

PD TA

Regionale per il trattamento della persona potenzialmente candidabile a ECLS/ECMO



RETI CLINICHE FVG

Matrice delle revisioni					
Versione	Data	Descrizione / Tipo modifica	Redatta da	Verificata da	Approvata da
01	10/04/2026	Emissione	Gruppo di lavoro Coordinatori Enzo Mazzaro Igor Vendramin	Rete cuore Coordinatore Claudio Fresco Dipartimento Interaziendale Funzionale Emergenza Urgenza	Mario Calci

Gruppo Redazionale

L'aggiornamento e le modifiche al presente documento avverranno su indicazione del gruppo di redazione ed in accordo con il coordinatore della SOC Reti Cliniche.

A cura della Rete Cuore FVG

ASUGI	Mazzaro Enzo Todaro Carla Cominotto Franco Sasso Francesco Maiani Massimo
ASUFC	Bove Tiziana Lechiancole Andrea Poli Stefano Auci Elisabetta Nalon Sandro Ortis Helena Di Chiara Antonio
ASFO	Pascotto Andrea
SORES	Trillò Giulio

Coordinatori del Gruppo di lavoro

Mazzaro Enzo Direttore della SC di Cardiocirurgia Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste ASUGI

Vendramin Igor Direttore della SC di Cardiocirurgia Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine ASUFC

Revisione

Fresco Claudio Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine - ASUFC

Mazzaro Enzo Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste- ASUGI

Vendramin Igor Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine - ASUFC

Chiandetti Roberta Azienda regionale di coordinamento per la salute – ARCS

Peratoner Alberto Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste- ASUGI

Revisore AGREE

Davide Pacini Direttore UOC Cardiochirurgia Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna

Verifica ed Approvazione

RETE CUORE Insufficienza d'Organo e Trapianto / Emergenze cardiologiche

Mario Calci Direttore SC Gestione prestazioni sanitarie e coordinamento e controllo delle reti cliniche Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute – ARCS

Dipartimento Interaziendale Funzionale Emergenza Urgenza, nella riunione del 16/03/2026.

SOMMARIO

Parte introduttiva	6
Premessa	6
Scopo e campo di applicazione	6
Destinatari	6
Metodologia di lavoro	7
Terminologia e abbreviazioni	8
Inquadramento epidemiologico dell'AC, IHCA e OHCA	11
Razionale dell'ECLS/eCPR	12
Parte operativa	14
Organizzazione regionale di riferimento AC e ECMO	14
Nodi della Rete	14
Definizione dell'ECMO Team	14
Selezione dei pazienti	15
Criteri di inclusione	15
Criteri di esclusione	15
Controindicazioni relative	15
Possibili eccezioni	16
Criteri per attivazione ECMO Team diverse dall'AC refrattario	16
Criteri per attivazione ECMO Team in caso di shock cardiogeno refrattario	16
Criteri per attivazione ECMO Team in caso di insufficienza respiratoria severa	16
Il percorso del paziente in OHCA – Fase preospedaliera	18
Diagramma di flusso fase preospedaliera.	18
Matrice fase pre-ospedaliera	19
Il percorso del paziente in OHCA – Fase ospedaliera	20
Diagramma di flusso fase ospedaliera	20
Matrici fase ospedaliera	21
Arrivo del paziente e valutazione criteri ECMO	21
Posizionamento ECMO	22
Degenza in Terapia Intensiva	23
Interventi diagnostico-terapeutici	24
Coronarografia ed eventuale angioplastica/stent	24
Ecocardiografia	24
TC (Tomografia Computerizzata)	24
Management clinico	25
Management emodinamico	25
Management respiratorio	26
Management neurologico	26
Monitoraggio dello stato di ossigenazione	27
Perfusione cerebrale	28
Perfusione periferica	29
Svezzamento ECMO: verso recovery, verso TCO/VAD, verso DCD (Maastricht II/IV)	29

Indicatori - Valutazione e monitoraggio PDTA	31
Bibliografia essenziale e sitografia	32
Allegati	35
Allegato 1. FASE DI CANNULAZIONE ECMO	36
Allegato 2. GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE	37
Attivazione del sistema coagulativo durante ECLS	37
Complesso Eparina-ATIII	38
HIT	38
HIT di tipo I	39
HIT di tipo II	39
Diagnosi di laboratorio della HIT	40
DTI	41
Inibitori dell'aggregazione piastrinica	42
Monitoraggio dell'anticoagulazione	43
Allegato 3. PROTOCOLLO TRASFUSIONALE NEI PAZIENTI IN ECMO	47
Emazie concentrate	47
Plasma	48
Piastrine	48
Antitrombina	48
Acido tranexamico	48
PBM in ECMO	49
Allegato 4. VALUTAZIONI NEUROLOGICHE E MONITORAGGIO CEREBRALE	50
Allegato 5. MODULO RACCOLTA DATI SUI TEMPI DI ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO	52
Allegato 6. SCHEDE DI CALCOLO INDICATORI	53
FASE PRE-OSPEDALIERA: Percentuale di pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale	53
FASE PRE-OSPEDALIERA: Presenza sulle ambulanze ALS di massaggiatore cardiaco esterno	54
FASE PRE-OSPEDALIERA: Percentuale di pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale con tempo di low-flow entro 40min	54
FASE OSPEDALIERA: Percentuale di ricoveri per AC refrattario con ECMO	55
FASE OSPEDALIERA: Percentuale di ricoveri per AC refrattario con ECMO entro 30min	56
FASE OSPEDALIERA N. accertamenti morte cerebrale / N. pazienti avviati a trattamento ECLS	56
FASE OSPEDALIERA N. pazienti avviati a percorso donazione organi / N. pazienti avviati a trattamento ECLS	57
FASE POST OSPEDALIERA: pazienti con buon recupero neurologico a 6 mesi	57

Parte introduttiva

Premessa

L'arresto cardiaco (AC) refrattario non presenta una definizione universale. Si considera AC refrattario "un arresto cardiaco che non risponde alle classiche manovre di rianimazione cardiopolmonare (RCP)". Fino a poco tempo fa, l'AC refrattario era definito come arresto cardiaco che non rispondeva a 30 minuti di terapia convenzionale. Pertanto, la decisione di passare dalla RCP convenzionale alla RCP extracorporea (eCPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation) è stata spesso ritardata fino a dopo 30–45 minuti di RCP inefficace. Questo ritardo ha portato a percentuali di sopravvivenza molto variabili. Idealmente l'eCPR deve essere iniziata entro 60 minuti dall'esordio dell'arresto cardiaco testimoniato, in modo tale che il periodo di low-flow sia inferiore a 60 minuti.¹ Nel best practice 2018 si consiglia di considerare refrattario un AC che dopo 20 minuti non risponde a manovre di ACLS. È stato, tuttavia, dimostrato che la probabilità di sopravvivenza si riduce rapidamente dopo ogni minuto di RCP.

Per garantire un intervento quanto più possibile precoce, è stato definito come refrattario un AC nel quale non si verifica ROSC dopo 15 minuti di RCP efficace, la somministrazione di adrenalina, l'erogazione di 3 shock in caso di ritmo defibrillabile e la correzione di cause o fattori concomitanti potenzialmente reversibili come ad esempio tamponamento cardiaco, pneumotorace, ipovolemia. Dopo 10–15 minuti di RCP efficace sul posto il paziente deve essere prontamente trasferito in ospedale (shock and go), proseguendo le manovre rianimatorie durante il trasporto, massimizzando l'impiego dei presidi per la RCP meccanica. Questo permette di ridurre al minimo il tempo di low-flow, condizione determinante per l'outcome neurologico del paziente colpito da AC.

Scopo e campo di applicazione

Lo scopo di questo PDTA è implementare un programma di rianimazione avanzata nell'arresto cardiaco (AC) testimoniato intra- ed extraospedaliero refrattario alle manovre rianimatorie convenzionali (ALS), mediante l'impiego del supporto vitale extracorporeo (ECLS, extracorporeal life support), noto come eCPR, e creare un percorso condiviso per i pazienti che necessitano di ECLS/ECMO.

Questo documento prevede la gestione multidisciplinare e offre indicazioni per l'attivazione di un ECMO Team aziendale e l'applicazione a livello regionale di un percorso condiviso per la gestione di questi pazienti.

Destinatari

Il presente documento è rivolto a tutti i professionisti che operano ai vari livelli e strutture della rete regionale, coinvolti nel percorso di presa in carico del paziente colpito da AC refrattario, in particolare:

- Personale del sistema di emergenza territoriale e della SORES
- Personale dei Pronto Soccorso
- Personale dei servizi territoriali e ospedalieri
- Personale delle cardiologie dei centri spoke e hub e dei laboratori di emodinamica

- Personale della CCH (cardiochirurgia: cardiocirurgo, cardioanestesista, tecnico di fisiopatologia cardiocircolatoria e perfusione cardiovascolare, personale di sala operatoria, di terapia intensiva post-operatoria/semi-intensiva e degenza)
- Personale del servizio di anestesia e rianimazione (terapie intensive generali e MET aziendali)
- Personale delle riabilitazioni cardiologiche di degenza e ambulatoriali

Metodologia di lavoro

Per l'elaborazione di questo documento ci si è avvalsi tenendo conto del documento "Modello per la gestione delle reti cliniche di patologia".

Il processo di elaborazione del PDTA ha tenuto conto di alcune fasi:

- individuazione del gruppo di esperti multiprofessionale e multispecialistico;
- ricerca della letteratura scientifica di riferimento;
- valutazione delle prove scientifiche raccolte in base al sistema di grading presente nelle LG adottate;
- definizione del PDTA tenendo conto della realtà regionale.

Nel documento è assente la presenza di sponsor commerciali. La sua stesura ed implementazione risponde ai mandati istituzionali regionali.

Terminologia e abbreviazioni

Di seguito si riportano le abbreviazioni citate nel documento

SIGLA	SIGNIFICATO
AC	Arresto cardiaco
ACT	Tempo di coagulazione attivato (Activated Clotting Time)
AHA	American Heart Association
ALS/ACLS	Supporto vitale avanzato / supporto vitale cardiaco avanzato (Advanced Life Support / Advanced Cardiac Life Support)
aPTT	Tempo di tromboplastina parziale attivato (activated Partial Thromboplastin Time)
ARCS	Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute
ASFO	Azienda Sanitaria Friuli Occidentale
ASUFC	Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale
ASUGI	Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina
BMI	Indice di massa corporea (Body Mass Index)
BPCO	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
CAD	Coronaropatia (Coronary Artery Disease)
CARS	Sindrome anti-infiammatoria compensatoria (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome)
CCH	Cardiochirurgia
CO	Centrale Operativa
CPB	Bypass cardiopolmonare (Cardiopulmonary Bypass)
CPC	Categoria di performance cerebrale (Cerebral Performance Category)
DATP (DAPT)	Doppia terapia antiaggregante (Dual Antiplatelet Therapy)
DCD	Donazione dopo morte cardiaca (Donation after Cardiac Death)
DO2	Trasporto di ossigeno (Oxygen Delivery)
DTI	Inibitori diretti della trombina (Direct Thrombin Inhibitors)
ECLS	Supporto vitale extracorporeo (Extracorporeal Life Support)
ECMO	Ossigenazione extracorporea a membrana (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
ECMO VA/ECMO VV	ECMO veno-arterioso / veno-venoso (Veno-Arterial / Veno-Venous ECMO)
eCPR	Rianimazione cardiopolmonare extracorporea (Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation)
EEG	Elettroencefalogramma
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization

SIGLA	SIGNIFICATO
EMS	Servizi medici di emergenza (Emergency Medical Services)
ER	Rapporto di estrazione (Extraction Ratio)
EtCO₂	CO ₂ di fine espirazione (End-tidal CO ₂)
FiO₂	Frazione inspirata di ossigeno (Fraction of Inspired Oxygen)
FV	Fibrillazione ventricolare
FVG	Friuli Venezia Giulia
GC	Gittata cardiaca
HAT	Trombocitopenia associata a eparina (Heparin Associated Thrombocytopenia)
Hb	Emoglobina (Hemoglobin)
HIPA	Attivazione piastrinica indotta da eparina (Heparin-Induced Platelet Activation)
HIT	Trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia)
HITT	Trombocitopenia indotta da eparina con trombosi (Heparin-Induced Thrombocytopenia with Thrombosis)
IABP	Contropulsatore aortico (Intra-Aortic Balloon Pump)
IFU	Istruzioni per l'uso (Instructions for Use)
IHCA	Arresto cardiaco intraospedaliero (In-Hospital Cardiac Arrest)
IPA	Istruzioni pre-arrivo (Pre-arrival Instructions)
LG	Linee guida
MAP	Pressione arteriosa media (Mean Arterial Pressure)
mCPR	Rianimazione cardiopolmonare meccanica (Mechanical Cardiopulmonary Resuscitation)
MET	Team di emergenza medica (Medical Emergency Team)
MOF	Insufficienza multiorgano (Multiple Organ Failure)
NEJM	New England Journal of Medicine
NIRS	Spettroscopia nel vicino infrarosso (Near-Infrared Spectroscopy)
NUE	Numero unico emergenze
OHCA	Arresto cardiaco extraospedaliero (Out-of-Hospital Cardiac Arrest)
PaO₂ / PaCO₂	Pressione arteriosa di ossigeno / anidride carbonica
PBM	Gestione del sangue del paziente (Patient Blood Management)
PCI	Intervento coronarico percutaneo (Percutaneous Coronary Intervention)
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PEA	Attività elettrica senza polso (Pulseless Electrical Activity)
PEEP	Pressione positiva di fine espirazione (Positive End-Expiratory Pressure)
PO	Presidio ospedaliero

SIGLA	SIGNIFICATO
POCT	Sistemi diagnostici rapidi (Point of Care Testing)
Pplat	Pressione di plateau (Plateau Pressure)
PS	Pronto Soccorso
PT/INR	Tempo di protrombina / rapporto normalizzato internazionale (Prothrombin Time / International Normalized Ratio)
PVC	Pressione venosa centrale
RBC	Globuli rossi (Red Blood Cells)
RCP	Rianimazione cardiopolmonare
ROSC	Ritorno della circolazione spontanea (Return of Spontaneous Circulation)
ROTEM/TEG	Tromboelastometria rotazionale / tromboelastografia (Rotational Thromboelastometry / Thromboelastography)
SC	Struttura Complessa
SDO	Scheda di dimissione ospedaliera
SIRS	Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SNC	Sistema nervoso centrale
SOC	Struttura Operativa Complessa
SSEP	Potenziali evocati somatosensoriali (Somatosensory Evoked Potentials)
TC	Tomografia computerizzata
TEE/TTE	Ecocardiografia transesofagea / transtoracica (Transesophageal / Transthoracic Echocardiography)
TV	Tachicardia ventricolare
UOC	Unità operativa complessa
VAD	Dispositivo di assistenza ventricolare (Ventricular Assist Device)

** Nota: Considerato l'utilizzo nella pratica clinica di acronimi diversi derivati da documenti nazionali ed internazionali, per favorire la chiarezza e l'immediatezza del testo nel presente documento si è deciso di scegliere l'acronimo sulla base dell'uso prevalente. Sono quindi presenti gli acronimi in italiano AC (Arresto cardiaco / Arresto cardiorespiratorio / Arresto cardiocircolatorio) e RCP (Rianimazione cardiopolmonare) e i termini inglesi ECLS (supporto vitale extracorporeo), ECMO (ossigenazione con membrana extracorporea), mCPR (rianimazione cardiorespiratoria meccanica), eCPR (rianimazione cardiorespiratoria extracorporea), HICA (arresto cardiaco intraospedaliero), HOCA (arresto cardiaco extraospedaliero).*

Inquadramento epidemiologico dell'AC, IHCA e OHCA

Nonostante i progressi nella post resuscitation care, l'outcome dei pazienti colpiti da arresto cardiorespiratorio extra ed intra-ospedaliero (OHCA, Out-of-Hospital Cardiac Arrest e IHCA, In-Hospital Cardiac Arrest) rimane estremamente sfavorevole. Il 20% dei pazienti sopravvive alla dimissione dall'ospedale e solamente il 50% presenta un buon outcome neurologico, CPC (Cerebral Performance Category) 1-2 oppure mRS (modified Rankin Scale) 0-3. In Europa, l'incidenza di OHCA è di circa 55–70 casi per 100 000 abitanti all'anno, con una sopravvivenza alla dimissione ospedaliera che si attesta attorno al 7–10%, pur con ampie differenze tra paesi e sistemi locali. L'IHCA, pur meno frequente (circa 1,5–2,8 eventi per 1000 ricoveri), tende ad avere esiti relativamente migliori, con tassi di sopravvivenza alla dimissione più elevati grazie alla pronta disponibilità di Team rianimatori e monitoraggio continuo. Un determinante prognostico chiave, riconosciuto nelle principali raccomandazioni internazionali, è il ritmo cardiaco di esordio: i ritmi defibrillabili (fibrillazione ventricolare e tachicardia ventricolare senza polso) sono associati in modo consistente a una maggiore probabilità di ritorno alla circolazione spontanea, sopravvivenza e buon outcome neurologico rispetto ai ritmi non defibrillabili (asistolia e attività elettrica senza polso), nei quali la mortalità è significativamente più alta.

