorragia si può sospendere l'infusione di eparina temporaneamente, a rischio però di causare la formazione di coaguli nel circuito e nell'ossigenatore, e di doverli quindi sostituire in emergenza.

Le emorragie gastrointestinali si giovano di un trattamento con antiacidi e/o ranitidina. Un'ecografia renale dovrà escludere malformazioni, e l'infusione di furosemide (1-2 mg/kg) è generalmente sufficiente ad incrementare la diuresi. Nei casi più gravi che esitano in **insufficienza renale** è indicato l'uso dell'emofiltrazione[38 39], che viene applicata direttamente al circuito e consente agevolmente la rimozione di liquidi ed elettroliti (**fig.21**).

Figura 21: Schema di ultrafiltrazione nel circuito ECMO (Ospedale Pediatrico Bambin Gesù)



L'**ipertensione** si osserva solitamente dopo i primi giorni di bypass e può essere trattata con idralazina o captopril quando la pressione sistolica supera i 60 mmHg.

Un modesto grado di **depressione cardiaca** (stun miocardio) è abbastanza comune come conseguenza dell'ECMO stesso, e si risolve in genere dopo le prime 48 ore di bypass. In caso di sintomatologia più importante bisogna escludere un tamponamento pericardico da emotorace o uno pneumotorace. Queste condizioni provocano un aumento della pressione intrapericardica e una diminuzione del ritorno venoso.

Durante bypass VA la triade costituita dall'aumento della PaO_2, riduzione della SvO_2 e graduale riduzione del flusso extracorporeo con progressivo deterioramento emodinamico, deve indicare la presenza di uno **pneumotorace iperteso** o di un **tamponamento cardiaco**.

È inoltre possibile avere **aritmie** dovute a malposizionamento della cannula venosa che può irritare il sistema di conduzione atriale; in tal caso lo spostamento della cannula stessa risolverà il problema.

L'**emolisi** è una complicanza dovuta al traumatismo diretto dei globuli rossi con l'ossigenatore, le connessioni, la pompa roller o altre parti del circuito[40]. Ancora, la presenza di coaguli nel circuito può innescare una coagulopatia tramite attivazione del complemento, piastrine o fattori della coagulazione che causano l'adesione al coagulo e la lisi dei globuli rossi. In presenza di emolisi importante dovuta a questo meccanismo può essere indicata la sostituzione dell'ossigenatore o di tutto il circuito.

Conduzione.

Gli scopi principali dell'ECMO sono:

mantenere un flusso idoneo per una buona perfusione

prevenire la distensione miocardica

ridurre il consumo miocardico e favorirne al massimo il suo recupero.

Subito dopo la cannulazione, si instaura il bypass, e si aumentano lentamente e progressivamente i flussi, adeguandoli in base ai valori della saturazione venosa in-linea, della pressione arteriosa, della PVC e della PAS. La gittata cardiaca stimata è in un neonato approssimativamente di 200 ml/kg/min e in un paziente pediatrico di circa 120-150 ml/Kg/min, e su questo valore si calcola il grado percentuale di assistenza.

Come è stato già sottolineato, lo scopo dell'ECMO è di mettere a riposo il cuore e i polmoni, quindi un flusso di 95-120 ml/Kg/min in un paziente pediatrico e di 160 ml/kg/min in un neonatale, assicura un'assistenza dell'80%.

La ventilazione viene gradualmente decrementata in concomitanza, finchè non si raggiunge una adeguata saturazione arteriosa e venosa.

Secondo il protocollo dell'OPBG di Roma[41], i flussi all'istituzione dell'ECMO devono essere di 20 ml/Kg/min, e vanno aumentati molto lentamente, per evitare un mixing troppo veloce, fino al raggiungimento di un flusso massimo di 125-200 ml/Kg/min,

verificando che a questi flussi la $SatvO_2$ sia superiore al 65%.

Nelle prime ore di bypass si può avere una moderata ipovolemia dovuta alla vasodilatazione, all'equilibrio dei cristalloidi nello spazio extracellulare, all'ipovolemia conseguente alle perdite ematiche, o alla compliance del circuito extracorporeo. Bisogna però porre la massima attenzione che non si tratti di una falsa ipovolemia, dovuta a problemi di drenaggio.

L'assetto ventilatorio, se il supporto è totale, viene portato in 10-15 minuti dall'inizio del bypass a: FR di 10 atti/min, FiO_2 inferiore a 0.30, PIP non superiore a 25-30 cmH_2O, PEEP 8-10 cmH_2O e TI di 0,5 secondi.

Nelle prime ore di bypass spesso si osserva un peggioramento radiografico con un'opacizzazione bilaterale dell'area polmonare, probabilmente secondario alla brusca diminuzione delle pressioni nelle vie aeree, dovuta alla riduzione del ventilatore all'istituzione del bypass e alla ipoperfusione di tali organi.

