

## **INDICE**

### **ABSTRACT**

<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPITOLO PRIMO – INSUFFICIENZA RESPIRATORIA</b> .....	<b>4</b>
1. Fisiopatologia .....	4
2. Sindrome da distress respiratorio acuto .....	6
2.1 Epidemiologia .....	8
2.2 Cause e i fattori di rischio .....	9
3. Diagnostica strumentale .....	9
4. Ventilazione meccanica protettiva .....	10
5. Terapia farmacologica .....	12
<b>CAPITOLO SECONDO – TRAPIANTO DI POLMONE</b> .....	<b>14</b>
1. Epidemiologia .....	14
2. Rete Nazionale trapianti .....	16
3. Ruolo donatore .....	16
4. Indicazioni al trapianto .....	18
5. Programma di allocazione degli organi .....	20
6. Procedura chirurgica al trapianto .....	21
7. Complicanze post trapianto .....	23
<b>CAPITOLO TERZO – ECMO</b> .....	<b>26</b>
1. Componenti del circuito ECMO .....	27
2. Configurazioni dell'ECMO .....	29
3. Posizionamento dell'ECMO .....	30
4. Monitoraggio del paziente in ECMO .....	32
5. Weaning veno-arterioso e veno-venoso .....	34
6. Utilizzo dell'ECMO veno-venoso come ponte per il trapianto di polmone .....	35

7. Formazione infermieristica all'uso dell'ECMO .....	35
---	----

***CAPITOLO QUARTO – REVISIONE DELLA LETTERATURA .....*** 38

1. Obiettivo .....	38
--------------------	----

2. Materiali e metodi .....	38
-----------------------------	----

3. Risultati .....	40
--------------------	----

4. Discussione .....	42
----------------------	----

5. Limiti dello studio .....	52
------------------------------	----

6. Conclusione .....	52
----------------------	----

***CAPITOLO QUINTO – CONCLUSIONI .....*** 54

***ALLEGATI***

***ACRONIMI***

***BIBLIOGRAFIA***

***BIBLIOGRAFIA ARTICOLI SCIENTIFICI***

***SITOGRAFIA***

***RINGRAZIAMENTI***

## ***ABSTRACT***

***Introduction:*** for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) we refer to a technique of temporary extracorporeal circulation, which allows to support the circulatory and pulmonary functions in patients suffering from cardiac and respiratory insufficiency. Its use has increased significantly following the advent of the Sars-CoV-2 virus and has become commonly used in the clinical practice of the numerous centers that treat serious cardio-pulmonary dysfunctions. Lung transplant applications to treat end-stage diseases have increased, although the limited number of donors must always be considered, which is why ECMO has been used as a bridge for those patients waiting for a lung transplant.

***Objective:*** define which are the best nursing procedures to implement in patients suffering from acute respiratory distress syndrome (ARDS) and subjected to veno-venous extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation.

***Materials and methods:*** a systematic review of the primary and secondary literature was performed by consulting the electronic databases MEDLINE with PubMed search engine, Cochrane Database of Systematic Review and Google Scholar database. In addition, the Guidelines of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) for the management of extracorporeal life support, personal documents and reference lists were consulted. The research was conducted retroactively for ten years, from January 2013 to February 2023, limited to English and Italian.

***Results:*** 17 studies were examined, of which five are Narrative Reviews of the literature, two are Systematic Reviews of the literature, two are Systematic Reviews of the literature with related Meta-Analysis, six are Observational Studies and two Descriptive Studies.

***Discussion:*** to provide safe and high-quality care, the development of adequate skills and knowledge on the part of staff, as well as respect for the nurse-patient ratio of 1:1, appear to be of absolute importance. Critical patients are evaluated through the use of the ABCDE technique, to then integrate the secondary evaluation through the execution of the head-to-foot examination. One of the most delicate moments of nursing care is represented by the care and medication of the cannulas, as systemic anticoagulation

exposes the patient to a high risk of bleeding and the latter can only be reduced through correct titration of the anticoagulant therapy. Finally, particular attention must also be paid to the entry of air into the bloodstream and to the pharmacokinetics of the main classes of drugs that are used for the management of patients undergoing venous ECMO.

**Conclusions:** the use of V-V ECMO has significantly increased worldwide over the past decade. In fact, the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry has reported approximately 31,000 cases of venous ECMO use in adults over the past five years. The role of nurses has proved to be of fundamental importance in providing high quality care for these patients, even if the complications they may face remain relevant.