In Friuli Venezia Giulia (FVG), recependo le indicazioni delle nuove linee guida dell'European Resuscitation Council (2021), da gennaio 2020 è attivo uno studio regionale prospettico sugli arresti cardiaci (Registro Arresti Cardiaci FVG) con l'obiettivo di misurare:

- l'incidenza dell'arresto cardiorespiratorio;
- il processo di assistenza extraospedaliero (dalla chiamata alla SORES al trattamento effettuato dal mezzo di soccorso intervenuto);
- il processo di assistenza intraospedaliero relativo al trattamento post ROSC (Return of Spontaneous Circulation) di cardiologia interventistica e di normotermia in terapia intensiva.

Relativamente ai dati raccolti ("Report annuale 2022"), in linea con i dati europei, risulta che in FVG l'incidenza di AC si attesta a 54,4 casi/100.000 abitanti/anno. Il genere più colpito è quello maschile rispetto a quello femminile (70% vs 30%) con età media di 69,9 anni ($\pm 15,6$). Il luogo dove avviene il maggior numero di eventi è il domicilio del paziente (75%) seguito dalla strada (15%) e da esercizi pubblici (3%). Gli AC si sono verificati negli impianti lavorativi, sportivi ed in luoghi non meglio specificati in quote inferiori al 3% dei casi.

La sintomatologia d'esordio più frequente è la perdita di coscienza (61%) seguita dalla difficoltà respiratoria (17%) e dal dolore toracico (11%). Il 66% degli eventi è testimoniato dagli astanti che iniziano la RCP guidata dalla CO-SORES nel 63% dei casi. Nel 14% l'arresto cardiorespiratorio è testimoniato dal personale sanitario intervenuto e nel 19% non è testimoniato.

I due ritmi più frequenti registrati dal personale ALS intervenuto sono non defibrillabili: l'asistolia (54%) e il PEA (Pulseless Electrical Activity) (23%). Quest'anno tutti i ritmi defibrillabili, considerando la reale impossibilità di misurare l'ampiezza dell'onda durante l'intervento, sono stati uniti in un macro gruppo che ha rappresentato il 22% dei ritmi d'esordio. La ripresa del circolo spontaneo è stata ottenuta nel 25% mentre nell'11% dei casi il paziente è stato trasportato con RCP on-going verso il centro HUB di riferimento. La sopravvivenza globale a 90 giorni da arresto cardiorespiratorio in FVG nell'anno 2022 si attesta al 13%.

Per quanto riguarda l'incidenza dell'arresto cardiorespiratorio intraospedaliero (IHCA) invece i dati a disposizione non sono molti. JP Nolan et al. riportano un'incidenza di IHCA in Gran Bretagna di 1,6/1000 ricoverati/anno, negli Stati Uniti si verificano circa 200000 IHCA/anno. La sopravvivenza dell'IHCA rispetto all'OHCA sembra essere maggiore grazie ad un tempestivo riconoscimento dell'AC ed un immediato inizio delle manovre di RCP. Tuttavia poca attenzione è stata posta all'IHCA, tant'è che non ci sono molti studi che mettano in evidenza i fattori prognostici negativi e positivi in caso di IHCA. I recenti dati del registro svedese parlano di un'incidenza di IHCA di 1,7/100000 ricoveri/anno, con un'età media di 75 anni, una sopravvivenza a 30 giorni del 28,3%, di cui il 93% con buon outcome neurologico, a 1 anno del 25% . In caso di IHCA refrattario alle comuni manovre di RCP, uno studio osservazionale canadese condotto su 32 casi, già nel 2014 dimostrava una sopravvivenza a 30 giorni del 47% dei pazienti, tutti con CPC 1-2. Confrontando l'eCPR versus la RCP convenzionale nei pazienti colpiti di IHCA refrattario è stata dimostrata una maggior sopravvivenza, sia breve che a lungo termine, dei pazienti trattati con eCPR, anche se i due gruppi di pazienti non presentavano differenze per quanto riguarda l'outcome neurologico.

Le manovre di rianimazione cardiopolmonare avanzate, la mCPR (Mechanical Cardiopulmonary Resuscitation), la eCPR (Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation), il diretto accesso al cath-lab, la post resuscitation care avanzata sono i setting meritevoli di sforzi che possono aumentare la sopravvivenza e migliorare l'outcome nei pazienti colpiti da OHCA e IHCA.

Razionale dell'ECLS/eCPR

La RCP convenzionale è trattamento immediato ed essenziale per garantire la possibilità di sopravvivenza del paziente. Tuttavia, in assenza di una ripresa spontanea di circolo (ROSC) precoce l'outcome dei pazienti è inevitabilmente segnato. L'ausilio di strumenti meccanici di compressione non ha dimostrato vantaggi sostanziali negli studi clinici. L'utilizzo emergente dell'ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) apre nuove prospettive volte ad ottenere un ripristino immediato della perfusione d'organo mediante circolazione extracorporea (ECLS) preservando organi e strutture, in primis l'encefalo, da un danno ipossico irreversibile. Sebbene non vi siano dati derivanti da studi clinici randomizzati adeguati per dimensioni campionarie, esperienze osservazionali mono o multicentriche suggeriscono la fattibilità della metodica in setting di emergenza e la possibilità di ottenere in casi adeguatamente selezionati di AC intra ed extraospedaliero refrattario buoni risultati in termini di sopravvivenza e recupero completo o comunque soddisfacente delle funzioni cognitive.

L'ECMO rappresenta un'opzione unica in assenza di ROSC perché permette il recupero immediato della circolazione. Inoltre, esso gioca un ruolo cruciale nel periodo post-rianimatorio. Questa tecnologia permette, infatti, il mantenimento della perfusione coronarica, il riposo del cuore e in alcune configurazioni l'unloading del ventricolo sinistro.

Infine, procedure diagnostiche e terapeutiche possono essere applicate ancor prima che si verifichi il ritorno alla circolazione spontanea.

I benefici di questo trattamento sulla sopravvivenza e sul recupero neurologico sono stati evidenziati recentemente dall'analisi dei dati dell'Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry study, che include i dati di pazienti in sei continenti e più di cinquanta paesi. Questa analisi internazionale condotta su 217 casi di eCPR per arresto cardiorespiratorio extraospedaliero refrattario ha dimostrato un tasso di sopravvivenza in questa popolazione pari al 27.6%.

Secondo le recenti linee guida dell'European Resuscitation Council "ECPR may be considered as a rescue therapy for selected adults with IHCA and OHCA when conventional CPR is failing to restore spontaneous circulation in settings where this can be implemented (weak recommendation)."

Esiste pertanto fondamento scientifico nell'utilizzo della rianimazione cardiopolmonare extracorporea in caso di arresto cardiorespiratorio refrattario quale terapia rescue.

Parte operativa

Organizzazione regionale di riferimento AC e ECMO

IL DGR 735 del 2017 "Rete per la presa in carico delle gravi insufficienze d'organo e trapianti: avvio della filiera cuore", definisce l'obiettivo ovvero la necessità di garantire tempestivamente la presa in carico del paziente con malattia cardiaca compresi i casi di AC fino a garantire, ove indicato, l'impianto ECMO.

Nodi della Rete

La rete è organizzata per farsi carico dei pazienti in maniera trasversale, secondo il grado di severità e/o complessità del quadro clinico.

Secondo il modello HUB & SPOKE le strutture individuate in Regione FVG vengono così riportate:

- Centri HUB di 2° livello:
 - Cardiocirurgia di Trieste – ASUGI
 - Cardiocirurgia di Udine – ASUFC
- Centro HUB di 1° livello:
 - ASFO - PO Santa Maria degli Angeli per quanto riguarda i casi di AC trattabili in emodinamica, con supporto di personale con competenze specifiche

Definizione dell'ECMO Team

All'interno degli ospedali Hub di I e II livello dove è previsto, l'ECMO Team coincide con il personale già operativo in turno di guardia attiva o in regime di reperibilità per la gestione delle emergenze di competenza delle strutture coinvolte.

Tutto il personale interessato deve essere formato per garantire l'applicazione del presente PDTA sulle 24 ore sette giorni su sette.

L'ECMO Team, è così composto:

- Cardiocirurgo
- Cardioanestesista e infermiere esperto
- Anestesista-Rianimatore MET aziendale
- Infermiere MET aziendale
- Medico Pronto Soccorso
- Cardiologo
- Emodinamista e infermieri dell'emodinamica
- Tecnico della Fisiopatologia Cardiocircolatoria e Perfusionazione Cardiovascolare (TFPCPC - Perfusionista)
- Infermiere esperto (VAD-ECMO UNIT)
- Infermiere di Sala Operatoria

Selezione dei pazienti

Criteri di inclusione

1	Arresto cardiorespiratorio testimoniato refrattario (> 15 min)
2	Età (anche presunta) compresa tra 16 e 70 aa
3	Presenza di ritmo cardiaco defibrillabile all'esordio
4	Tempo di no-flow (tempo intercorso tra AC e inizio RCP efficace eseguita anche dagli astanti) ≤ 5'
5	RCP iniziata e proseguita da personale addestrato ovvero quella iniziata dai laici giudicata efficace dal personale di soccorso arrivato sul posto
6	Arrivo in ospedale < 45 min dal T0 evento
7	Gestione avanzata delle vie aeree e adeguata ventilazione con EtCO ₂ > 10 mmHg
8	Tempo di low-flow (tempo intercorso tra AC e avvio ECLS) stimato inferiore a 60'. In caso di ROSC e nuovo AC i tempi vanno ricalcolati

Note: Pur non essendo un criterio assoluto di esclusione viene raccomandato l'utilizzo di un sistema automatico di massaggio cardiaco esterno.

Il momento esatto in cui è avvenuto l'AC (Tempo 0) deve essere noto, registrato e comunicato a chi attiva l'ECMO Team.

Criteri di esclusione

1	Arresto cardiorespiratorio non testimoniato
2	Comorbidità
2a	Patologie mediche o condizioni cliniche quali quelle neoplastiche terminali con aspettativa di vita < 1 anno, neoplastiche attive e condizionanti la prognosi se note (consultazione del Fasc. San. da parte del Cardiologo Case Manager)
2b	Patologie neurodegenerative
3	Emorragia cerebrale / ischemia cerebrale / intervento NCH recenti (< 6 mesi) o con esiti maggiori

Controindicazioni relative

1	Severa arteriopatia periferica, se nota
2	Insufficienza aortica severa, se nota (considerare in acuto sistema di supporto, es IMPELLA)
3	Dissecazione aortica, se nota

4	EtCO ₂ < 10 mmHg all'arrivo in PS/DE
5	Ripresa di attività cardiaca spontanea efficace (ROSC). In questo caso l'impianto dell'ECMO può essere considerato come supporto nello shock cardiogeno

Possibili eccezioni

1	AC non testimoniato in presenza di cause "protettive", quali l'ipotermia (T<32°C)
2	AC testimoniato e trauma
3	Età < 16 anni > 70 anni
In casi particolari l'ECMO Team valuta se trattare il paziente anche se fuori protocollo	

In caso di ROSC in itinere e concomitante stato di shock e in tutti i casi di shock cardiogeno refrattario il centro ECMO garantisce l'accettazione del paziente al fine di mettere in atto un supporto meccanico del circolo.

Criteri per attivazione ECMO Team diverse dall'AC refrattario

L'ECMO Team verrà allertato anche in caso di necessità diverse dall'AC refrattario quali lo shock cardiogeno refrattario e l'insufficienza respiratoria severa che non rispondano alle terapie standard come da criteri in tabella a seguire.

Criteri per attivazione ECMO Team in caso di shock cardiogeno refrattario

La selezione dei pazienti candidabili ad ECLS per insufficienza cardiocircolatoria seguirà le linee guida dell'ELSO. Vedi Linee Guida ELSO,

Criteri per attivazione ECMO Team in caso di insufficienza respiratoria severa

I pazienti con ARDS prima di essere candidabili ad ECMO devono aver fallito i seguenti tentativi:

- Ottimizzazione ventilatoria con criteri protettivi:
- Tv 6 ml/kg o meno
- Manovre di reclutamento con ventilatore e circuito chiuso di aspirazione
- Pplat < 30 cmH₂O
- Driving pressure < 15 cmH₂O
- Curarizzazione in infusione continua
- Pronazione:
- Per almeno 12 h su 24 (raccomandato 16 h)
- Con supporti su torace e bacino per permettere all'addome di espandersi
- Incremento PEEP massimale fino a Pplat 30 cmH₂O

Si può considerare di proporre il paziente se a dispetto di tutto ciò si mantengono valori critici di:

- Ossigenazione
- PaO₂/FiO₂ < 50 con FiO₂ ≥ 80% per > 3 h

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ con $\text{FiO}_2 \geq 80\%$ per > 6 h
- Oxygenation Index ($\text{FiO}_2 \times \text{pressione media vie aeree}/\text{PaO}_2$): > 20
- Ipercapnia
- $\text{pH} < 7.25$ (con $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg) per > 2 h (con RR aumentata a 35/min) derivante dalla necessità di impostazione della VM per mantenere $\text{Pplat} \leq 30$ cmH₂O
- Driving pressure
- Impatto emodinamico conseguente ai parametri di ventilazione

Verificare eventuali controindicazioni a ECMO:

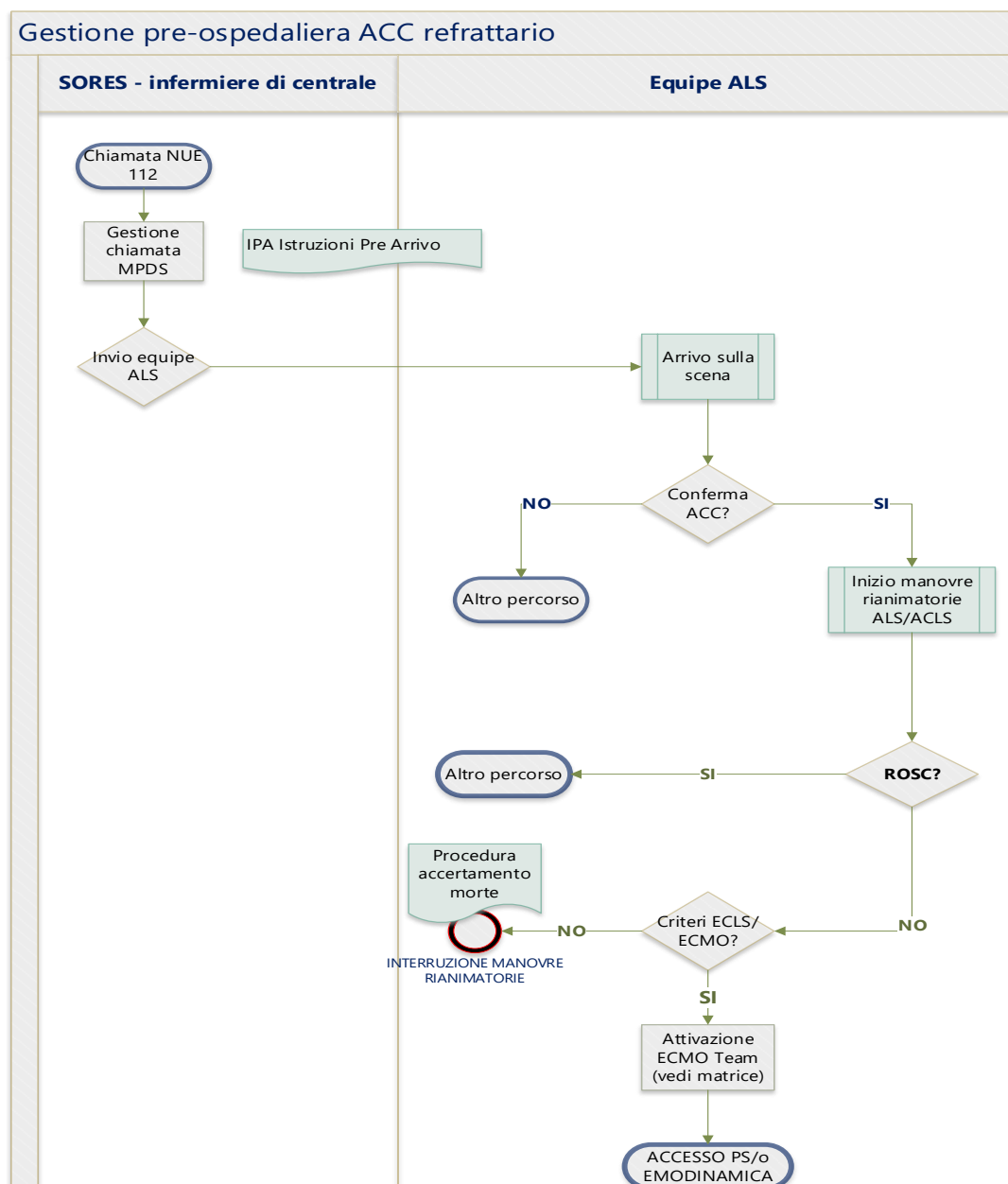
- Ventilazione invasiva > 7 gg
- Età > 65 (limite assoluto 75)
- Presenza di insufficienza d'organo cronica severa (cirrosi, BPCO, insufficienza renale terminale, insufficienza epatica)
- Trauma cranico severo
- Neoplasia maligna
- Immunosoppressione:
- HIV avanzato
- Shock settico severo:
- Lattati > 10
- Noradrenalina > 1.5 mcg/kg/min
- Severa disfunzione ventricolare
- Alterazioni severe microcircolazione (marezzatura diffusa, porpora, ecc)
- Obesità severa ($\text{BMI} > 40$)
- Encefalopatia anossica o altre alterazioni neurologiche irreversibili
- MOF

Solo a questo punto prendere contatti per valutare l'opportunità e fattibilità del supporto con ECMO.