L'applicazione di valori di PEEP tra 8 e 10 cmH_2O può aiutare a ridurre l'opacizzazione polmonare. Generalmente questo quadro si risolve spontaneamente dopo circa 2 giorni[42]; è questo il motivo per il quale l'ECMO non si deve mai interrompere prima di 48 ore di assistenza.

Il flusso extracorporeo viene regolato per mantenere la SvO_2 superiore al 70%, valori fisiologici di pH (7.35-7.45), di PaO_2 (150-200 mmHg), di $PaCO_2$ (35-45 mmHg) e valori di MAP tra 50 e 60 mmHg.

Durante ECMO bisogna aver presente che vi sono due entità cardiopolmonari distinte: una è costituita dal sistema cardiopolmonare del neonato e l'altra dalla macchina cuore-polmone. Di fronte ad un problema o ad un peggioramento del bambino, bisogna sempre tenere presente questa distinzione e capire se il problema riguarda il paziente o la pompa.

All'inizio dell'ECMO il bambino è spesso completamente dipendente dal bypass per la sua ossigenazione; per quanto riguarda l'interpretazione e la regolazione dell'emogasanalisi, gli scambi gassosi dipendono non più dai polmoni, bensì dall'ossigenatore e dal flusso di pompa.

L'ossigenazione dipende soprattutto dal flusso extracorporeo, che a sua volta dipende dalla volemia; pertanto, in caso di ipossiemia si dovrà aumentare il flusso extracorporeo, controllando l'adeguatezza della volemia. Un altro parametro da considerare per l'ossigenazione è l'emoglobina: per avere un'adeguata capacità di trasporto dell'ossigeno il livello di Hb va mantenuto superiore a 14-15 g%, e l'ematocrito intorno a 40-45%. La CO_2 si regola, invece, variando il flusso di gas (l/min) che ventila l'ossigenatore (agendo sul gas blender): in caso di ipercapnia il flusso verrà aumentato, per lavare una quota maggiore di CO_2, e ridotto in caso di ipocapnia.

Durante il bypass è molto importante la cura dei polmoni: la fisioterapia respiratoria viene regolarmente eseguita, come pure le periodiche aspirazioni tracheali.

Per quanto riguarda il supporto farmacologico, il bambino è mantenuto in uno stato di sedazione e analgesia con infusione continua di benzodiazepine e fentanyl o morfina (Fentanyl 6 gamma/Kg 1ª dose; 6 gamma/Kg/hr mantenimento; dopo alcuni giorni è frequente raddoppiare la dose o passare alla morfina per tachifilassi); raramente si ricorre alla curarizzazione, solo quando è necessario per evitare la tendenza alla ritenzione idrica.

L'infusione di inotropi è ridotta lentamente o mantenuta a dosaggi renali, al contrario di quanto accade nell'ECMO VV, durante il quale si somministrano dopamina e dobutamina per mantenere una buona contrattilità cardiaca.

Antibiotici ad ampio spettro (ampicillina ed un aminoglicoside) sono somministrati alle dosi abituali, come profilassi per le infezioni.

L'impiego di diuretici (furosemide) è utile per mantenere una diuresi valida ed evitare il sovraccarico di liquidi, soprattutto nelle prime fasi del bypass.

Una diuresi imponente si osserva generalmente dopo le prime 24 ore di assistenza, a causa dell'edema che si sviluppa durante le prime ore di ECMO.

In alcuni pazienti la funzione renale può risultare temporaneamente deficitaria, in questi casi è necessario utilizzare un emofiltro, montato sul circuito extracorporeo, per eliminare i fluidi in eccesso.

Il bilancio idrico va controllato con particolare attenzione registrando con meticolosa precisione tutte le entrate e le uscite; oltre a diuresi,

perdite ematiche, perdite dai drenaggi, ed evaporazione bisogna tenere presente che vi è una perdita di acqua dall'ossigenatore di circa 2 $ml/m^2/h$. Le entrate devono rimpiazzare tutte le uscite per avere un bilancio in pareggio. L'apporto idrico varia generalmente tra 50 e 100 ml/Kg/die.

La nutrizione ha sicuramente una priorità altissima nel paziente critico sottoposto ad ECMO. Il paziente viene nutrito per via parenterale, e va iniziata al più presto per garantire un adeguato apporto calorico. La nutrizione viene gestita con tempi e modi simili a quelli degli altri bambini critici in terapia intensiva.

Sono spesso necessarie trasfusioni per reintegrare le perdite o per ristabilire un'adeguata volemia nel circuito, fattore fondamentale per il buon funzionamento del bypass extracorporeo: l'albumina è il colloide maggiormente utilizzato per ripristinare rapidamente la volemia, soprattutto in urgenza, in attesa che l'emoteca invii i prodotti del sangue richiesti. In caso di ipovolemia dovuta ad anemia si trasfondono emazie concentrate, se l'ematocrito è invece normale si ricorre al plasma.