**Keywords:** *venovenous extracorporeal oxygenation, lung transplantation, nursing, intensive care, management.*

## ***ABSTRACT***

***Background:*** per *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) ci si riferisce ad una tecnica di circolazione extracorporea temporanea, che permette di supportare le funzioni circolatorie e polmonari in pazienti affetti da insufficienza cardiaca e respiratoria. Il suo utilizzo è aumentato notevolmente in seguito all'avvento del virus Sars-CoV-2 ed è diventato di comune impiego nella pratica clinica dei numerosi centri che trattano gravi disfunzioni cardio-polmonari. Le domande di trapianto di polmone per trattare patologie relative allo stadio terminale sono aumentate, anche se bisogna sempre considerare il numero limitato di donatori, ragion per cui si è ricorsi all'utilizzo dell'ECMO come ponte per quei pazienti in attesa di trapianto di polmone.

***Obiettivo:*** definire quali sono le migliori procedure infermieristiche da attuare nei confronti dei pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e sottoposti a veno-venous extracorporeal membrane oxygenation come ponte verso il trapianto di polmone.

***Materiali e metodi:*** è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura primaria e secondaria attraverso la consultazione delle banche dati elettroniche MEDLINE con motore di ricerca PubMed, Cochrane Database of Systematic Re-view e Google Scholar database. Inoltre, sono state consultate le Linee Guida dell'Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) per la gestione del supporto extracorporeo, documenti personali ed elenchi di referenze. La ricerca è stata condotta in modo retroattivo di dieci anni, da gennaio 2013 a febbraio 2023, limitandola alla lingua inglese ed italiana.

***Risultati:*** sono stati presi in esame 17 studi, di cui cinque sono Revisioni Narrative della letteratura, due sono Revisioni Sistematiche della letteratura, due sono Revisioni Sistematiche della letteratura con relativa Metanalisi, sei sono Studi Osservazionali e due Studi Descrittivi.

***Discussione:*** per fornire cure sicure e di alta qualità appaiono di assoluta importanza lo sviluppo di competenze e conoscenze adeguate da parte del personale, oltre che al rispetto del rapporto infermiere-pazienti di 1:1. I pazienti critici vengono valutati attraverso

l'utilizzo della tecnica ABCDE, per poi integrare la valutazione secondaria attraverso l'esecuzione dell'esame testa-piedi. Uno dei momenti più delicati dell'assistenza infermieristica è rappresentato dalla cura e medicazione delle cannule, in quanto l'anticoagulazione sistemica espone il paziente ad un alto rischio di sanguinamento e, quest'ultimo, può essere ridotto solamente attraverso una corretta titolazione della terapia anticoagulante. Infine, particolare attenzione deve essere posta anche all'ingresso di aria nel torrente ematico e alla farmacocinetica delle principali classi di farmaci che vengono utilizzati per la gestione dei pazienti sottoposti ad ECMO venovenoso.

**Conclusioni:** negli ultimi dieci anni l'utilizzo dell'ECMO V-V è notevolmente aumentato in tutto il mondo. Difatti, il registro *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO), negli ultimi cinque anni, ha riportato circa 31000 casi di uso di ECMO venovenoso negli adulti. Il ruolo degli infermieri è risultato essere di fondamentale importanza nel fornire cure di alta qualità nei confronti di questi pazienti, anche se le complicanze a cui possono andare incontro rimangono comunque rilevanti.

**Parole chiave:** *venovenous extracorporeal oxygenation, lung transplantation, nursing, intensive care, management.*

## ***INTRODUZIONE***

Per *Extracorporeal Life Support (ECLS)*, detta anche *Extracorporeal Membrane Support (ECMO)*, ci si riferisce ad una tecnica di circolazione extracorporea temporanea, che permette di supportare le funzioni circolatorie e polmonari in pazienti affetti da insufficienza cardiaca e respiratoria. Con maggiore precisione, da un punto di vista tecnico, l'acronimo ECLS si riferirebbe agli interventi cardiocircolatori, mentre il diverso ECMO identificherebbe gli interventi basati sull'assistenza respiratoria.