Il percorso del paziente in OHCA – Fase preospedaliera

Il percorso del paziente in AC refrattario extraospedaliero si sviluppa attraverso l'attivazione dell'ECMO Team prima dell'arrivo del paziente in ospedale. Si concretizza in macro-attività consequenziali e strettamente correlate ed interdipendenti tra loro.

Diagramma di flusso fase preospedaliera.



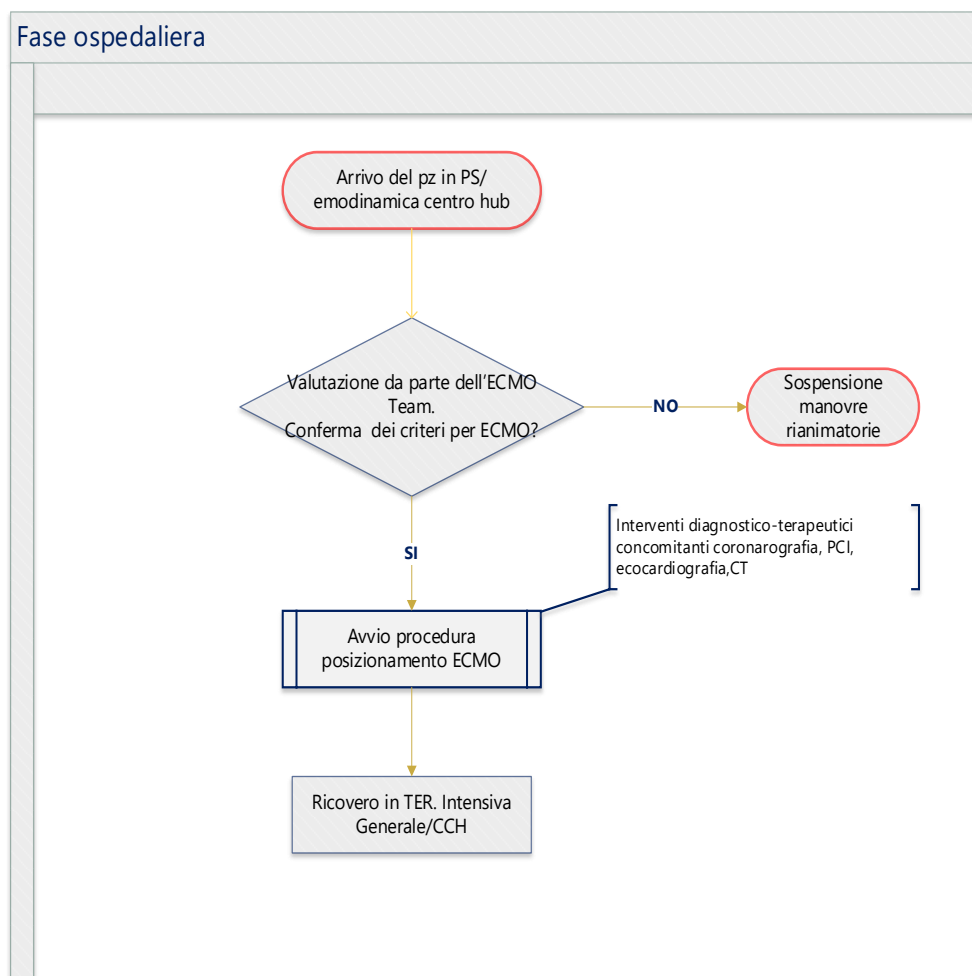
Matrice fase pre-ospedaliera

Attività	Professionista	Setting	Timing
- Ricevere la chiamata da NUE 112 - Gestire chiamata con MPDS - Somministrare IPA (Istruzioni Pre Arrivo) - Inviare Equipe ALS	Infermiere	SORES	T0 fino all'arrivo in PS
- Rianimazione cardiopolmonare di alta qualità applicazione protocolli BLSD-ALS/ACLS, annotando il tempo di inizio - Dopo 15 min di rianimazione avanzata senza successo il quadro di AC viene giudicato refrattario - Proseguire con le manovre avanzate in corso (massaggio cardiaco e ventilazione meccanica) - Registrare scrupolosamente i tempi di no-flow, low-flow, trattamenti effettuati (adrenalina, antiaritmici, DC-shock), ETCO2, parametri emodinamici e respiratori	Equipe ALS	Territorio	
- Integra le informazioni in possesso dell'equipaggio sul target rispetto alla dinamica dell'AC refrattario ed i dati utili all'eventuale attivazione del percorso ECLS, aggiunge le informazioni relative alla tempistica della richiesta di soccorso per definire al meglio i tempi di no-flow (orario di scodamento dal NUE). - Verifica assieme al cardiologo del centro Hub la presenza dei criteri per la centralizzazione diretta e/o l'attivazione dell'ECLS; in assenza di criteri di centralizzazione diretta e/o attivazione ECLS supporta l'equipaggio sul target nella decisione di interrompere la rianimazione qualora non sia presente un medico	Infermiere Medico	SORES	
Conferma a SORES l'idoneità al percorso ECMO	Cardiologo case manager	PS/UTIC Hub	
Attivare percorso ECMO Team (flag su gestionale per la registrazione della tempistica) e PS Hub	Infermiere CO	SORES	

Il percorso del paziente in OHCA – Fase ospedaliera

1. Accesso del paziente al <i>Pronto Soccorso/emodinamica</i> di presidio ospedaliero <i>HUB</i> (secondo gli assetti organizzativi dell'HUB coinvolto)
2. Valutazione da parte dell'ECMO Team
3. Attuazione procedure di posizionamento ECMO
4. Interventi diagnostico-terapeutici concomitanti: coronarografia, PCI, ecocardiografia, CT
5. Management clinico
6. Svezramento verso recovery, TCO/VAD, verso DCD Maastricht II,IV

Diagramma di flusso fase ospedaliera



Matrici fase ospedaliera

Arrivo del paziente e valutazione criteri ECMO

Attività	Professionisti	Setting	Timing
- Accoglienza del paziente, presa in carico e prosecuzione manovre ALS/ACLS - Valutazione prosecuzione manovre rianimatorie o interruzione- eventuale candidabilità DCD	Infermiere Medico ECMO Team	PS/ Emodinamica	All'arrivo in ospedale
- Prosecuzione ALS/ACLS: - impostare ventilatore, - gestire MCE, - valutare il quadro clinico- strumentale, - verificare ecografo. - Monitorizzare il paziente, - posizionare accessi venosi e arteriosi, - eseguire il prima possibile EGA arterioso con determinazione dei lattati), prelievi ematici e gruppo sanguigno (a disposizione 4 U EC 0 neg)	ECMO Team	PS o Emodinamica	T0 Pronto Soccorso/ emodinamica
Predisposizione accesso vascolare per cannulazione ECMO (allegato 1)	Cardiochirurgo ECMO Team	PS o Emodinamica	

Posizionamento ECMO

Attività	Professionisti	Setting	Timing
Preparare il paziente, per un eventuale cannulazione dei vasi femorali per il posizionamento di e RCP/ ECLS	ECMO Team	PS/ Emodinamica TI CCH	T0 Pronto Soccorso
Procedere alla preparazione del paziente, vestizione chirurgica e preparazione del campo sterile	Infermiere di sala		
Procede alla cannulazione nel minor tempo possibile, connette il circuito e dà inizio alla circolazione VA ECMO	Cardiochirurgo		
Accertare il corretto funzionamento e posizionamento del sistema ECMO Fissare accuratamente le cannule alla cute (posizionare lo shunt distale per la perfusione dell'arto se necessario entro 4 h dall'inizio dell'ECLS)	Cardiochirurgo/Tecnico perfusionista		
Procede ad assistenza ecocardiografica (corretto posizionamento cannule)	Cardiologo		
Gestire la somministrazione dei farmaci tra cui bolo eparina con controllo ACT	Cardiochirurgo/ Cardioanestesista		
Verificare il corretto funzionamento di tutti i componenti del circuito ECMO	Tecnico Perfusionista		
Predisporre per il monitoraggio, ventilatore con rilevamento dell'ETCO2, farmaci da somministrare, esami richiesti	Infermiere di terapia intensiva		

Degenza in Terapia Intensiva

Attività	Professionisti	Setting	
Monitorare la pressione invasiva sul braccio destro (preferenza arteria radiale destra) mantenere target 60-80 mmHg Controllare la scomparsa dei segni di shock (lattati, diuresi...) Mantenere PVC < 10 mmHg Effettuare controllo ecografico Rilevare parametri ECMO Effettuare la valutazione neurologica (NIRS, monitoraggio dimensioni e reattività delle pupille, EEG...) Mantenere PaO2 superiore 100 mmHg, ETCO2 non inferiore a 20 mmHg e una pressione di plateau inferiore a 30 cmH2O Effettuare monitoraggio comparativo delle temperature periferiche degli arti inferiori (comparsa di eventuali segni di ischemia...) Monitorare la temperatura corporea (DEFINIRE TEMPERATURA TARGET) Controllare ACT, APTT, PT, livello fibrinogeno, conta piastrine D-dimero (vedi protocollo)	Medico Intensivista Perfusionista Infermiere	TIPO CCH/TI generale	
Controllare sito inserzione delle cannule, rilevando eventuali foci emorragici ed effettuare sorveglianza delle infezioni	Infermiere	TIPO CCH/TI generale	

Interventi diagnostico-terapeutici

Coronarografia ed eventuale angioplastica/stent

Gli studi dimostrano esiti migliori nei pazienti con arresto cardiorespiratorio trattati con PCI. Nelle serie di ECLS mirate all'arresto cardiorespiratorio, ritenuto dovuto a sindromi coronariche acute, che hanno utilizzato lo studio coronarografico post-posizionamento ECMO, si è notato un aumento della sopravvivenza. Di conseguenza, le linee guida ELSO raccomandano l'angiografia coronarica d'emergenza per tutti i pazienti sottoposti a **eCPR**, nei quali non sussiste un'evidente causa non cardiaca alternativa di AC, indipendentemente dall'età e dal ritmo di presentazione.

L'angiografia coronarica può precedere il posizionamento dell'ECMO quando viene ripristinato un ROSC e si è ottenuta una sufficiente stabilità emodinamica; in tal caso il paziente verrà trasferito immediatamente in sala di emodinamica.

Se la coronarografia non dimostra una causa coronarica responsabile dell'AC e/o l'eventuale PCI non garantisce un ROSC sostenuto o persiste uno stato di shock cardiogeno refrattario, si procede alla valutazione da parte dell'ECMO Team.

Ecocardiografia

La valutazione ecocardiografica ha un ruolo fondamentale nella fase di cannulazione, di diagnosi, di gestione del paziente in ECMO e nella fase di weaning. Studi osservazionali hanno dimostrato che l'ecocardiografia transtoracica (TTE, Transthoracic Echocardiography) durante CPR permette di identificare le cause reversibili dell'AC come: tamponamento cardiaco, pneumotorace, dilatazione del ventricolo destro e trombosi venosa profonda che suggeriscono un'embolia polmonare.

Nonostante ciò, l'uso dell'ecocardiografia transtoracica richiede l'interruzione delle compressioni toraciche e, nel caso dell'utilizzo di massaggiatore cardiaco automatico esterno, le finestre ecocardiografiche non sono adeguate.

Ci sono vari studi che riportano i vantaggi nell'utilizzo dell'ecocardiografia transesofagea (TEE, Transesophageal Echocardiography) nel setting del CPR. L'eco-TEE permette di escludere le cause reversibili di AC, di valutare la qualità della rianimazione (es: lo stato di riempimento volemico, eventuale ostruzione del LVOT), di ridurre il numero delle interruzioni delle compressioni toraciche, di valutare la presenza di eventuali controindicazioni all'ECMO (es: dissezione aortica, rottura dell'aorta, insufficienza aortica severa ecc.), di identificare la presenza di trombosi intracardiaca, di guidare il posizionamento corretto delle cannule (sia arteriosa che venosa) dell'ECMO e, successivamente, anche di valutare la necessità di "unloading" del ventricolo sinistro.

TC (Tomografia Computerizzata)

Per quanto riguarda lo studio TC, le raccomandazioni ELSO sono di eseguirla il prima possibile in tutti i casi di **eCPR**. Se le cause dell'AC non sono state identificate o se ci sono segni di emorragia interna importante, lo studio CT va eseguito subito dopo la cannulazione e la coronarografia.

Se la causa dell'arresto cardiorespiratorio non è chiara, bisogna considerare una TC total body.

Se c'è il sospetto di embolia polmonare, bisogna eseguire angio-TC polmonare (attenzione al tempo di somministrazione del contrasto e flusso ECMO).

Se c'è il sospetto di emorragia cerebrale, si procede a TC cerebrale.

Bisogna considerare di eseguire imaging TC cerebrale anche nei pazienti con causa di AC identificata, per identificare precocemente eventuali lesioni cerebrali catastrofiche.

In caso di ridotto drenaggio venoso dell'ECMO o di riduzione del flusso ematico, con riscontro all'eco-addome di liquido libero, si rende indispensabile l'angio-TC addome per diagnosticare eventuali lesioni epatiche o spleniche che possono essere trattate mediante embolizzazione endovascolare.

Management clinico

In caso di ECLS terapeutico il paziente viene trasferito in un reparto di Terapia Intensiva Generale o in TIPO (Terapia Intensiva Post Operatoria) cardiocirurgica per la successiva gestione. Il raccordo tra i membri dell'ECMO Team deve proseguire nella condivisione dell'iter diagnostico-terapeutico (es. debriefing giornaliero).

In caso di controindicazione a ECLS terapeutico e indicazione a DCD il potenziale donatore va trasferito in TI/TIPO blocco chirurgico (locali adiacenti alle sale operatorie dove si esegue l'eventuale prelievo d'organo).

Aspetti essenziali della gestione dell'ECLS sono rappresentati dalla gestione dell'emodinamica e della ventilazione, dal monitoraggio neurologico e neuroprotezione (vedi allegato), dal monitoraggio dello stato di ossigenazione (perfusione cerebrale e periferica), della gestione della terapia anticoagulante (allegato 2) e delle trasfusioni (allegato 3).