L'ematocrito può risultare basso anche per eccessiva emodiluizione in una situazione di ipervolemia; in tal caso è indicata la somministrazione di diuretici per eliminare i liquidi in eccesso.

Gli infermieri che seguono il neonato in ECMO hanno un ruolo fondamentale. L'assistenza del neonato in ECMO non è sostanzialmente diversa da quella degli altri neonati in condizioni

critiche, con particolare attenzione al controllo e alla registrazione dei parametri vitali, di quelli ventilatori, all'esecuzione dell'emogasanalisi, al controllo delle medicazioni, di eventuali emorragie, di infusioni e terapie, del bilancio delle entrate e delle uscite, del monitoraggio dell'ACT, degli esami ematici e colturali periodici. È importante evitare iniezioni intramuscolo, punture del tallone o venose per evitare sanguinamenti prolungati, va posta particolare attenzione a tutte le manovre che possono provocare emorragie (come la broncoaspirazione), che devono essere eseguite con la massima delicatezza, tenuto conto che il bambino è sottoposto ad eparinizzazione sistemica.

Il perfusionista deve possedere un buon grado di esperienza e di addestramento per fronteggiare adeguatamente le emergenze, in particolare nell'escludere il bambino dal bypass e nel ripristinare, in collaborazione con il team anestesiologico, la ventilazione meccanica in caso di embolia o altra grave complicanza.[43]

Nei giorni seguenti, non appena le patologie cardiopolmonari guariscono, il processo infiammatorio regredisce, il profilo radiografico polmonare si fa più chiaro, Quando sono presenti queste condizioni, si tenta gradualmente lo svezzamento dal bypass.

Figura 22: Unità di Terapia Intensiva attrezzata per un paziente ECMO.

Anticoagulazione.

La cascata coagulativa (**fig.23**) è un processo che, attraverso una serie di tappe in sequenza obbligata, porta alla formazione di un coagulo stabile. Ciò comporta che una serie di proteine (fattori plasmatici della coagulazione), presenti nel sangue allo stato inattivo, venga attivata mediante uno dei due meccanismi possibili: la *via intrinseca* cosiddetta in quanto non richiede fattori extraplasmatici (eccetto il fattore piastrinico 3) e la *via estrinseca* innescata da un complesso molecolare tissutale: la tromboplastina tissutale (Fattore III).

Sia il Fattore VIII che il complesso costituito dal Fattore VII con la tromboplastina tissutale, in presenza di ioni Ca^{++}, sono in grado di innescare la *via comune*, attivando il Fattore X, che assieme al Fattore V, il fattore piastrinico 3 e gli ioni Ca^{++} trasformano la protrombina in trombina. La trombina è in grado di formare i monomeri di fibrina staccando dal fibrinogeno (Fattore I) i fibrinopeptidi A e B; i monomeri di fibrina, riunendosi tra loro, costituiscono il coagulo di fibrina (**fig.22**) solubile che ancora non è in grado di stabilizzare il trombo. La trombina però attiva anche il Fattore XIII il cui compito è appunto quello di stabilizzare e rendere insolubile il coagulo di fibrina.

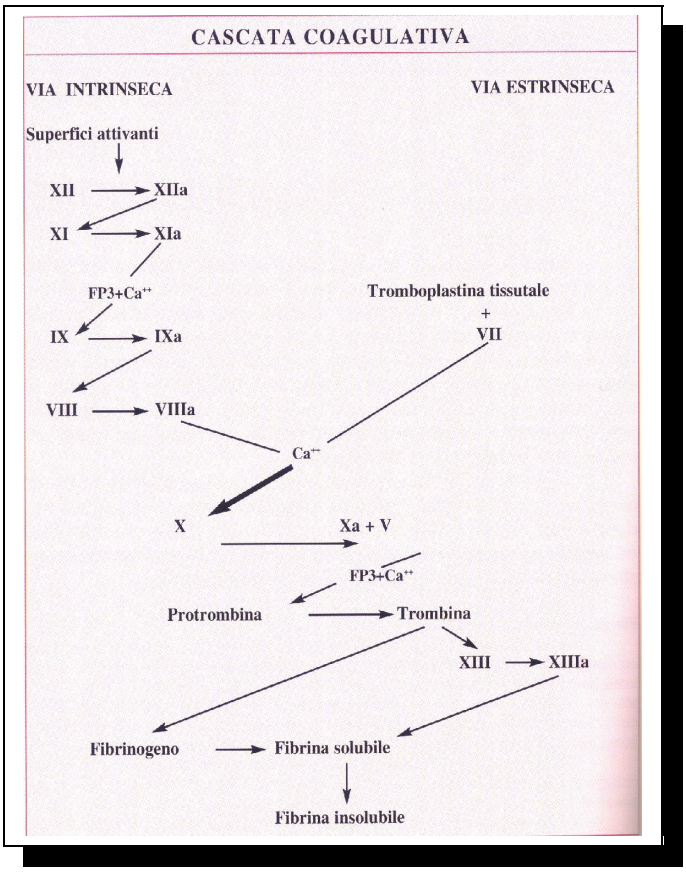
Esistono fisiologicamente meccanismi di controllo della coagulazione, come l'antitrombina III (ATIII) che inattiva la trombina mano a mano che viene formata.