Management emodinamico

La portata generata dall'ECMO nella configurazione veno-arteriosa è caratterizzata da:

- flusso continuo (l'onda sfigmica sarà pulsatile solo in presenza di residua contrattilità ventricolare sinistra)
- retrogrado, spinto cioè contro la valvola aortica ed il ventricolo sinistro. L'aumento del post-carico ventricolare sinistro può causare dilatazione ventricolare e congestione polmonare
- il flusso della pompa viene stimato in base alla superficie corporea del paziente e di solito oscilla tra 4-6 litri/minuto. Esso dipende dal numero dei giri della pompa, dal diametro delle cannule e dalle pressioni a monte e valle del circuito che sono influenzate da volemia, posizione delle cannule, resistenze vascolari sistemiche. L'ECLS può fornire un supporto totale o parziale del circolo.

I target emodinamici sono:

- pressione arteriosa media tra 60-80 mmHg (monitoraggio da arteria radiale destra)
- scomparsa dei segni di shock (lattati, diuresi, SvO₂)
- PVC < 10 mmHg

Lo scarico "unloading" del ventricolo sinistro viene ottenuto mediante la combinazione di inotropi e vasodilatatori, o mediante le abituali pratiche del singolo centro, quali l'impianto di ulteriori supporti meccanici del circolo (contropulsatore aortico, IMPELLA, etc).

L'ecocardiografia è fondamentale in corso di VA-ECMO. Essa permette di verificare la posizione delle cannule, la formazione di trombi intracardiaci, il versamento pericardico, le dimensioni delle camere cardiache, l'apertura della valvola aortica. L'andamento temporale

della contrattilità cardiaca e la valutazione della cinetica regionale guidano la riduzione progressiva del supporto e l'eventuale svezzamento.

Management respiratorio

Durante VA-ECMO ossigenazione e ventilazione possono essere garantite in parallelo dal polmone nativo e dall'ossigenatore del circuito. Il flusso di ossigeno di lavaggio dell'ossigenatore ECMO viene solitamente mantenuto con un rapporto 1:1 con il flusso ematico della pompa ed una concentrazione di ossigeno del 100%. Eventuali variazioni vengono dosate accuratamente sulla base delle richieste metaboliche del paziente, del recupero della gittata cardiaca nativa e dello stato funzionale del polmone.

La gestione della ventilazione meccanica, secondo le indicazioni al supporto ECLS, seguirà le attuali linee guida di ventilazione protettiva.

All'aumentare della gittata cardiaca del paziente deve essere ricordato come l'ossigenazione delle estremità cefaliche venga garantita dal polmone, mentre la metà inferiore del corpo viene ossigenata dal circuito ECMO (nel caso di un supporto extracorporeo soltanto emodinamico). Qualora la ventilazione meccanica non venga opportunamente adeguata, si verificano ipossia e cianosi del distretto superiore del corpo (sindrome di Arlecchino). Il misconoscimento di questa complicanza può portare ad effetti catastrofici sulla perfusione cerebrale e coronarica e quindi all'insorgenza o al peggioramento della disfunzione contrattile.

Si raccomanda di mantenere una PaO₂ misurata in arteria radiale/omeroale destra, superiore a 100 mmHg, una EtCO₂ non inferiore a 20 mmHg ed una pressione di plateau inferiore a 30 cmH₂O.

Management neurologico

Durante le prime 24 ore deve essere messo in atto un rigoroso controllo della temperatura corporea. Obiettivo principale è la prevenzione dello sviluppo di picchi febbrili. Attraverso uno scambiatore di calore, il circuito ECMO permette un facile mantenimento della temperatura target.

Le conseguenze fisiologiche dell'ipotermia sono: brivido, aumento delle resistenze vascolari sistemiche, alterazioni elettrolitiche, iperglicemia, aumentato rischio di sanguinamento e di infezioni, ridotto metabolismo di farmaci. Sarà quindi necessario mantenere sedazione ed eventualmente somministrare bloccanti neuromuscolari. Non ci sono dati che indichino che il tipo di sedazione influenzi la prognosi, ma di solito si utilizza una combinazione di ipnotici ed oppiacei a breve emivita che consentano una affidabile e precoce rivalutazione clinica e previsione prognostica.

Le convulsioni sono comuni dopo AC refrattario e compaiono in circa un terzo dei pazienti che restano in coma dopo il ROSC. Il mioclono è la forma più comune e compare nel 18-25% dei casi; i restanti sviluppano convulsioni tonico-cliniche focali o generalizzate, o una combinazione di diversi tipi di convulsioni. Il monitoraggio elettroencefalografico intermittente o in continuo è essenziale nell'orientamento diagnostico e terapeutico.

L'esame clinico neurologico dovrà essere approfondito al fine di evidenziare segni di recupero neurologico quali movimenti intenzionali o per identificare un contesto clinico che suggerisca un'evoluzione sfavorevole.

I segni clinici e laboratoristici che sono associati ad una prognosi sfavorevole sono:

- assenza bilaterale di riflesso pupillare e corneale alla luce a 72 ore dal ROSC in assenza di trattamenti farmacologici che possono alterare la risposta
- risposta motoria al dolore assente o in estensione
- comparsa di stato mioclonico entro 48 ore dal ROSC
- EEG non reattivo con burst suppression o stato di male epilettico
- evidenza TC di danno cerebrale anossico diffuso
- assenza di conduzione neuro-assonale ai PESS

L'inquadramento prognostico neurologico dei pazienti che siano sopravvissuti ad arresto cardiorespiratorio refrattario e che abbiano richiesto supporto extracorporeo è estremamente delicato, è pertanto necessaria una valutazione multidisciplinare con il neurologo.

Per approfondimento si rimanda all'Allegato 4. VALUTAZIONI NEUROLOGICHE E MONITORAGGIO CEREBRALE.

Monitoraggio dello stato di ossigenazione

L'adeguatezza del supporto per lo scambio gassoso deve essere verificata mediante emogasanalisi da un catetere arterioso opportunamente posizionato.

I marcatori dell'ossigenazione corporea totale: SvO₂ e lattati dovrebbero essere monitorati per garantire un'adeguata perfusione ed erogazione di ossigeno agli organi periferici.

Il sito preferito per il prelievo di emogas con incannulamento dell'arteria femorale è l'arteria radiale destra.

Quando la funzione cardiaca è scarsa (con o senza una buona funzionalità polmonare), il flusso ECMO retrogrado dovrebbe fornire sangue ossigenato ai vasi dell'arco aortico e consentire un buon apporto di ossigeno alla circolazione coronarica e cerebrale.

Con una buona funzione polmonare, le arterie coronarie, l'anonima e la carotide destra riceveranno sangue ben ossigenato. Tuttavia, una scarsa funzionalità polmonare nel contesto di una buona funzione miocardica può far sì che queste circolazioni ricevano sangue scarsamente ossigenato. In casi estremi, la testa del paziente può apparire blu, mentre le estremità inferiori appaiono rosa. Il posizionamento di un catetere arterioso radiale destro, che interroga l'ossigenazione del distretto corporeo superiore, consentirà di rilevare l'ipossiemia coronarica e cerebrale. Questo fenomeno è noto come sindrome di Arlecchino.

L'ipossiemia della parte superiore del corpo può essere affrontata in diversi modi. Il contenuto di ossigeno del sangue venoso polmonare può essere aumentato regolando le impostazioni del ventilatore, ad esempio aumentando la frazione di ossigeno inspirato (FiO₂) e/o la pressione positiva di fine espirazione (PEEP).

A seconda dell'eziologia, la funzionalità polmonare inadeguata può essere affrontata eseguendo manovre di reclutamento per ridurre l'atelettasia, stimolando la diuresi per ridurre l'edema polmonare, istituendo una terapia antibiotica per la polmonite o utilizzando la toracentesi o la broncoscopia per versamenti o secrezioni pleuriche significative e ostruzioni mucose.

SvO₂, una misura dell'ossigenazione corporea totale e dell'equilibrio tra consumo di ossigeno ed erogazione, dovrebbe essere valutata di routine nel paziente in VA-ECMO. Il corpo risponde a una diminuzione dell'apporto di ossigeno (DO₂) aumentando il rapporto di estrazione (ER) dell'ossigeno dal sangue.

Data una saturazione arteriosa costante di ossigeno (SaO_2), questa equazione riflette la relazione inversa di ER con SvO_2 . Assumendo una SaO_2 del 100%, un'estrazione normale del 25–35% risulta in una SvO_2 normale del 65–75%.

Uno stato di elevata estrazione risulterà in una $\text{SvO}_2 < 65\text{--}75\%$; una volta che l'estrazione di ossigeno raggiunge un massimo del 50–60% e la SvO_2 scende al 40–50%, il corpo inizierà a produrre lattato a causa dell'avvio del metabolismo anaerobico.

L'aumento dei flussi VA-ECMO (tramite aumento di volume o RPM) per aumentare la gittata sistolica totale aumenterà DO_2 e può migliorare una SvO_2 non ottimale.

Il trasporto di ossigeno può anche essere aumentato a mezzo di trasfusione di emazie e garantendo un'adeguata saturazione arteriosa.

Poiché il paziente anemico richiede flussi ECMO più elevati per ottenere la stessa erogazione di ossigeno, può essere desiderabile l'ottimizzazione dell'Hb prima della manipolazione dei flussi. Un ER elevato o una SvO_2 bassa possono anche essere causati da un aumento del consumo di ossigeno; quindi, in questi casi possono essere considerati interventi per diminuire il VO_2 (antipiretici, rinfrescanti, antibrividi, aumento della sedazione, ecc.).

Perfusione cerebrale

L'ossimetria cerebrale è stata utilizzata per ottimizzare la perfusione cerebrale durante la RCPV convenzionale e una saturazione cerebrale molto bassa ($< 40\%$) può predire scarsi esiti neurologici alla dimissione ospedaliera. L'ECMO ha dimostrato di essere efficace nella rianimazione di pazienti adulti a seguito di arresto cardiorespiratorio refrattario con esiti neurologici intatti nel 15-30% dei casi.

L'autoregolazione cerebrale è il termine usato per descrivere la capacità delle arteriole cerebrali di mantenere un flusso sanguigno cerebrale costante; l'autoregolazione è garantita attraverso la dilatazione e la costrizione dei vasi sanguigni cerebrali in risposta alle fluttuazioni della pressione arteriosa media.

Questo è un processo complesso mediato dalla regolazione neurogena, che include i meccanismi simpatici e colinergici, la regolazione miogenica che coinvolge il tono della muscolatura liscia e la regolazione metabolica influenzata dalla concentrazione locale dei metaboliti.

L'autoregolazione cerebrale può essere interrotta a livello focale o globale in condizioni patologiche che portano a ischemia cerebrale, emorragia o edema.

Queste condizioni associate all'ECMO includono vasospasmo, acidosi grave, stati di bassa gittata cardiaca, ipotensione e ipertensione, danno da riperfusione e assenza di flusso pulsatile nell'ECMO VA.

L'ipercapnia è causa di vasodilatazione cerebrale mentre l'ipocapnia provoca vasocostrizione cerebrale. Un rapido declino della PaCO_2 dopo l'inizio dell'ECMO VV è stato associato a lesioni del sistema nervoso centrale (SNC).

La cannulazione dei vasi cervicali si basa su un circolo di Willis competente per consentire la perfusione cerebrale di entrambi gli emisferi. L'occlusione di questi vasi può causare una stasi venosa omolaterale e questa congestione venosa può portare a ipertensione venosa e diminuzione della perfusione cerebrale.

I cambiamenti nella velocità e nel volume del flusso sanguigno cerebrale possono contribuire a un'ossigenazione cerebrale alterata, come dimostrato dall'ossimetria cerebrale.

Al momento non ci sono linee guida di consenso per il neuromonitoraggio sull'ECMO, con variazioni nella pratica in diverse istituzioni. Il neuromonitoraggio può includere la valutazione della struttura o della morfologia del cervello tramite imaging, la valutazione della funzione cerebrale tramite EEG o SSEP, la valutazione della perfusione cerebrale tramite ossimetria cerebrale (NIRS) o doppler transcranico e la valutazione del danno neurologico tramite biomarcatori.

La tomografia computerizzata (TC) è la modalità di imaging più frequentemente utilizzata per la diagnosi di danno intracranico acuto per i pazienti in ECMO. Una scansione TC può essere ottenuta rapidamente e ha una migliore sensibilità e specificità per rilevare l'emorragia intracranica che potrebbe portare a cambiamenti clinici nella gestione.

Uno svantaggio è l'esposizione alle radiazioni e ai rischi associati. Il trasporto di un paziente in ECMO a uno scanner TC nel reparto di radiologia può essere impegnativo in assenza di uno scanner portatile che può essere portato al letto del paziente.

Perfusione periferica

La rapida instaurazione dell'ossigenazione extracorporea veno-arteriosa (ECMO) rappresenta una modalità di supporto nei casi di grave deterioramento cardiopolmonare.

Dopo l'incannulamento periferico arterioso riuscito, un certo grado di malperfusione dell'arto periferico può essere un fenomeno comune.

Il rilevamento della cattiva perfusione periferica è fondamentale, poiché può comportare la sindrome compartimentale e addirittura la perdita dell'arto colpito.

Per prevenire o risolvere l'ischemia emergente dell'arto inferiore, un catetere di perfusione di nuova concezione viene posizionato nell'arteria femorale superficiale, distalmente alla cannula arteriosa ed è stato anche ben dimostrato che la cannula di perfusione distale è sufficiente per compensare l'ischemia periferica dell'arto.

La valutazione quantitativa del flusso sanguigno della cannula di perfusione distale ha rivelato che il flusso sanguigno della cannula di perfusione distale può misurare fino al 10% del flusso sanguigno ECMO. Inoltre, è stato anche ben dimostrato che la nuova cannula di perfusione distale è sufficiente per compensare l'ischemia periferica dell'arto.

Svezzamento ECMO: verso recovery, verso TCO/VAD, verso DCD (Maastricht II/IV)

Dopo 48-72 ore dall'AC e se vi sono segni di recupero della funzione ventricolare sinistra potrà essere tentato lo svezzamento dall'ECMO. L'approccio dovrà essere multidisciplinare (cardiochirurgo, cardiologo, rianimatore).

Le condizioni necessarie allo svezzamento sono:

- stabilità emodinamica con bassi supporti inotropi e vasopressori e senza segni di ipoperfusione periferica
- assenza di sovraccarico ventricolare sinistro

La portata dell'ECMO viene ridotta progressivamente nell'arco di 24-48 ore sotto guida ecocardiografica; in caso di mantenimento di stabilità emodinamica e assenza di segni clinici e laboratoristici di bassa portata, si può procedere alla rimozione del device.

Contestualmente alla riduzione del supporto extracorporeo dovranno essere adeguati il supporto ventilatorio ed aumentata l'anticoagulazione (ACT 250-300 secondi) per evitare la formazione di trombi all'interno del circuito.

In caso di quadro neurologico normale e impossibilità di svezzamento dal supporto meccanico del circolo sarà da prendere in considerazione la possibilità di candidare il paziente a trapianto cardiaco o impianto di supporto meccanico di lunga durata e pre-allertare il Centro Hub della Regione.

In caso di mancato recupero dello stato neurologico, valutare la possibilità di donazione degli organi dichiarando precedentemente la morte dei pazienti con criteri neurologici/cardiaci.

Indicatori - Valutazione e monitoraggio PDTA

Di seguito sono riproposti i tempi utili al monitoraggio delle varie fasi di attività che consentono di valutare le performance dei nodi della rete.

Annualmente nelle "Linee di Gestione" potranno essere definiti indicatori specifici e standard di riferimento.

Indicatore	Tipologia
FASE PRE-OSPEDALIERA: presenza sulle ambulanze ALS di massaggiatore cardiaco esterno	Struttura
FASE PRE-OSPEDALIERA: percentuale di pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale	Percorso
FASE OSPEDALIERA: percentuale di ricoveri per AC refrattario con ECMO	Percorso
FASE PRE-OSPEDALIERA: percentuale di pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale con tempo di low-flow entro 40 min	Percorso
FASE OSPEDALIERA: percentuale di ricoveri per AC refrattario con ECMO entro 30 min	Esito
FASE OSPEDALIERA: N. accertamenti morte cerebrale / N. pazienti avviati a trattamento ECLS	Esito
FASE OSPEDALIERA: N. pazienti avviati a percorso donazione organi / N. pazienti avviati a trattamento ECLS	Esito
FASE POST-OSPEDALIERA: pazienti con buon recupero neurologico a 6 mesi	Esito

Bibliografia essenziale e sitografia

- Wengenmayer T, Rombach S, Ramshorn F, et al. Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (**eCPR**). 2017;1-6. doi:10.1186/s13054-017-1744-8
- Hutin AA, Abu-Habsa M, Burns B, et al. Early **eCPR** for out-of-hospital cardiac arrest: Best Practice in 2018. Resuscitation. 2018. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.05.004
- Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, et al. Incidence, Causes, and Survival Trends From Cardiovascular-Related Sudden Cardiac Arrest in Children and Young Adults 0 to 35 Years of Age: A 30-Year Review. 2012.
- Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care. Circulation. 2015;132(18 Suppl 2):S465-S482.
- Nolan JP, Berg RA, Bernard S, et al. Intensive care medicine research agenda on cardiac arrest. Intensive Care Med. 2017.
- Gräsner J, Lefering R, Koster RW, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. Resuscitation. 2016.
- Gräsner JT, Wnent J, Lefering R, et al.; EuReCa-THREE Collaborator Group. European registry of cardiac arrest study THREE (EuReCa-THREE) - EMS response time influence on outcome in Europe. Resuscitation. 2025 Jul 7;110704. doi:10.1016/j.resuscitation.2025.110704. Epub ahead of print. PMID: 40633749.
- Greif R, Lauridsen KG, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Collaborator Group. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Executive Summary. Resuscitation. 2025 Oct;215 Suppl 1:110770. doi:10.1016/j.resuscitation.2025.110770. PMID: 41117573.
- Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe [published correction appears in Resuscitation. 2016 Dec;109:145-146]. Resuscitation. 2016;105:188-195.
- Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(3):200-207. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.913665
- Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Rosencher J, Pène F, Chiche JD, Varenne O, Carli P, Jouven X. Emergency PCI in Post-Cardiac Arrest Patients Without ST-Segment Elevation Pattern: Insights From the PROCAT II Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2016.
- Baud F, Spaulding C, Hagege A, Danchin N. Coronary lesions in refractory out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) treated by extracorporeal pulmonary resuscitation (ECPR). Resuscitation. 2017;17-22. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.12.017
- Nolan JP, Soar J, Smith GB, et al. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom National Cardiac Arrest Audit. Resuscitation. 2014;85(8):987-.
- Khan AM, Kirkpatrick JN, Yang L, Groeneveld PW, Nadkarni VM, Merchant RM, et al. Age, Sex, and Hospital Factors Are Associated With the Duration of Cardiopulmonary Resuscitation in Hospitalized Patients Who Do Not Experience Sustained Return of Spontaneous Circulation. J Am Heart Assoc. doi:10.1161/JAHA.114.001044

- Qvick A, Radif M, Brever C, Myrvik JO, Gustafsson KS, Djärv T. Survival of in-hospital cardiac arrest in men and women in a large Swedish cohort. 2018:1-6.
- Hessulf F, Karlsson T, Lundgren P, et al. Factors of importance to 30-day survival after in-hospital cardiac arrest in Sweden – A population-based register study of more than 18,000 cases. *Int J Cardiol.* 2017. doi:10.1016/j.ijcard.2017.12.068
- Blumenstein J, Leick J, Liebetrau C, et al. Extracorporeal life support in cardiovascular patients with observed refractory in-hospital cardiac arrest is associated with favourable short and long-term outcomes: A propensity-matched analysis. 2016. doi:10.1177/2048872615612454
- Perkins GD, Lall R, Quinn T, et al. Mechanical versus manual chest compression for out-of-hospital cardiac arrest (PARAMEDIC): A pragmatic, cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9972):947-955. doi:10.1016/S0140-6736(14)61886-9
- Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: The LINC randomized trial. *JAMA.* 2014;311(1):53-61. doi:10.1001/jama.2013.282538
- Soar J, Böttiger BW, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Adult Advanced Life Support. *Resuscitation.* 2025 Oct;215 Suppl 1:110769. doi:10.1016/j.resuscitation.2025.110769. PMID: 41117572
- Haas NL, Coute RA, Hsu CH, et al. Descriptive analysis of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: An ELSO registry study. *Resuscitation.* 2017;119:56-62
- Perman SM, Elmer J, Maciel CB, et al. 2023 American Heart Association Focused Update on Adult Advanced Cardiovascular Life Support. *Circulation.* 2023;148:e00–e00.
- Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD, et al. Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults: A systematic review of international practices and outcomes. *Resuscitation.* 2016;101:12-20
- Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42:1922-1934
- Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Dec 5;396(10265):1807-1816
- Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, et al. Effect of intra-arrest transport, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, and immediate invasive assessment and treatment on functional neurologic outcome in refractory out-of-hospital cardiac arrest: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(8):737-747
- Suverein MM, et al. Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2023;388:299-309
- Ubben JFH, Suverein MM, Delnoij TSR, et al. Early extracorporeal CPR for refractory out-of-hospital cardiac arrest: A pre-planned per-protocol analysis of the INCEPTION-trial. *Resuscitation.* 2024 Jan;194:110033
- Thiele H, Zeymer U, Akin I, et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2023 Oct 5;389(14):1286-1297
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557–563

- <https://www.else.org/ecmo-resources/else-ecmo-guidelines.aspx>
- Stub D, Bernard S, Pellegrino V, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). Resuscitation. 2015;86:88-94
- Yannopoulos D, Bartos JA, Raveendran G, et al. Coronary Artery Disease in Patients With Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. J Am Coll Cardiol. 2017;70(9)
- Tonna JE, Selzman CH, Mallin MP, et al. Development and Implementation of a Comprehensive, Multidisciplinary Emergency Department Extracorporeal Membrane Oxygenation Program. Ann Emerg Med. 2017;70(1):32-40
- Gaspari R, Weekes A, Adhikari S, et al. Emergency department point-of-care ultrasound in out-of-hospital and in-ED cardiac arrest. Resuscitation. 2016;109:33-39
- Teran F, Dean AJ, Centeno C, et al. Evaluation of out-of-hospital cardiac arrest using transesophageal echocardiography in the emergency department. Resuscitation. 2019;137:140-147
- Fair J, Mallin MP, Adler A, et al. Transesophageal echocardiography during cardiopulmonary resuscitation is associated with shorter compression pauses compared with transthoracic echocardiography. Ann Emerg Med. 2019;73(6)
- Kelly C, Ockerse P, Glotzbach JP, et al. Transesophageal echocardiography identification of aortic dissection during cardiac arrest and cessation of ECMO initiation. Am J Emerg Med. 2019;37(6)

Allegati

- Allegato 1. Fase di cannulazione ECMO
- Allegato 2. Gestione della terapia anticoagulante
- allegato 3. Protocollo trasfusionale nei pazienti in ecmo
- Allegato 4. Valutazioni neurologiche e monitoraggio cerebrale
- Allegato 5. Modulo raccolta dati sui tempi di arresto cardiocircolatorio
- Allegato 6. Schede di calcolo indicatori

Allegato 1. FASE DI CANNULAZIONE ECMO

La cannulazione è un punto chiave del trattamento con ECMO. Le manovre di cannulazione devono essere accuratamente pianificate ed eseguite con precisione.

La cannulazione viene eseguita da personale con conoscenza dell'anatomia vascolare, esperienza nell'utilizzo dell'ecografo e adeguato addestramento all'uso della tecnica di Seldinger, nonché familiarità con guide, strumenti per la puntura e la dilatazione.

Per le manovre di cannulazione è necessario attenersi rigorosamente alle regole dell'asepsi.

Nel complesso operatorio di Cardiocirurgia sono sempre presenti e facilmente accessibili: sistema ECMO impostato secondo check-list, riempito e debollato, con ossigenatore della durata di 6 ore (completo di generatore termico) montato su carrello da trasporto

vassoio con tutti i calibri di cannule disponibili, relativi introduttori e guide rigide

contenitore sterile con strumenti dedicati per incannulazione percutanea ed eventuale esposizione chirurgica e clampaggio di arteria e vena femorale

carrello con materiale necessario all'allestimento del campo sterile e materiale di consumo per intervento di minima (disinfettanti, fili di sutura, bisturi elettrico, materiale di medicazione)

Compatibilmente con le esigenze cliniche, le manovre vengono effettuate ove sia possibile eseguire radioscopia e sotto guida ecografica transesofagea.

In base al quadro clinico, alle tempistiche e alla logistica, deve essere valutato il tipo di circuito da utilizzare (circuito temporaneo sempre disponibile con durata massima di 6 ore, oppure circuito con durata fino a 30 giorni).

Per la preparazione del sistema ECMO, i tecnici perfusionisti seguono le istruzioni (IFU) del produttore e le relative check-list di sicurezza e tracciabilità.

Il calibro e la lunghezza delle cannule devono essere proporzionati alla superficie corporea del paziente (preferibilmente i maggiori possibili per ridurre le pressioni sia negative che positive). Il perfusionista propone il calibro e la lunghezza, mentre il cardiocirurgo ne valuta l'idoneità sulla base delle caratteristiche del paziente, eventualmente con supporto ecografico o visione diretta dei vasi.

Il carrello ECMO, sempre disponibile e contenente tutto il necessario per incannulamento e gestione nelle fasi iniziali, è controllato periodicamente dai tecnici della perfusione ed è collocato in sala operatoria cardiocirurgica accanto al sistema ECMO.

Il sistema ECMO pronto all'uso (priming già eseguito) è disponibile 24/7 in sala operatoria cardiocirurgica, sotto responsabilità dei tecnici perfusionisti.

Sono inoltre disponibili ecocardiografo con sonde per TTE/TEE e sonda lineare vascolare.

Allegato 2. GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Attivazione del sistema coagulativo durante ECLS

In assenza di una coagulopatia pre esistente, la disfunzione emostatica durante ECMO si verifica come conseguenza dello "shear stress" e dell'esposizione del sangue alle superfici non biologiche del circuito. Le forze meccaniche in gioco provocano l'attivazione delle piastrine e dei fattori della coagulazione, deposizione di fibrinogeno, adesione alle superfici del dispositivo e generazione di trombina e modificano anche la configurazione del fattore di von Willebrand scindendo i frammenti ad alto peso molecolare che sono più emostatici e aumentando il rischio emorragico.

Inoltre, la malattia critica di base del paziente, lo shock cardiogeno, la disfunzione epato-renale e la coagulopatia indotta da sepsi e/o coagulopatia intravascolare disseminata, aggravano il già precario equilibrio emostatico del paziente attraverso le vie di attivazione immunitaria ed endoteliale.

Secondo la più recente letteratura, i tassi di sopravvivenza e dimissione dall'ospedale per gli adulti che necessitano di ECMO sono del 57% per i pazienti con malattie respiratorie e del 42% per le malattie cardiache.

Gli eventi trombotici superano il 33% analizzando i dati post mortem, il che indica una sottostima dell'incidenza quando la trombosi viene ricercata solo in base alla clinica.

Sebbene il meccanismo alla base della "coagulopatia" sia il medesimo osservato durante l'utilizzo del bypass cardiopolmonare, esistono sostanziali differenze sull'attivazione della cascata coagulativa nei pazienti sottoposti a ECMO:

- assenza di stimolo chirurgico e interfaccia aria-sangue minimizzata dall'assenza di un campo chirurgico aperto
- circuito meno complesso con volume del circuito ridotto (superficie non endoteliale) e un numero inferiore di connessioni (siti di flusso turbolento)
- minore esposizione del sangue al circuito per unità di tempo
- motivi di iperattivazione legati alla malattia di base e non solo al circuito

L'anticoagulazione sistemica ha lo scopo di controllare la generazione di trombina e limitare il rischio di complicanze trombotiche ed emorragiche, ma la funzione cardiaca nativa, scarsa o assente, causando stasi di sangue nella circolazione polmonare e all'interno del cuore stesso, aumenta il rischio di trombosi. In aggiunta alle strategie di anticoagulazione, è quindi fondamentale mantenere un adeguato flusso di sangue attraverso il cuore, utilizzando farmaci inotropi, regolando la percentuale di assistenza ECMO o utilizzando tecniche di "scarico" del ventricolo sinistro (ventricolare, IABP, IMPELLA).

Le proteine plasmatiche aderiscono alle superfici del circuito ECMO, stratificandosi in un film proteico entro pochi secondi dal primo contatto. La composizione chimico fisica delle fibre del circuito determina quali saranno le proteine plasmatiche che aderiranno in percentuale maggiore.

L'attivazione del fattore XII e il cambiamento conformazionale del fibrinogeno, innescati dal contatto con il circuito, innescano la via intrinseca della coagulazione attraverso, chininogeno ad alto peso molecolare HMWK, precallieina, inibitore del complemento C-1, f XI, f IX e f VIII. L'espressione del fattore tissutale (TF), glicoproteina sub-endoteliale, sulla superficie delle cellule attivate (monociti, macrofagi, neutrofili, cellule endoteliali, cellule muscolari e cellule apoptotiche) e sulle microparticelle circolanti, stimola l'attivazione della cascata coagulativa attraverso il legame con il fattore VII, che avviene sulla superficie fosfolipidica delle piastrine. Il processo comporta attivazione e consumo

piastrinico, già nelle prime ore di assistenza. Anche i neutrofili, coinvolti dall'attivazione piastrinica, producono citochine contribuendo al mantenimento della risposta infiammatoria sistemica (SIRS). Il meccanismo di risposta messo in atto dall'organismo, per ristabilire l'omeostasi e resettare il sistema immunitario, è una risposta infiammatoria compensatoria volta a contenere il danno d'organo e denominata "CARS" (risposta compensatoria infiammatoria sistemica); il perdurare della CARS comporta uno stato di immunosoppressione acquisita, che espone il paziente ad un maggior rischio di infezioni.

Il sistema fibrinolitico ha un importante ruolo nel limitare la formazione dei coaguli; la presenza di trombina circolante stimola le cellule endoteliali a produrre plasminogeno tissutale, tPA che attraverso l'azione della plasmina determina la lisi della fibrina e inibisce l'azione del fibrinogeno e dei fattori V, VII, IX e XI. Proprio dall'azione di clivaggio della plasmina si produce il D-dimero e il monitoraggio del suo trend giornaliero viene considerato una spia in grado di predire lo sviluppo di trombi sulla membrana di scambio, determinando insufficienza dell'ossigenatore (1).

Complesso Eparina-ATIII

L'eparina non frazionata rappresenta l'anticoagulante più utilizzato in questo contesto. Il suo metabolismo è epatico, con escrezione renale ed ha una emivita di 30-60 min; l'effetto anticoagulante dell'eparina è mediato dalla sua interazione con l'antitrombina, AT III e dall'inibitore del fattore tissutale (TFPI). L'ATIII inibisce tutte le serin proteasi eccetto il fVII attivato e la proteina C e la maggior parte del suo effetto anticoagulante avviene attraverso l'inibizione del fXa e della trombina. La somministrazione di eparina stimola il rilascio del TFPI da parte dell'endotelio e l'inibizione quindi del fattore Xa e del complesso TF-VIIa. Il complesso eparina-ATIII aumenta l'inibizione delle serin proteasi di 1000 volte comparata alla sola azione dell'eparina. Inevitabilmente l'ATIII viene consumata durante l'assistenza ECMO e la maggioranza degli autori suggerisce il suo reintegro mediante infusione continua, allo scopo di mantenere il livello di attività in range di normalità, tra 80-120% ma senza creare sbalzi di iperattività eparinica somministrando l'ATIII in bolo. Basse concentrazioni di ATIII possono aumentare la richiesta di eparina.

L'eparina viene somministrata in bolo alla dose di 50-100 Unità/Kg prima dell'incannulamento per ECLS. In caso di incannulamento transtoracico, coagulopatia severa o sanguinamento attivo, il bolo può essere ridotto. La successiva anticoagulazione avviene per via endovenosa continua e il range di infusione riportato in letteratura è variabile da un minimo di 10-15 unità/Kg/h ad un massimo di 40-60 unità/Kg/h. Le più recenti linee guida ELSO però raccomandano di non superare le 20 U/Kg/h. La somministrazione di anticoagulante pone il paziente a rischio emorragico aumentato e nel caso dell'eparina anche al rischio di trombocitopenia eparino indotta (HIT).

HIT

La trombocitopenia da eparina (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) è una rara reazione avversa all'eparina, di tipo immuno-mediato, potenzialmente fatale, che si associa paradossalmente all'insorgenza di complicanze trombotiche venose ed arteriose.

Si verifica in circa 1 caso ogni 5000 pazienti ospedalizzati, per cui, nonostante la condizione sia poco comune, considerato l'alto numero di pazienti trattati, è certamente la più frequente reazione avversa immuno-mediata da farmaci. I dati epidemiologici riportano una maggiore frequenza nei pazienti post-chirurgici, nelle donne e in corso di somministrazione di eparina non frazionata.