Inoltre la fibrina stessa viene aggredita da sistemi intrinseci di controllo che finiscono per dissolverla come la plasmina, enzima

attivo derivante dal plasminogeno[44].

È proprio sul primo di questi meccanismi che andiamo ad interagire grazie all'ausilio dell'eparina.

Figura 23: La cascata coagulativa



Le eparine, infatti, agiscono essenzialmente inibendo l'attività della trombina, tramite la catalizzazione dell'ATIII e l'attività del Fattore X attivato, il quale esplica un ruolo centrale nella cascata coagulativa, trasformando la protrombina in trombina.

Poiché l'azione dell'eparina è diretta, l'effetto anticoagulante è immediato: questo consente un risultato terapeutico rapido e rapidamente reversibile. L'inibizione dell'eparina si ottiene, infatti, con il solfato di protamina alla dose empirica di 1mg ogni 100 UI/Kg

di eparina somministrata[45].

È ormai ampiamente dimostrato come i circuiti extracorporei influenzino l'emostasi in diverse maniere. La conta piastrinica può risultare ridotta a causa dell'adesione delle piastrine alle superfici esterne o per la formazione di aggregati. È noto che in corso di bypass cardiopolmonare si scatena un'attivazione da contatto, generalmente aumenta la fibrinolisi e la produzione di trombina[46]. Anche la natura delle patologie di base può influenzare l'emostasi, ad esempio una sepsi può indurre CID (coagulazione intravascolare disseminata) attraverso l'interazione delle citochine con l'endotelio vascolare[47 48] e attivazione da contatto attraverso la riduzione del C1-inibitore (C1-INH) e dell'α_2-macroglobulina[49].

La trombocitopenia che si osserva durante le prime 24 ore di assistenza è data dall'eparina stessa, ed è inoltre il risultato dell'emodiluizione, ma anche dell'adesione piastrinica alle superfici estranee del circuito; vi è inoltre una quota di piastrine che viene sequestrata negli organi.

La circolazione all'interno di un circuito extracorporeo provoca nelle piastrine delle variazioni morfologiche, che portano all'attivazione e all'aggregazione (**fig.25**), seppur transitorie.

Figura 24: Coagulo di Fibrina

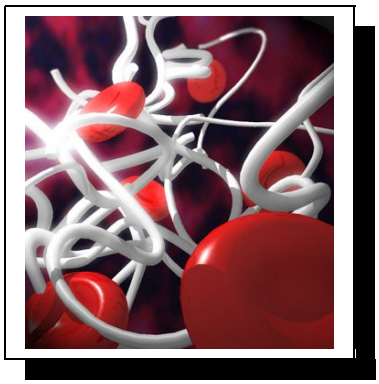
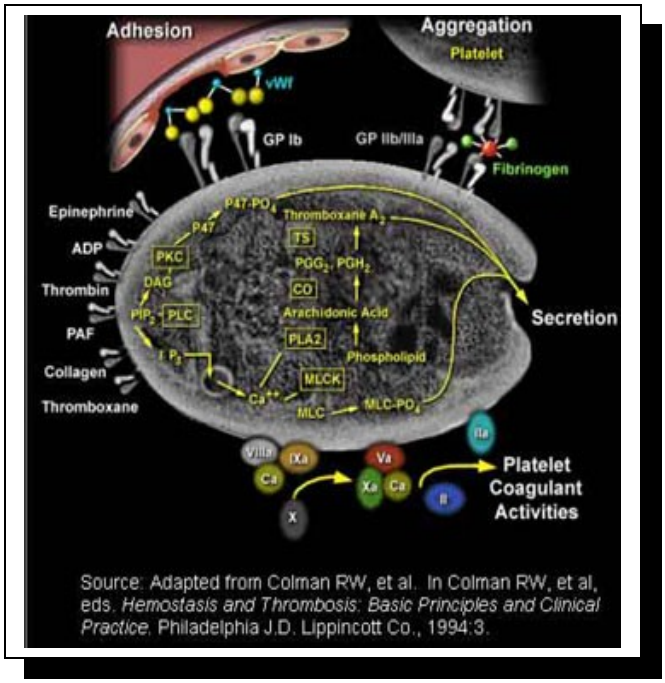