La conoscenza della fisiopatologia della condizione, consente di comprendere appieno gli interventi terapeutici. Le molecole di eparina immesse in circolo si legano al PF4 circolante: si tratta di una proteina piastrinica a carica positiva che è liberata in grande quantità in seguito all'attivazione delle piastrine. Il PF4 si lega ai glicosaminoglicani endoteliali a carica negativa, spiazzando l'antitrombina e determinando un'attivazione della coagulazione. In presenza di eparina, con la quale ha grande affinità, il PF4 forma complessi eparina/PF4, che divengono "neo antigeni" e sono capaci di indurre la produzione di anticorpi diretti contro il complesso eparina/PF4 stesso. Bersaglio di questi complessi è il recettore FCgammaR2a sulle piastrine e sui monociti: questo legame attiva le piastrine, determinando l'aggregazione e la liberazione di nuovo PF4. Questo meccanismo crea un circolo vizioso che si autoalimenta. Inoltre, l'attivazione dei monociti libera fattore tissutale TF e determina una concomitante attivazione della via estrinseca. La reazione, una volta innescata, si auto-mantiene. Pertanto, i cardini della terapia sono due: (1) sospensione dell'esposizione all'eparina; (2) utilizzo di un anticoagulante alternativo (2). Nella HIT, l'attivazione delle piastrine porta alla loro aggregazione e alla generazione di microparticelle con attività procoagulante che stimolano la formazione di grandi quantità di trombina. Gli elevati livelli di trombina circolante, possono dare origine a sequele trombotiche pericolose per la vita, come embolia polmonare, ischemia mesenterica, necrosi ischemica degli arti, ischemia miocardica, e ictus.

HIT di tipo I

La HIT di tipo I, nota anche come trombocitopenia associata all'eparina (HAT), è una risposta non immuno-mediata alla terapia con eparina.

La HIT di tipo I è più frequente di quella di tipo II, e si verifica nel 10-30% dei pazienti dopo il trattamento con eparina. La sua presentazione tipica comprende una trombocitopenia lieve (raramente inferiore a $100.000/\text{mm}^3$) che si manifesta già nei primi due giorni di trattamento. È un effetto diretto auto-limitato dell'eparina e la normalizzazione della conta piastrinica si verifica spontaneamente.

HIT di tipo II

La trombocitopenia indotta da eparina (HIT) di tipo II è un effetto avverso, immuno-mediato e rappresenta una complicanza potenzialmente catastrofica, in cui la somministrazione di eparina deve essere interrotta al primo sospetto clinico.

Si sviluppa comunemente dopo cinque-dieci giorni di trattamento e si manifesta con una trombocitopenia più grave ($<100.000/\text{mm}^3$) o una diminuzione della conta piastrinica a meno del 50% dei valori basali. La HIT di tipo II si verifica con una frequenza compresa tra lo 0,5% e il 5% dei pazienti trattati con eparina non frazionata, rappresentando di fatto un evento raro.

La diagnosi di HIT, è spesso tardiva, non tutti i centri eseguono la diagnostica di base e pochissimi eseguono i test di 2° livello.

Pertanto, l'approccio iniziale consiste nel prevedere la probabilità di HIT, utilizzando il test delle "4Ts" (vedi tabella seguente), perché nei pazienti altamente sospetti, l'interruzione immediata dell'eparina e l'inizio di un trattamento anticoagulante alternativo sono cruciali per la prevenzione delle devastanti sequele trombotiche.

	2 Punti	1 Punto	0 Punti
Trombocitopenia	Riduzione > 50% e valore più basso $\geq 20 \times 10^9/L$	Riduzione tra il 30 e 50% o valore più basso tra il 10 e il $19 \times 10^9/L$	Riduzione < 30% o valore più basso $< 10 \times 10^9/L$
Tempo di discesa della conta piastrinica	5-10 gg dall'esposizione ad Eparina o $\leq 1g$, se esposizione ad Eparina nei precedenti 30 gg	> 10 gg all'esposizione ad Eparina o $\leq 1g$, se esposizione ad Eparina nei precedenti 30-100 gg	≤ 4 gg dall'esposizione ad Eparina, in assenza di recente esposizione ad eparina
Trombosi	Trombosi documentata strumentalmente. Necrosi cutanea. Reazione sistemica acuta dopo bolo ev di eparina non frazionata.	Trombosi progressiva o recidivante. Lesioni cutanee eritematose. Sospetta trombosi	Assenza di trombosi
Altre cause di Trombocitopenia	Nessuna causa alternativa	Possibile causa alternativa	Causa alternativa certa

4Ts: ogni fattore ha una scala da 0 a 2, con un valore massimo di 8 per il punteggio 4T.
I pazienti, in base al loro punteggio, vengono classificati in tre sottogruppi di probabilità:
gruppo a basso rischio: punteggio 0–3, con bassa probabilità di sviluppare una HIT mediata da anticorpi (<5%)
gruppo a rischio intermedio: punteggio 4–5
gruppo ad alto rischio: punteggio 6–8, con probabilità di sviluppare HIT superiore all'80%

Diagnosi di laboratorio della HIT

Esistono saggi immunologici e funzionali per la rilevazione degli anticorpi anti PF4-eparina. Gli immunodosaggi, da un lato, presentano il vantaggio della sensibilità (>99%), ma dall'altro mancano di specificità (40–70%) e per questo motivo sono stati sviluppati diversi approcci tecnici per migliorarli.

I test funzionali comprendono il test di rilascio della serotonina (SRA) e l'attivazione piastrinica indotta dall'eparina (HIPA). I test funzionali hanno un'elevata specificità (>95%), ma presentano un'ampia gamma di sensibilità, dal 60% al 100%, sono costosi e vengono eseguiti in pochi centri specializzati.

La diagnosi di HIT resta quindi più spesso clinica e si basa sul "4T score", dove un sospetto medio-alto impone la sospensione immediata della terapia con eparina e il passaggio ad anticoagulante alternativo. Il laboratorio dovrebbe procedere ad un test immunologico in grado di valutare il titolo degli anticorpi anti-eparina/PF4 di classe IgG e successivamente, dove disponibile, eseguire un test funzionale di conferma.

È sempre necessario documentare l'eventuale trombosi, ad esempio con ecocolordoppler venoso arti inferiori. Infatti, studi ecocardiografici hanno documentato la presenza di trombosi asintomatica degli arti inferiori nel 12–44% dei pazienti con HIT 4.

DTI

Gli inibitori diretti della trombina (DTI), bivalirudina e argatroban, rappresentano una valida alternativa all'eparina nei pazienti in ECMO con diagnosi o sospetto di HIT.

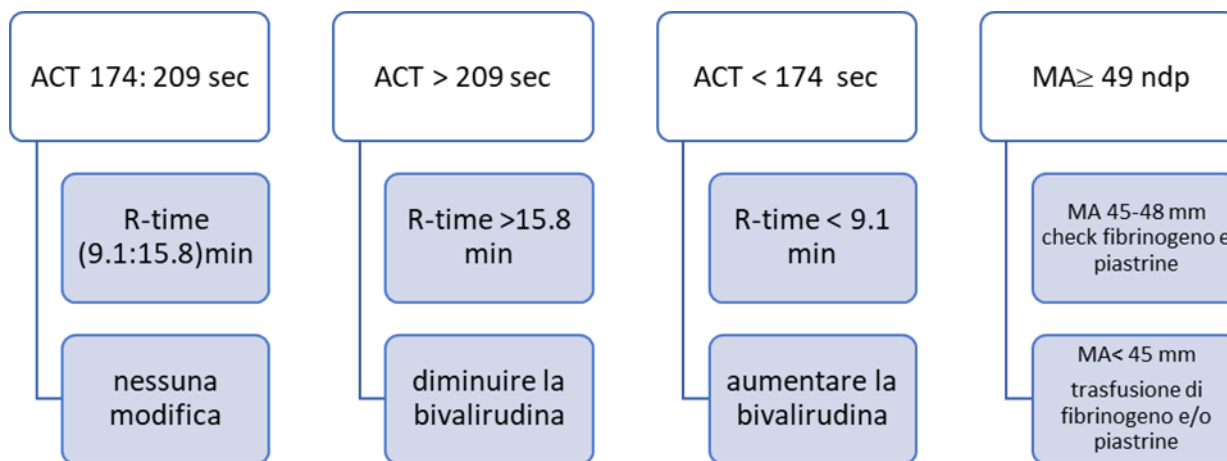
In un paziente in assistenza ECMO, quando si decide di passare da eparina ad un inibitore diretto della trombina, è prudente partire con dosaggi inferiori al minimo consigliato: (0.045 mg/Kg/h per bivalirudina e 0.1 mcg/Kg/min per argatroban).

Bivalirudina: aminoacido di sintesi analogo dell'irudina, agisce legandosi in maniera attiva alla trombina; ha una emivita di 25 minuti, eliminazione renale al 20% e per il restante 80% viene disattivata dalle esterasi plasmatiche. Ogni flaconcino contiene 250 mg di bivalirudina: dopo la ricostituzione, 1 ml contiene 50 mg di bivalirudina; dopo la diluizione 1 ml contiene 5 mg di bivalirudina.

La dose di bivalirudina riportata in letteratura varia da 0.045 a 0.48 mg/Kg/h, con o senza un bolo iniziale di 0.5 mg/Kg che può essere evitato se il paziente passa da eparina a bivalirudina; la dose standard è di 0.15 mg/Kg/h. Bivalirudina è controindicata in pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) <30 ml/min) e in pazienti dipendenti dalla dialisi.

Inoltre, non dovrebbe essere utilizzata in presenza di aree di stagnazione di sangue, "smoke effect" all'ecocardiografia, per aumentata inattivazione del farmaco da parte delle esterasi plasmatiche e aumentato rischio trombotico nel paziente.

Il monitoraggio emocoagulativo si basa sull'aPTT (target 50–60 sec) e sull'ACT; anche i test viscoelastici sono stati proposti basandosi sul valore di R al TEG, monitoraggio del tempo di formazione della trombina. Recentemente l'utilizzo di bivalirudina è stato riportato anche in una popolazione di pazienti con assistenza ECLS, senza HIT, evidenziando minori rischi procedurali di sanguinamento e minore necessità di trasfusione di emoderivati rispetto all'eparina 5.



Flow-Chart TEG guidata per il monitoraggio della bivalirudina

Argatroban: derivato sintetico della L-arginina, si lega in maniera competitiva e reversibile alla trombina ed è l'unico inibitore diretto approvato per il trattamento della HIT acuta. Prima di avviare la somministrazione di argatroban si deve determinare il valore basale di aPTT; il valore di steady state viene raggiunto di norma in 1-3 h.

Il target range per l'aPTT allo steady-state è di 1,5-3,0 volte il valore basale, ma non deve eccedere i 100 secondi.

L'aPTT deve essere controllato due ore dopo l'inizio dell'infusione e ad intervalli di 2 ore allo scopo di controllare che il suo valore raggiunga il range terapeutico voluto. Una volta raggiunto il valore terapeutico, l'aPTT deve essere controllato ogni 6 ore.

Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh Classe B) e nei pazienti critici in assistenza ECMO, si raccomanda di iniziare con una velocità di infusione < di 0,5 microgrammi/kg/min. L'emivita nei pazienti senza insufficienza epatica è di 40-50 minuti.

La dose di mantenimento solitamente è pari a 0,1-0,7 mcg/kg/min (dose massima consigliata: 2 mcg/Kg/min; dose massima consentita: 10 mcg/kg/min). La durata massima consigliata per il trattamento è di 14 giorni, sebbene esista una limitata esperienza clinica con somministrazione del prodotto per tempi più lunghi.

In caso di aumentati valori dell'aPTT (superiore a 3 volte quello basale o 100 secondi) è necessario sospendere l'infusione fino a quando l'aPTT non ritorni entro un valore desiderato compreso fra 1,5 e 3 volte quello basale (tipicamente entro 2 ore dalla sospensione dell'infusione, 4 ore in caso di insufficienza epatica) e quindi riprendere l'infusione ad una velocità pari alla metà di quella usata precedentemente. Controllare nuovamente l'aPTT dopo 2 ore; l'inibizione del fattore II andrà ad alterare anche il valore di PT e INR che risulteranno allungati.

ANTICOAGULANTE INIBITORE DIRETTO DELLA TROMBINA	ELIMINAZIONE	EMIVITA	DOSAGGIO pazienti ECMO	MONITORAGGIO
ARGATROBAN	epatobiliare	40-50 min	0.1-0.7 mcg/kg/min dose max consigliata: 2 mcg/Kg/min; dose max consentita: 10 mcg/kg/min	aPTT allo steady- state (1,5-3,0 volte il valore basale) mai > 100 secondi.
BIVALIRUDINA	enzimatico/renale no se clearance creat < 30 ml/min	25 min	0.045 a 0.48 mg/Kg/h	aPTT target 50-60 sec

Inibitori dell'aggregazione piastrinica

In corso di ECMO, allo scopo di preservare la funzione piastrinica e prevenirne l'aggregazione, è stato proposto l'utilizzo aggiuntivo di farmaci antiplastrinici. Alcuni autori hanno proposto l'utilizzo di aspirina (1.5 mg/Kg/die), ma allo stato attuale non esiste evidenza a favore come terapia aggiuntiva a meno che non si tratti di pazienti sottoposti a riperfusione miocardica percutanea in cui possono essere utilizzati anche inibitori del P2Y12 in associazione ad eparina o bivalirudina. Si consiglia dove possibile il monitoraggio della funzione piastrinica per la titolazione della DAPT in caso di pazienti sottoposti ad angioplastica e posizionamento di stents.

Monitoraggio dell'anticoagulazione

Per un'anticoagulazione ottimale è necessario considerare numerose variabili quando parliamo di un paziente in ECMO; queste includono le caratteristiche del paziente: età, malattia di base, durata dell'ECMO, dose di eparina necessaria, attività antitrombinica target e il rischio di eventi trombotici o emorragici.

Essendo un equilibrio complesso il monitoraggio si basa su informazioni derivanti da test di laboratorio diversificati: tradizionali su plasma (conta piastrinica, antitrombina ATIII, tempo di tromboplastina parziale attivato aPTT, anti-fattore Xa anti-Xa, tempo di protrombina e rapporto internazionale normalizzato PT/INR) e test su sangue intero (tempo di coagulazione attivato ACT e tromboelastografia TEG® o tromboelastometria rotazionale ROTEM) che devono essere attentamente considerati nel decidere la strategia di mantenimento del paziente.

1. Test: tempo di coagulazione attivato ACT

Meccanismo: test di maggior uso (97% dei centri) nel monitoraggio dell'eparina durante ECLS; misura il tempo di coagulazione di un campione di sangue intero a cui viene aggiunto come attivatore il caolino o la silice.

Vantaggi: Point Of Care Test (letto del paziente, richiede pochi minuti); può essere utilizzato anche per il monitoraggio dei DTI.

Svantaggi: può essere influenzato da numerosi fattori (anemia, ipotermia, trombocitopenia, diluizione, ipofibrinogenemia); notevole variabilità nei diversi devices; nasce per il monitoraggio di concentrazioni di eparina maggiori di 1 U/ml come nel bypass cardiopolmonare. Sembra avere scarsa correlazione con il livello di attività eparinica e con le complicanze emorragiche.

Obiettivo: raccomandazioni ELSO (180-220 sec utilizzando Hemochron, 160-180 sec con ISTAT analyzer).

Nonostante l'ACT sia il test di riferimento delle case produttrici di circuiti, molti lavori hanno dimostrato una scarsa correlazione tra ACT e aPTT e hanno concluso che l'ACT non è uno strumento affidabile per monitorare l'attività eparinica durante l'ECLS negli adulti.

2. Test: tempo di tromboplastina parziale attivato aPTT

Meccanismo: il test si esegue mescolando plasma citrato con silice, un fosfolipide sintetico (acido ellagico) e calcio per avviare la formazione di coaguli; misura la via intrinseca e comune della coagulazione.

Vantaggi: test di uso comune per il monitoraggio della coagulazione in ECMO (94%), meglio correlato alla concentrazione dell'eparina rispetto all'ACT alle basse concentrazioni utilizzate in ECLS, Point Of Care Test; può essere utilizzato anche per il monitoraggio dei DTI.

Svantaggi: influenzato da deficit di fattori, livelli di ATIII e presenza di anticoagulante lupico, alti livelli di f VIII (falsamente accorciato), PCR elevata (falsamente allungato); non sono possibili confronti tra laboratori diversi.

Obiettivo: ogni laboratorio ha standard leggermente diversi in funzione dei reagenti utilizzati (di solito 1.5 rispetto ai valori base; 60-80 sec).

Esistono sistemi diagnostici rapidi (POCT) per eseguire aPTT su sangue intero al letto del paziente.

3. Test: anti-X attivato

Meccanismo: test su plasma povero di piastrine, misura l'effetto anticoagulante sul fattore X e dipende solo dall'eparina e dai livelli di ATIII.

Vantaggi: fornisce indirettamente una misura della concentrazione di eparina nel sangue.

Svantaggi: è un test meno diffuso per il monitoraggio della coagulazione in ECMO (64%); è influenzato da alti livelli di emoglobina libera e iperbilirubinemia che ne determinano una sottostima; ad esempio, campioni di sangue con emoglobina libera nel plasma pari a 50 mg/dL o superiore misurano un'attività anti-Xa significativamente più bassa rispetto al reale: 0,33 (0,25-0,42) contro 0,4 (0,31-0,48) UI/mL.

Come già osservato in precedenza, il dosaggio anti-Xa si correla meglio con la concentrazione di eparina rispetto ad ACT o aPTT ed è meglio correlato alle complicanze emorragiche e trombotiche; per questi motivi dovrebbe essere il test di riferimento per il monitoraggio in ECMO.

Obiettivo: 0.3-0.7 IU/mL.

Attenzione all'interpretazione perché i valori di anti-Xa rappresentano l'entità dell'inibizione indotta dall'eparina, non la quantità di trombina e di fibrina che può essere generata nel paziente.

4. Test viscoelastici ROTEM e TEG

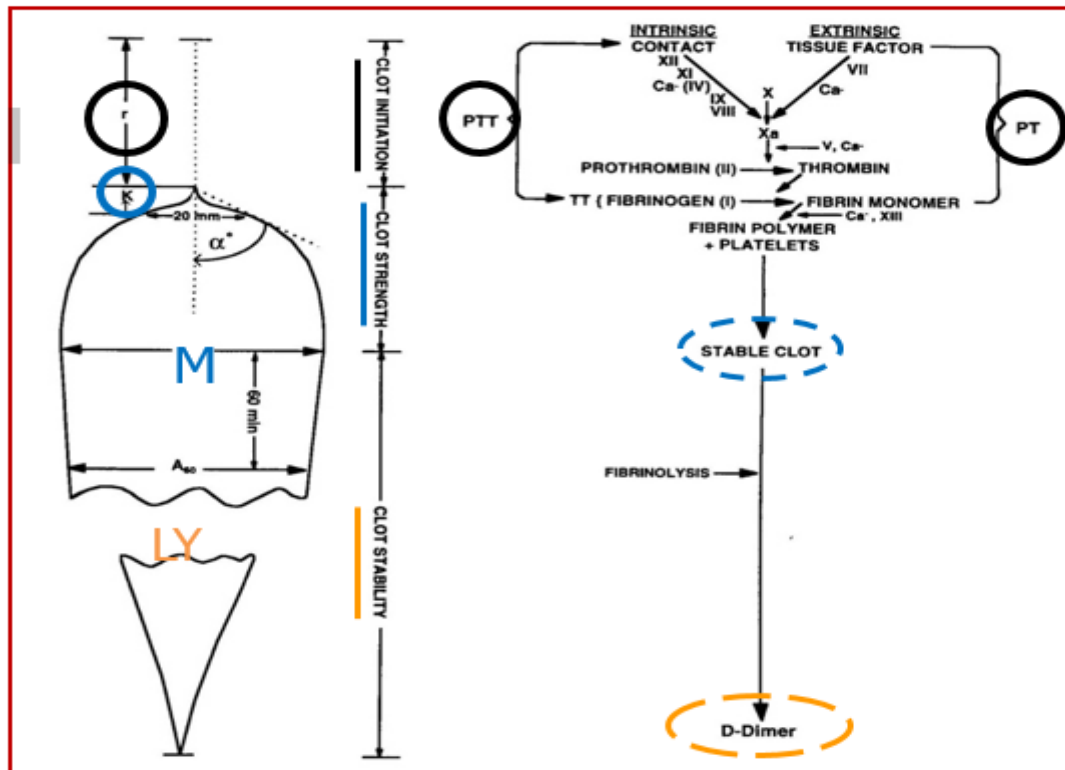
La tromboelastografia (TEG®) e la tromboelastometria rotazionale (ROTEM) sono test viscoelastici dell'emostasi su sangue intero utilizzati per monitorare l'anticoagulazione con ECMO. I parametri TEG®/ROTEM misurano il tempo di formazione della trombina e forniscono informazioni sulla reticolazione della fibrina, la qualità e compattezza del coagulo, la funzione piastrinica e la fibrinolisi. Campioni TEG®/ROTEM eseguiti con e senza l'aggiunta di eparinasi consentono di valutare l'emostasi in presenza di eparina. La responsività all'eparina può essere valutata esaminando la differenza di R o di tempo di coagulazione (CT) tra i test con e senza eparinasi, utile nei casi di sospetta resistenza all'eparina.

C'è una forte correlazione tra aPTT e tempo TEG® R ($r = 0,31$).

La valutazione TEG®/ROTEM è utile per identificare condizioni di ipercoagulabilità e per una valutazione globale dell'emostasi, supportando le decisioni terapeutiche.

Un recente studio multicentrico randomizzato e controllato su pazienti adulti con insufficienza respiratoria acuta trattati con ECMO veno-venoso ha confrontato un protocollo basato su TEG (target 16-24 min del parametro R) con uno basato su aPTT (target 1,5-2). Sebbene non siano emerse differenze statisticamente significative, il gruppo aPTT ha mostrato una maggiore tendenza al sanguinamento (15 vs 10, $p = 0,21$).

Inoltre, il dosaggio di eparina è risultato inferiore nel gruppo TEG rispetto al gruppo aPTT (12 UI/kg/h vs 16 UI/kg/h, $p = 0,03$) senza aumento delle complicanze trombotiche. I risultati, pur preliminari, suggeriscono che un protocollo guidato da TEG sia sicuro e fattibile (6).

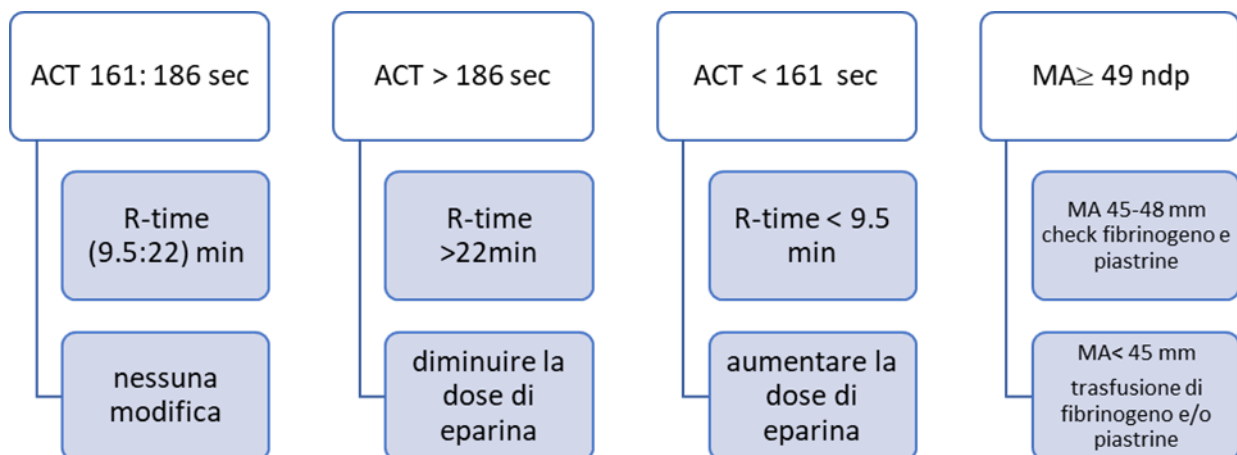


TEG R-periodo di latenza che porta alla formazione della fibrina.

α : misura la rapidità di formazione della rete di fibrina ed il legame con le piastrine.

MA: è la massima ampiezza e misura la contrazione del coagulo ad opera delle piastrine e del fattore XIII e quindi la sua forza.

LY30: misura la riduzione del coagulo dopo 30 min ed è un indice di fibrinolisi.



Flow-chart TEG guidata per il monitoraggio dell'eparina

SCHEMA GIORNALIERO DI MONITORAGGIO COAGULATIVO DEL PAZIENTE IN ECMO

TEST LABORATORIO	ORARIO
ACT	Ogni 6 ore
aPTT	Ogni 6 ore
Anti X a	Ogni 12 ore
Conta piastrinica in citrato	Ogni 24 ore
Emocromo	Ogni 12 ore
Fibrinogeno	Ogni 12 ore
D-dimero	Ogni 24 ore
AT III	Ogni 12 ore
Tromboelastogramma	Ogni 12 ore (dove disponibile)
Aggregometria	Ogni 24 ore (dove disponibile)

Le attuali linee guida ELSO per l'anticoagulazione durante ECMO raccomandano una velocità di infusione iniziale di eparina di 7,5-20,0 unità/kg/h; tuttavia, dall'analisi della letteratura emerge che l'anticoagulazione ottimale, comprese le indicazioni per l'integrazione di antitrombina, deve basarsi sulla valutazione dell'emostasi globale e quindi su un protocollo completo e standardizzato di molteplici test, tra cui aPTT, anti-Xa, attività TEG®, attività ATIII, conta piastrinica e concentrazione di fibrinogeno.

L'utilizzo integrato di test tradizionali con i dati derivanti dalla tromboelastografia sembra ad oggi essere l'approccio che fornisce i risultati più sicuri per la gestione dell'anticoagulazione del paziente in ECMO, riducendo i rischi trombotici ed emorragici.

Bibliografia

1. F. Schiemann, T.A. Grimm, J. Hoch, et al.: Mast cells and neutrophils proteolytically activate chemokine precursor CTAP-III and are subject to counterregulation by PF-4 through inhibition of chymase and cathepsin G. *Blood*. 2006; 107:2234-2242.
2. Salter BS, Weiner NM, Trihn MA, et al.: Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67:2519-2532.
3. Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritzsch M.: Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2021; 14(4):335-346.
4. Trigonis R, Smith N, Porter S, Anderson E, Jennings M, Kapoor R, Hage C, Moiz S, Garcia J, Rahman O.: Efficacy of Bivalirudin for Therapeutic Anticoagulation in COVID-19 Patients Requiring ECMO Support. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022; 36(2):414-418.
5. Panigada M, Iapichino G, Brioni M, Panarello G, Protti A, Grasselli G, Occhipinti G, Novembrino C, Consonni D, Arcadipane A, et al.: Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care*. 2018; 8(1):7.
6. Fiser RT, Irby K, Ward RM, et al.: RBC transfusion in pediatric patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: is there an impact on tissue oxygenation? *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(9):806-813.

Allegato 3. PROTOCOLLO TRASFUSIONALE NEI PAZIENTI IN ECMO

La maggior parte dei pazienti in ECMO riceve almeno una trasfusione; una recente survey condotta dall'ELSO ha indicato che l'ematocrito medio utilizzato come trigger trasfusionale è 30%, con un range da 20 a 40%.

Il valore soglia per la trasfusione piastrinica è invece $\leq 75.000/\text{microl}$, ma molti centri, in assenza di sanguinamento, non trasfondono fino a $50.000/\text{microl}$, mentre il valore target medio di fibrinogeno da mantenere è di 250 mg/dL , con un valore minimo al di sotto del quale è rischioso scendere di 150 mg/dL .

Emazie concentrate

Una unità di emazie concentrate (U.E.C.) contiene approssimativamente 130-240 mL di globuli rossi concentrati, 50-80 g di emoglobina e 150-250 mg di ferro. Il tempo medio di conservazione di una U.E.C. è di 35 giorni in soluzione citrato-fosfato-destrosio-adenina (CPDA-1) ed arriva a circa 42 giorni per le sacche con soluzione additiva (SAGM-M).

La trasfusione di globuli rossi durante ECLS è indicata per correggere un inadeguato DO_2 quando la portata cardiaca sia già stata massimizzata e l'emoglobina resta l'unico componente da ottimizzare. Ad oggi non è stato ancora condotto uno studio prospettico per valutare le soglie trasfusionali nei pazienti in ECMO. Le attuali linee guida ELSO raccomandano di mantenere un ematocrito $\geq 40\%$ per ottimizzare la disponibilità di ossigeno mantenendo una portata cardiaca adeguata, ma questo significherebbe avere una emoglobina target di circa 13 g/dL esponendo il paziente ad un elevato rischio trasfusionale.

Un singolo studio retrospettivo condotto su 617 pazienti pediatrici che ha correlato la pratica trasfusionale con la variazione della saturazione del sangue venoso misto (SvO_2) e la concentrazione dell'ossigenazione cerebrale misurata con spettroscopia ad infrarossi (NIRS), quando il paziente manteneva un ematocrito del 36%, non ha evidenziato correlazioni significative con la trasfusione di emazie concentrate, suggerendo che la maggior parte delle trasfusioni avviene quando il paziente non è in situazione di dipendenza dalla disponibilità di ossigeno (1).

Al contrario, tre studi hanno evidenziato una correlazione tra elevato volume trasfusionale ($\geq 1000 \text{ mL/Kg}$) e aumento della mortalità (2, 3).

Queste evidenze supportano un approccio trasfusionale più restrittivo nel paziente euvolemico, con un range di Hb da mantenere tra 8-10 g/dL. Durante circolazione extracorporea, gli studi di Ranucci sull'utilizzo della Goal Directed Perfusion hanno dimostrato che nei pazienti in cui viene mantenuto un valore di $\text{DO}_2 \geq 280 \text{ mL/min/m}^2$ si osservano minori complicanze di disfunzione d'organo.

Durante CPB, in situazioni di DO_2 insufficiente, con flussi di perfusione adeguati, il paziente viene trasfuso se la saturazione venosa dell'ossigeno (SvO_2) è $< 68\%$ e/o il tasso di estrazione di ossigeno è $> 40\%$.

I circuiti ECMO forniscono una piattaforma per l'analisi continua e in tempo reale della saturazione di ossigeno venoso. La saturazione pre-membrana del circuito ECMO rappresenta di fatto la ScvO_2 del paziente e riflette l'adeguatezza dell'ossigenazione tissutale con VA-ECMO. Diversi lavori hanno dimostrato che bassi livelli di ScvO_2 sono associati ad un aumento della mortalità nei pazienti con VA-ECMO.

Le cause della riduzione della ScvO_2 durante assistenza ECLS sono, come durante CPB, una diminuzione dell'apporto di ossigeno o un aumento dell'estrazione. La riduzione dell'apporto di

ossigeno deriva da una bassa gittata cardiaca (GC) in caso di shock cardiogeno o da una grave ipossia in caso di insufficienza respiratoria e può essere aumentata ottimizzando il flusso ECMO e mantenendo adeguati i livelli di MAP, ossigenazione, (GC) ed emoglobina. L'aumento dell'estrazione è dovuto principalmente all'aumento del tasso metabolico o alla sepsi. Tra gli interventi terapeutici mirati a ridurre l'attività metabolica ci sono la sedazione e l'ipotermia.

Valori di $ScvO_2 \leq 70\%$ possono quindi essere un indicatore di necessità trasfusionale quando gli altri parametri non siano ulteriormente modificabili.

Plasma

Da utilizzare in caso di deficit di fattori della coagulazione, in pazienti con sanguinamento attivo, essendoci una controindicazione relativa all'utilizzo di concentrati protrombinici nei pazienti in ECMO per l'elevato rischio di trombosi del circuito. Anche in assenza di evidenze cliniche, la trasfusione di plasma è una pratica diffusa in circa il 10% dei pazienti.

Un singolo studio ha dimostrato un effetto di stabilizzazione sull'endotelio attraverso una diminuzione del sindecàn-1 e del fattore VIII in 33 pazienti trasfusi con plasma (4).

Piastrine

Le piastrine regolano la risposta immunitaria innata agli agenti patogeni attraverso il recettore toll-like e sono la principale fonte di CD40 ligando solubile, implicato nel danno polmonare acuto correlato alla trasfusione.