Figura 25: Attivazione Piastrinica



Durante ECMO, così come avviene nel BPCP, vi è generazione di callicreina e deplezione degli inibitori del Fattore XIIa e della callicreina, e contemporaneamente vi è rilascio di elastasi da parte dei neutrofili[50].Questa aumentata attivazione da contatto può promuovere direttamente o indirettamente la fibrinolisi e il rilascio di mediatori cellulari dell'infiammazione. Gli effetti dell'attivazione da contatto con il circuito extracorporeo sono ancora più dannosi, nel paziente

critico, quando è in corso una sepsi. L'attivazione da contatto è, dunque, uno dei processi più pericolosi per quanto riguarda la gestione dell'emostasi durante ECMO. Sono questi i motivi per i quali un tempo si creava abitualmente un coating con albumina al 25%, che aveva l'effetto di prevenire l'adesione piastrinica e l'attivazione da contatto; e sono ancora questi i motivi che hanno spinto negli ultimi anni a sviluppare dei nuovi sistemi di eparinizzazione del circuito e di coating biopassivi di tipo biomimetico, che grazie alla fosforilcolina mimano l'endotelio vasale.

In fase di cannulazione l'ACT deve essere superiore a 400 secondi, per questo viene somministrato un bolo di eparina di 100 UI/Kg.

Durante l'assistenza extracorporea in ECMO l'eparina viene somministrata direttamente all'interno del circuito, con l'ausilio di una pompa siringa, ad un dosaggio tra 10 e 30 UI/Kg/h, al fine di mantenere un ACT tra 180 e 200 secondi. Questi valori, inferiori a quelli del bypass cardiopolmonare durante cardiochirurgia, sono adeguati in ECMO, poiché si tratta di un circuito chiuso.

Monitoraggio.

L'equipe che si trova a gestire un paziente pediatrico o neonatale sottoposto al trattamento ECMO deve costantemente monitorizzare dei parametri fondamentali per la vita del bambino e per la buona riuscita della terapia.

Le tecnologie odierne ci permettono di utilizzare dei dispositivi di monitoraggio in linea dei valori emogasanalitici, delle pressioni, delle temperature, della coagulazione e di tutti quei parametri la cui valutazione, in precedenza, richiedeva un tempo più lungo.

La SvO_2 è un parametro molto importante perché indica l'adeguatezza del trasporto di ossigeno in rapporto al suo consumo, e può essere monitorata in continuo con un sensore ossimetrico posto sulla linea venosa del circuito[51].

La funzione polmonare è valutata giornalmente con la radiografia del torace e con lo studio della meccanica polmonare. Periodicamente vengono eseguite le ecocardiografie per valutare la funzione cardiaca, il grado di ipertensione polmonare e la corretta posizione delle cannule[52].

Il controllo dello stato neurologico include la valutazione della fontanella anteriore, del riflesso pupillare, del livello di coscienza, del tono muscolare e della reattività. Giornalmente viene eseguita un'ecografia cerebrale per escludere eventuali emorragie.

I valori di ematocrito, emoglobina, pH, HCO^-_3 e i lattati vanno monitorati periodicamente tramite l'emogasanalisi.

La verifica del circuito deve riservare una particolare attenzione al controllo di eventuali bolle, emboli, coaguli, rotture, abrasioni, che se trascurati potrebbero avere conseguenze drammatiche.

Periodicamente vengono effettuati dei prelievi dal circuito per controllare il corretto funzionamento dell'ossigenatore e per il monitoraggio dell'anticoagulazione.

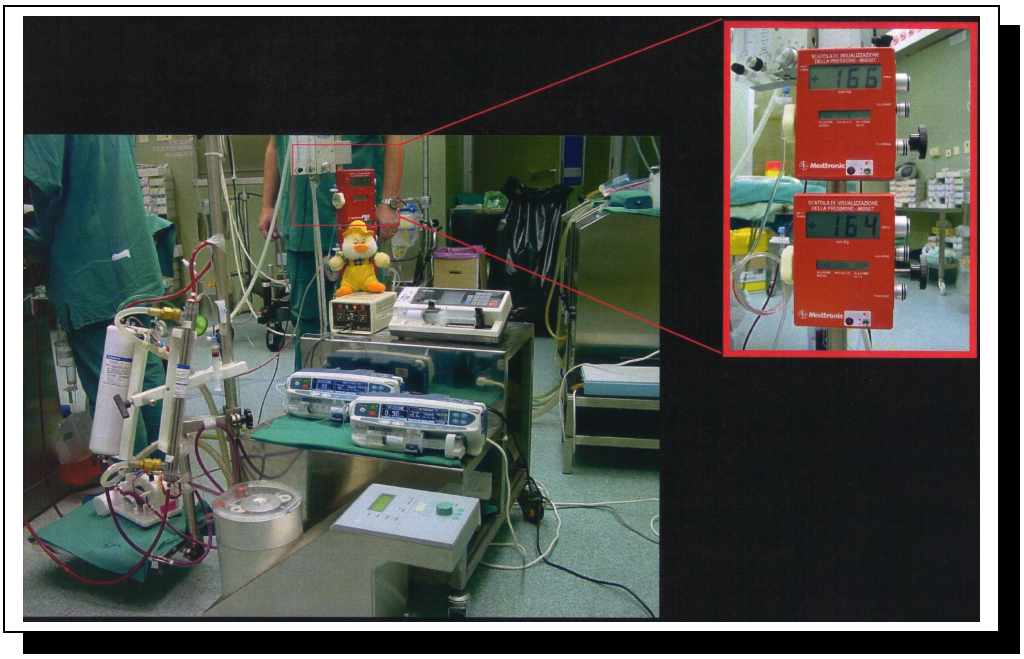
La coagulazione del sangue viene controllata attraverso l'ACT eseguito a cadenza oraria, mentre TT, APTTs, PTs, TAT, D-dimero, TEG, dosaggio eparinico, valori di ATIII e fibrinogeno, vengono controllati in laboratorio giornalmente.

La conta piastrinica deve essere effettuata frequentemente, poiché durante il bypass si ha un continuo consumo di piastrine per la loro adesione, anche se ridotta dall'utilizzo di materiali biocompatibili, al circuito; e sono necessarie periodiche trasfusioni per mantenere il loro livello al di sopra di 70.000-100.000/mm^3.

Le pressioni nel circuito sono costantemente monitorizzate con l'ausilio di monitor in linea, collegati a dei trasduttori montati sul circuito (**fig.26**). Va posta particolare attenzione al ΔP (o pressure drop) tra ingresso e uscita dell'ossigenatore. Un valore di pressure drop superiore al doppio rispetto a quello indicato dalla casa costruttrice potrebbe indicare la trombosi dell'ossigenatore.

Il controllo della temperatura del paziente, infine, è effettuato attraverso il monitoraggio delle temperature periferiche.

Figura 26: Monitoraggio in linea delle pressioni sul circuito (Osp. Pediatr. Bambin Gesù)



Svezzamento.

Quando, dopo alcuni giorni di trattamento, il sistema cardiovascolare del paziente garantisce, previo controllo ecodoppler, il 70-80 % della portata e le condizioni generali sono buone si può iniziare la delicata fase dello svezzamento.

È possibile, a questo punto, ridurre il flusso extracorporeo e ventilare il paziente in modo convenzionale: si aumentano la FiO_2 del ventilatore al 100%, la frequenza a 40 atti/min. Si riducono i flussi di pompa di circa 60 ml/h, e si valuta la risposta del bambino con uno stretto monitoraggio dell'emogasanalisi.

Contemporaneamente, se necessario, si riprende l'infusione degli inotropi.

Se il bambino mostra di tollerare questo tentativo, si prosegue con lo svezzamento, se invece le sue condizioni peggiorano, si ritorna prontamente in bypass e si rimanda lo svezzamento ai giorni seguenti.

In questa fase vanno osservati con attenzione maniacale i parametri vitali: pressioni (PA, PVC, PAS), la curva arteriosa, la diuresi, i parametri emogasanalitici, l'emostasi, le temperature, ecc.

Non bisogna inoltre dimenticare che una riduzione dei flussi porta a un abbassamento della velocità con la quale il sangue scorre all'interno del circuito, aumentando così il rischio di trombosi. Durante questa fase, quindi, bisogna aumentare l'infusione di eparina, mantenendo un ACT più elevato che in precedenza, con valori di circa 220-240 secondi.

Dopo un periodo stabile di 12 ore con un flusso di 30-50 ml/Kg/min, si può uscire dal bypass.

L'uscita è un momento estremamente delicato, e generalmente non comporta gravi complicanze solo se è stata eseguita una procedura di svezzamento ottimale.

In questa fase le infusioni vengono somministrate direttamente al bambino.

Il bypass è staccato e le linee vengono clampate.

Decannulazione.

Appena si interrompe il bypass, e si osserva che le condizioni emodinamiche del paziente sono stabili, si può iniziare la procedura di decannulazione.

Si sospende, a questo punto, la somministrazione di eparina.

L'intervento di decannulazione viene eseguito con le stesse modalità (posizione, anestesia, ecc.) utilizzate durante la cannulazione, e quando possibile, dovrebbe essere lo stesso team che ha cannulato ad eseguire la decannulazione.

È necessario disporre di almeno una sacca di sangue al letto del paziente, e una siringa contenente 10 ml/Kg di sangue, per eventuali trasfusioni in emergenza.

Si utilizzano supporti farmacologici per la sedazione, l'analgesia e la miorisoluzione per prevenire l'inspirazione spontanea e possibile embolia gassosa causata dalla pressione negativa dovuta all'inspirazione durante la rimozione della cannula venosa.

Dopo aver posizionato correttamente la testa del paziente, si prepara sterilmente la sede cannulazione.

La ferita del collo viene riaperta e le cannule, arteriosa e venosa, vengono isolate.

La cannula venosa è generalmente estratta per prima, per consentire una migliore esposizione chirurgica. In questa fase la respirazione deve essere bloccata per qualche istante, al fine di evitare embolie gassose.