L'aumento delle trasfusioni di piastrine può quindi portare ad una aumentata risposta infiammatoria nel paziente.

Le linee guida ELSO raccomandano comunque di mantenere una conta piastrinica $\geq 75.000/mm^3$. Molti centri, in assenza di sanguinamento, non trasfondono se le piastrine non scendono al di sotto delle $50.000/mm^3$.

Antitrombina

L'antitrombina è il più importante inibitore della coagulazione in vivo. L'AT III concentrata è disponibile come prodotto della lavorazione del plasma. Il plasma fresco contiene invece una minima quantità di AT III, approssimativamente 1 U per mL.

La supplementazione dell'AT III rimane controversa ma, in linea generale, la letteratura è concorde nel mantenere valori normali tra 80 e 120%. L'utilizzo di AT III concentrata prevede il reintegro secondo la formula:

$AT \text{ dose (unità)} = [AT \text{ desiderata} - AT \text{ misurata}] \times \text{peso del paziente (Kg)} / 1,4$ (infondere in 20 min e poi calcolare il 60% della stessa dose e somministrare ogni 24 h per 2-8 giorni monitorando il valore prima di ogni infusione).

Acido tranexamico

La terapia antifibrinolitica riduce il sanguinamento associato a iperattivazione e disregolazione della fibrinolisi. Gli analoghi sintetici della lisina, acido tranexamico ed epsilon-aminocaproico, sono i farmaci più utilizzati.

Entrambi agiscono bloccando il sito della lisina sul plasminogeno, impedendo la sua trasformazione in plasmina e la conseguente lisi della fibrina. In caso di iperfibrinolisi (incremento di FDP e D-dimero;

evidenza al TEG/ROTEM: LY30 > 7,5%, LY60 > 15%) si può ricorrere all'utilizzo di antifibrinolitici di sintesi (acido tranexamico 10 mg/Kg).

L'utilizzo di routine nei pazienti in ECMO ha poche evidenze in assenza di segni evidenti di iperfibrinolisi diagnosticabili con test viscoelastici.

Fattore VII ricombinante / Concentrati protrombinici

Non esistono studi che stabiliscano la sicurezza dell'utilizzo del fattore VII ricombinante o dei concentrati protrombinici in questa categoria di pazienti, caratterizzata da elevato rischio trombotico. L'utilizzo deve pertanto essere evitato, salvo situazioni di sanguinamento incontrollato.

PBM in ECMO

Il valore della ScvO₂ e il trend dei lattati e del deficit di basi (BE), più che il semplice valore dell'emoglobina, devono essere i parametri per stabilire le necessità trasfusionali del paziente in assistenza.

Un trigger trasfusionale basso (emoglobina ≤ 7,0 g/dL), un obiettivo di anticoagulazione più contenuto basato su informazioni integrate su test differenziati (aPTT 40-60 secondi, anti-Xa 0,3-0,4 IU/mL), la riduzione al minimo dei prelievi ematici e, se possibile, l'autotrasfusione durante la decannulazione, sono probabilmente associati a una riduzione del volume trasfusionale nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, et al.: Bleeding, Transfusion and Mortality on Extra Corporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. Ann Thorac Surg. 2016;101(2):682-689.
2. Smith A, Hardison D, Bridges B, Pietsch J.: Red blood cell transfusion volume and mortality among patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion. 2013;28(1):54-60.
3. Straat M, Muller MC, Meijers JC, et al.: Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial. Crit Care. 2015;19:163.
4. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al.: Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(1):73-92.
5. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al.: Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(1):73-92.

Allegato 4. VALUTAZIONI NEUROLOGICHE E MONITORAGGIO CEREBRALE

Il neuromonitoraggio del paziente ECMO dovrebbe iniziare con valutazioni neurologiche quotidiane documentate nella cartella dei pazienti. Per valutazioni accurate è necessario sospendere la sedazione e, in generale, evitare l'utilizzo di sovradosaggi di sedativi.

Un cambiamento nell'esame neurologico è spesso il fattore scatenante per la ricerca di informazioni aggiuntive, ad esempio attraverso il neuroimaging. L'uso del blocco neuromuscolare dovrebbe essere riservato ai pazienti il cui movimento limiterebbe i flussi di ECMO.

L'EEG fornisce informazioni in tempo reale sull'attività elettrica del cervello. Le informazioni vengono ottenute tramite elettrodi posti sul cuoio capelluto, collegati a un monitor. Lesioni ischemiche ed emorragiche possono predisporre un paziente a convulsioni che richiedono un trattamento tempestivo.

Il monitoraggio continuo dell'EEG è importante per l'identificazione precoce e il trattamento delle crisi epilettiche subcliniche o dello stato epilettico elettrico, che potrebbero non essere altrimenti rilevati, sebbene siano necessari studi per dimostrare il suo beneficio nel migliorare i risultati a lungo termine. Il monitoraggio EEG è particolarmente utile nei pazienti in cui non è possibile ottenere un esame neurologico.

L'EEG può essere utilizzato per rilevare l'ischemia cerebrale precoce attraverso la perdita delle frequenze alfa e beta veloci fino al rallentamento e, nei casi più gravi, alla soppressione di tutta l'attività elettrica, come si può osservare in corso di ischemia.

Il monitoraggio NIRS è una tecnologia non invasiva che utilizza lunghezze d'onda della luce nell'infrarosso che penetrano nel tessuto cerebrale tramite un sensore posto sulla cute (1,2). Questo monitoraggio fornisce una misurazione continua della saturazione di ossigeno tissutale regionale (rSO_2), indicatore dell'equilibrio tra apporto e consumo di ossigeno nei tessuti.

Quando la sonda è posizionata sulla fronte, misura l'ossimetria cerebrale. Un'analisi di pazienti adulti sottoposti a VA-ECMO ha mostrato che la desaturazione cerebrale è frequente e che la mortalità è più elevata nei pazienti che presentano tali eventi.

Un'improvvisa diminuzione della saturazione cerebrale può essere associata a un evento neurologico acuto e può anche rappresentare un indicatore precoce di ossigenazione e gittata cardiaca inadeguate, in particolare nella fase di cannulazione.

Il monitoraggio NIRS può inoltre guidare la gestione clinica suggerendo la necessità di aumentare i flussi in VA-ECMO o di adottare strategie di cannulazione alternative in caso di ipossia differenziale. Un valore di rSO_2 molto elevato può indicare una ridotta estrazione di ossigeno ed essere associato a prognosi neurologica sfavorevole.

I potenziali evocati somatosensoriali (SSEP) misurano i segnali elettrici nella corteccia somatosensoriale dopo uno stimolo periferico, valutando il percorso di conduzione neuronale dal nervo periferico alla corteccia. Sono classificati come normali, anormali (aumento della latenza) o assenti.

Alcuni studi hanno evidenziato un'associazione tra SSEP anormali e scarso esito neurologico dopo ECMO, ma il valore predittivo dei potenziali evocati resta da definire. In uno studio, l'assenza bilaterale di SSEP è stata associata alla progressione verso la morte cerebrale nei pazienti trattati con ECPR.

La valutazione del diametro pupillare è un semplice test al letto del paziente utilizzato per rilevare un aumento della pressione intracranica. Un cut-off di 5,2 mm è risultato sensibile e specifico per l'ipertensione endocranica, sebbene il suo utilizzo nella gestione dell'ECMO sia ancora limitato.

Bibliografia

1. Hunt MF, Clark KT, Whitman G, Choi CW, Geocadin RG, Cho SM.: The Use of Cerebral NIRS Monitoring to Identify Acute Brain Injury in Patients with VA-ECMO. J Intensive Care Med. 2021;36(12):1403-1409.
2. Khan I, Rehan M, Parikh G, et al.: Regional Cerebral Oximetry as an Indicator of Acute Brain Injury in Adults Undergoing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation – A Prospective Pilot Study. Front Neurol. 2018;9:993. Published 2018 Nov 23.

Allegato 5. MODULO RACCOLTA DATI SUI TEMPI DI ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO

COGNOME _____ NOME _____ Data di nascita: _____ Età: ____ Sesso: ☐ M ☐ F DATA AC: _____ Peso _____ kg Altezza _____ cm
OHCA -> Provenienza : _____ IHCA -> Reparto : _____
AC testimoniato: ☐ SI ☐ NO Ipotermia: ☐ SI ☐ NO Temperatura ☐ °C Trauma: ☐ SI ☐ NO Esordio AC: h ☐ ☐ : ☐ ☐ Inizio CPR h ☐ ☐ : ☐ ☐ CPR ritenuta adeguata: ☐ SI ☐ NO Chiamata 118: h ☐ ☐ : ☐ ☐ Ritmo: ☐ FV/pTV ☐ PEA/ Asistolia AC refrattario: ☐ SI ☐ NO ROSC 1: h ☐ ☐ : ☐ ☐ ROSC 2: h ☐ ☐ : ☐ ☐ ROSC 3: h ☐ ☐ : ☐ ☐ Tempo totale di 'no Flow': ____ min IOT : ☐ SI ☐ NO

Allegato 6. SCHEDE DI CALCOLO INDICATORI

FASE PRE-OSPEDALIERA: Percentuale di pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale

Indicatore

Percentuale di pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale

Numeratore

N° pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale

Denominatore

N° pazienti in Arresto Cardio-Respiratorio EXTRA-ospedaliero (AC refrattario-EXTRA) trattati sulla scena

Note

Per il denominatore selezionare sia i pazienti con un trattamento di Rianimazione Cardio-Polmonare Compressiva e Decompressiva Attiva (Active Compression Decompression Cardio-Pulmonary Resuscitation: ACD-CPR) sia i pazienti con una prestazione di massaggio cardiaco esterno a torace chiuso oppure una prestazione di rianimazione cardiopolmonare di base. Il trattamento e le prestazioni devono essere registrate in una scheda medica ricevuta nel periodo di interesse. Escludere i soggetti anonimi.

- CUS_SKTE_TIPO = "ACD-CPR"
- CUS_SKPR_PRESTAZIONE = "03 (26) // // RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE DI BASE",
"03 (27) // // MASSAGGIO CARDIACO ESTERNO A TORACE CHIUSO"

- CUS_SKET_DATA_ORA_RICEZIONE = periodo di interesse
- KEY_ANAGRAFE ≠ 0

N.B. Un soggetto può essere trattato più volte nel periodo di interesse.

Per il numeratore selezionare i pazienti a denominatore trasportati in ospedale.

- CUS_SKET_ESITO = SOCCORSO E TRASPORTATO DIRETTAMENTE IN REPARTO, SOCCORSO E TRASPORTATO IN PS

Livello di calcolo

Totale regionale

Fonte

CUS

FASE PRE-OSPEDALIERA: Presenza sulle ambulanze ALS di massaggiatore cardiaco esterno

Indicatore

Percentuale di ambulanze ALS dotate di massaggiatore cardiaco esterno

Numeratore

N° di ambulanze ALS dotate di massaggiatore cardiaco esterno

Denominatore

N° di ambulanze ALS

Livello di calcolo

Regionale e per azienda

Fonte

Dati richiesti alle Direzioni Aziendali

FASE PRE-OSPEDALIERA: Percentuale di pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale con tempo di low-flow entro 40min

Indicatore

Percentuale di pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale con tempo tra inizio low-flow e arrivo in ospedale < 40min

Numeratore

N° pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale con arrivo in ospedale entro 40 min da inizio low-flow

Denominatore

N° pazienti in AC refrattario-EXTRA trattati sulla scena trasportati in ospedale

Note

Per il denominatore selezionare sia i pazienti con un trattamento di Rianimazione Cardio-Polmonare Compressiva e Decompressiva Attiva (Active Compression Decompression Cardio-Pulmonary Resuscitation: ACD-CPR) sia i pazienti con una prestazione di massaggio cardiaco esterno a torace chiuso oppure una prestazione di rianimazione cardiopolmonare di base. Il trattamento e le prestazioni devono essere registrate in una scheda medica ricevuta nel periodo di interesse.

Escludere i soggetti anonimi. Selezionare i pazienti trasportati in un presidio ospedaliero. Selezionare solo i pazienti con "data e ora a destinazione" della missione e "inizio low-flow" compilate.

- CUS_SKTE_TIPO = "ACD-CPR"
- CUS_SKPR_PRESTAZIONE = "03 (26) // // RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE DI BASE",
"03 (27) // // MASSAGGIO CARDIACO ESTERNO A TORACE CHIUSO"
- CUS_SKET_DATA_ORA_RICEZIONE = periodo di interesse
- KEY_ANAGRAFE ≠ 0

- CUS_SKET_ESITO = SOCCORSO E TRASPORTATO DIRETTAMENTE IN REPARTO, SOCCORSO E TRASPORTATO IN PS
- CUS_M_DATA_ORA_A_DESTINAZIONE non mancante

N.B. Un soggetto può essere trattato più volte nel periodo di interesse.

Per il numeratore selezionare i pazienti a denominatore con "data e ora a destinazione" della missione entro 40 min da "inizio low-flow".

- $0 \leq \text{Inizio_low_flow} - \text{CUS_M_DATA_ORA_A_DESTINAZIONE} \leq 40$

Livello di calcolo

Totale regionale

Fonte

CUS

FASE OSPEDALIERA: Percentuale di ricoveri per AC refrattario con ECMO

Indicatore

Percentuale di ricoveri per AC refrattario con ECMO

Numeratore

N° ricoveri per AC refrattario con Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

Denominatore

N° ricoveri per Arresto cardiaco

Note

Per il denominatore selezionare i ricoveri con diagnosi in qualsiasi posizione di Arresto cardiaco 427.5.

Per il numeratore selezionare i ricoveri a denominatore con intervento in qualsiasi posizione di ECMO.

- Intervento in qualsiasi posizione 39.65 "ECMO"

Livello di calcolo

Erogatore: Regione, Azienda, Struttura, Sede

Fonte

SDO

FASE OSPEDALIERA: Percentuale di ricoveri per AC refrattario con ECMO entro 30min

Indicatore	Percentuale di ricoveri per AC refrattario con ECMO entro 30min
Numeratore	N° ricoveri per AC refrattario con ECMO entro 30min
Denominatore	N° ricoveri per AC con Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)
Note	Per il denominatore selezionare i ricoveri con diagnosi in qualsiasi posizione di AC e intervento in qualsiasi posizione di ECMO. ○ Diagnosi in qualsiasi posizione 427.5 "Arresto Cardiaco" ○ Intervento in qualsiasi posizione 39.65 "ECMO" Per il numeratore selezionare i ricoveri a denominatore con intervento entro 30min dall'ingresso in ricovero. ○ $0 \leq \text{INT_DATAORA} - \text{RICSDO_DATA_INGRESSO} \leq 30$
Livello di calcolo	Erogatore: Regione, Azienda, Struttura, Sede
Fonte	SDO 5 FASE O N. accertamenti morte cerebrale / N. pazienti avviati a trattamento ECLS

FASE OSPEDALIERA N. accertamenti morte cerebrale / N. pazienti avviati a trattamento ECLS

Indicatore	N. accertamenti morte cerebrale / N. pazienti avviati a trattamento ECLS
Numeratore	N. pazienti sottoposti ad accertamento morte cerebrale
Denominatore	N. totale pazienti avviati a trattamento ECLS
Note	Indicatore rilevabile tramite richiesta dati Centro regionale Trapianti
Fonte	Centro regionale trapianti

FASE OSPEDALIERA N. pazienti avviati a percorso donazione organi / N. pazienti avviati a trattamento ECLS

Indicatore

N. pazienti avviati a percorso donazione organi / N. pazienti avviati a trattamento ECLS

Numeratore

N. pazienti sottoposti ad accertamento morte cerebrale

Denominatore

N. totale pazienti avviati a trattamento ECLS

Note

Indicatore rilevabile tramite richiesta dati Centro regionale Trapianti

Fonte

Centro regionale trapianti

FASE POST OSPEDALIERA: pazienti con buon recupero neurologico a 6 mesi

Indicatore

N. pazienti con buon recupero neurologico a 6 mesi (CPC 1-2) / N. pazienti avviati a trattamento ECLS

Numeratore

N. pazienti con buon recupero neurologico a 6 mesi (CPC 1-2)

Denominatore

N. totale pazienti avviati a trattamento ECLS

Note

Indicatore rilevabile tramite studio analitico dei casi clinici effettuato dal singolo centro

Livello di calcolo

Erogatore

Fonte

Registro interno centro ECMO

IL PRESIDENTE

IL SEGRETARIO GENERALE