La cannula venosa è rimossa e il vaso viene controllato con un clamp di Satinsky, finchè non è completata la ligatura.

La rimozione della cannula arteriosa avviene in maniera simile, ma in questo caso non vi è la necessità di bloccare la respirazione durante l'estrazione.

Dopo l'estrazione di entrambe le cannule, la ferita del collo viene esaminata per l'emostasi, controllando contemporaneamente lo stato coagulativo e somministrando altra protamina se necessario.

Quando l'emostasi è stata completata, il collo può essere chiuso.

BIBLIOGRAFIA

1 KOLOBOW T, et al. *Construction and evaluation of an alveolar membrane artificial heart lung.* ASAIO Trans 1963; 9:238

2 MACRAE D, GOLDMAN A, BOOSFELD B, SMITH L, O'CALLAGHAN M, ROGER P. *Extracorporeal Membrane Oxygenation.* Great Ormond Street Hospital For Sick Children NHS Trust, London UK, 1999; 4-5

3 ANDERSON H, STEINLE C, SHAPHIRO M, DELIUS M, CHAPMAN R, HIRSCHL R, BARTLETT R. *Extracorporeal life support for adult cardiorespiratory failure.* Surgery 1993; 114:161-173

4 CALZA G, LERZO F, TANI S, et al. *Fisiopatologia del circolo in epoca neonatale. Implicazioni clinico-emodinamiche in fase di bypass cardiopolmonare.* In By Pass 2002; 1522-1527

5 HILL JD, O'BRIEN TG, MURRAY JJ, et al. *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome): use of the Branson Membrane Lung.* N Engl J Med 1972; 286: 629-634

6 GATTINONI L, PESENTI A, MASCHERONI D, et al. *Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO_2 removal in severe acute respiratory failure.* JAMA 1986; 256: 881-886

7 KNOCH M. *Treatment of severe ARDS with extracorporeal CO_2 removal.* Paris: Elsevier 1989: 123

8 GILLE JP. *Neonatal and adult respiratory failure: mechanisms and treatment.* Paris: Elsevier 1989

9 GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR SICK CHILDREN,LONDON. *ECMO Trials Case Report* May 1996

1 0 ROY BJ, RYCUS P, CONRAD SA, CLARK RH. *The changing demographics of neonatal extracorporeal membrane oxygenation patients reported to the extracorporeal life support organization (ELSO) registry.* Pediatrics 2000; 106: 1334-8

1 1 FINDLAY RD, TAEUSCH HW,WALTHER FJ. *Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome.* Pediatrics 1996; 97: 48-52

1 2 LOTZE A, MITCHELL BR, BULAS DI, ZOLA EM, CONTE FF, SHALWITZ RA, GUNKEL JH. *Multicenter study of surfactant (beractant) use in the threatment of term infants with severe respiratory failure.* J Pediatr 1998; 132: 40-7

1 5 OZ MC, GOLDSTEIN DJ, PEPINO P, WEINBERG AD, THOMPSON SM, CATANESE KA, VARGO RL, McCARTHY P, ROSE EA, LEVIN HR. *Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist device.* Circulation 1995; 92(suppl II): II-169-II-173

1 6 MELIONES JN, CUSTER JR, SNEDECOR S, MOLER FW, et al. *Extracorporeal Life Support for Cardiac Assist in Pediatric Patients. Review of ELSO Registry Data.* Circulation 1991; 84(suppl.III): V; 168-172

1 7 AGGARWAL S, et al. *Extracorporeal membrane Oxygenation. Our experience.* Department of Surgery, Division of Cardiothoracic Surgery, University of Southern California School of Medicine 2002

1 8 SATO TT, NEWMAN KD. *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

1 9 BECK R, KAWAHITO K, PIAZZA L, PINOTUBO AB Jr. *Criteria for extracorporeal membrane oxygenation in a population of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn.* J Pediatric Surg 2002; 21(4):297-302

2 0 BOEDY RF, HOWELL CG, KANTO WP. *Hidden mortality rate associated with extracorporeal membrane oxygenation.* J Pediatr 1990; 117:462-464

2 1 HILL JG, BRUHN PS, COHEN SE, et al. *Emergent applications of cardiopulmonary support: a multiinstitutional experience.* Ann Thor Surg 1992; 54:699-704

2 2 ELSO. *Elso Guidelines for Neonatal Ecmo Consultation.* www.elso.med.umich.edu Ann Arbor, MI 2004

2 3 COLE CH, et al. *ECMO : regional evaluation of need and applicability of selection criteria.* AJDC 1988; 142:1320

2 4 PAYNE NR, et al. *Comparison of six ECMO selection criteria and analysis of factors influencing their accuracy.* Pediatr Pulmonol 1991; 11: 223

2 5 VON ALLMEN D, et al. *Cardiac arrest in the ECMO candidate.* J Pediatr Surg 1991; 26: 143

2 6 COSTA D. *Assistenza nelle tecnologie complesse in cardiochirurgia.* Dip. Medico-Chirurgico di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù. Roma. 2004

2 7 BIAGIOLI C. *Appunti di fisiopatologia cardiocircolatoria e perfusione cardiovascolare.* Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Chirurgia del Cuore e dei Grossi Vasi "A.Reale". 2004
MIOLI ROBERTO, *Frase storica!*

2 8 ZWISHENBERGER JB, et al. *Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care.* Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor 1995

2 9 ARENSMAN RM, NOIOSI GB, et al. *Extracorporeal Life Support.* Blackwell Scientific Publications, Boston. 1993

3 0 MEDTRONIC®. *Silicone membrane solutions for extracorporeal circulation.* USA 2000

3 1 THAKAR DR, SINHA AC, WENKER OC. *Concepts of neonatal ECMO.* The Internet Journal of Anesthesiology 2001. Volume 5 Number 3.

3 2 CROMBLEHOLME TM, et al. *Carotid artery reconstruction following extracorporeal membrane oxygenation.* AJDC 1990; 144: 872

3 3 CAMPBELL LR, et al. *Right common carotid artery ligation in extracorporeal membrane oxygenation.* J Pediatr 1988; 113: 110

3 4 RAJU TNK, et al. *Circle of Willis blood velocity and flow direction after common carotid artery ligation for neonatal extracorporeal membrane oxygenation.* Pediatrics 1989; 83: 343

3 5 UNIVERSITY OF MICHIGAN, SECTION OF PEDIATRIC SURGERY. *ECMO.* http://pediatric.um-surgery.org 2004

3 6 UK COLLABORATIVE ECMO TRIAL GROUP. *UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation.* Lancet 1996; 348: 75

3 7 ATKINSON JB, et al. *Prospective, randomized evaluation of the efficacy of fibrin sealant as a topical hemostatic agent at the cannulation site in neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation.* Am J Surgery 1997; 173: 479

3 8 LIEBERMAN KV, et al. *Continuous arteriovenous hemofiltration in children.* Pediatr Nephrol 1987; 1: 330

3 9 MACRIS MP, et al. *Simplified method of hemofiltration in ventricular assist device patients.* ASAIO Trans 1988; 34: 708

4 0 STEINHORM RH, et al. *Hemolysis during long-term extracorporeal membrane oxygenation.* J Pediatr 1989; 115; 626

4 1 OSPEDALE PEDIATRICO BAMBIN GESU', DIPARTIMENTO MEDICO CHIRURGICO DI CARDIOLOGIA PEDIATRICA. *Protocollo per le assistenze cardiocircolatorie. ECMO. Extracorporeal Membrane Oxygenation.* Roma 2004

4 2 TAYLOR GA, et al. *Extracorporeal membrane oxygenation : radiographic appearance of the neonatal chest.* AJR 1986; 146: 1257

4 3 SOMASCHINI M. *Ossigenazione Extracorporea (ECMO).* da: Modalità di assistenza respiratoria alternative alla ventilazione convenzionale. 2000; 185-201

4 4 RECINE U, SERMONTI V *Ematologia Pratica.* Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali Roma. 1999. Cap. 5; 119-20

4 5 DI NUCCI GD. *Anticoagulazione e antiaggregazione..* da: Principi di Cardiochirurgia di Ruvolo G. Poletto Editore Milano 2002. pag.263

4 6 WEBB AR, MYTHEN MG, JACOBSON D, MACKIE IJ. *Mantaining blood flow in the extracorporeal circuit: haemostasis and anticoagulation.* Intensive Care Med 1995; 21: 84-93

4 7 BEVILACQUA MP, POBER JS, MAJEAU GR, COTRAN RS, GIMBRONE MA. *Interleukine 1 (IL-1) induces*

biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human endothelial cells. J Exp Med 1984; 160: 618-23

4 [8] BEVILACQUA MP, POBER JS, MAJEAU GR, FIERS W, COTRAN S, GIMBRONE MA. *Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with actions of interleukin 1.* Proc Natl Acad Sci USA 1986;83: 4533-37

4 [9] HACK CE, NUIJENS JH, STRACK van SCHIJNDEL RJM, ABBINK JJ, EERENBERG AJM, THIJS LG. *A model for the interplay of inflamatory mediators in sepsis. A study in 48 patients.* Intensive Care Med 1990 16: S 187-S 191

5 [0] GALLIMORE MJ, et al. *Contact activaction, heparins and cardiopulmonary bypass*. Thromb Haemost 1992; 68: 91-92

5 [1] ODELL RM, et al. *Use of pulse oxymetry to monitor venous saturation durino extracorporeal life support.* Crit Care Med 1994; 22: 626

5 [2] GARG M, et al. *Serial measurement of pulmonary mechanics assist in weaning from extracorporeal membrane oxygenation in neonates with respiratory failure.* Chest 1991; 100: 770