Dal 1935 si cominciò a parlare di una macchina cuore-polmone; infatti, è il dott. John Heysham Gibbon Junior ad utilizzare per la prima volta, il 6 maggio 1954, l'ECMO per garantire un'assistenza cardiocircolatoria e respiratoria in una paziente sottoposta ad un intervento di cardiocirurgia.

L'ECMO è la forma più aggressiva di supporto vitale disponibile. Il dott. Kenneth Praget, direttore dell'etica clinica della *Columbia University Irving Medical Center*, afferma che l'avvento di questo dispositivo ha creato un nuovo paradigma, in quanto permette al paziente di rimanere in vita pur avendo un cuore che non funziona più. L'utilizzo dell'ECMO non ha come obiettivo la risoluzione della problematica respiratoria, ma di supportare le funzioni vitali del paziente così da potersi riprendere dalla patologia acuta e, in alcuni casi, funge da ponte verso il trapianto di polmone o l'impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare (VAD). Tuttavia, in alcuni pazienti, le possibilità di sopravvivenza in assenza dell'ECMO sono nulle, così che il dispositivo stesso possa divenire un "ponte verso il nulla", lasciando il paziente in una sorta di limbo. Questa condizione viene spesso definita con il termine "*futilità medica*", la quale comporta un prolungamento delle sofferenze e del processo fisiologico della morte attraverso l'utilizzo di una o più forme di supporto vitale. L'avvento dell'ECMO ha senza dubbio permesso di salvare le vite di pazienti affetti da patologie cardiache e polmonari precedentemente fatali, ma allo stesso tempo ha sollevato numerosi quesiti etici su quanto possa essere corretto il suo utilizzo quando non ci sono possibilità di guarigione.

Ciononostante, grazie alla pubblicazione dello studio *CESAR*, nel 2009, e al successivo studio *EOLIA*, nel 2018, è stato registrato un aumento dell'utilizzo dell'ECMO. Il primo studio ha dimostrato come il trasferimento dei pazienti affetti da grave insufficienza respiratoria, in un centro ECMO, ha permesso di ridurre notevolmente la mortalità e la grave disabilità a sei mesi. Mentre, il secondo studio, pur essendo stato interrotto in

anticipo per futilità, ha rilevato una riduzione, seppur non statisticamente significativa, della mortalità a 60 giorni nel gruppo trattato con ECMO.

Questa tendenza all'utilizzo dell'ossigenazione extracorporea a membrana, in particolar modo nella configurazione veno-venosa (ECMO V-V), è aumentata a dismisura durante la pandemia causata dal virus SARS-CoV-2. All'inizio i dati sull'utilizzo dell'ECMO erano limitati e veniva utilizzata una guida basata sulle migliori pratiche clinico-assistenziali dell'epoca. Inoltre, i tassi di mortalità dei pazienti affetti da COVID-19 e sottoposti ad ECMO erano molto elevati, comportando un cauto utilizzo del dispositivo. Con il progredire della pandemia l'attenzione si è focalizzata sul comprendere se i cambiamenti fisiopatologici nell'ARDS correlata a COVID-19 fossero diversi da altre forme di ARDS, e se queste differenze potessero avere delle conseguenze per la gestione clinica. A ciò si è aggiunto anche una migliore selezione dei pazienti, un supporto della ventilazione meccanica ottimizzato e una terapia aggiuntiva fornita da un team multidisciplinare. Quanto suddetto, attraverso uno studio multicentrico francese, permise di delineare una mortalità stimata a 60 giorni nel 31% dei casi. Successivamente, i dati del *Registro Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)* hanno riportato un'incidenza cumulativa stimata a 90 giorni nel 37,4% dei casi. È importante sottolineare come la mortalità nei pazienti sottoposti ad ECMO veno-venoso, e affetti da COVID-19, è simile alla mortalità dei pazienti sottoposti ad ECMO veno-venoso e non positivi a COVID-19.

Ad oggi persistono quesiti irrisolti sull'impiego dell'ECMO su pazienti con ARDS correlata a COVID-19. Tuttavia, è indubbio come l'utilizzo dell'ECMO abbia svolto un ruolo fondamentale per garantire la ripresa del paziente dalla patologia acuta.

L'utilizzo dell'ECMO è ormai diventato di comune impiego nella pratica clinica dei numerosi centri che trattano gravi disfunzioni cardio-polmonari. Le domande di trapianto di polmone per trattare patologie relative allo stadio terminale sono aumentate, anche se bisogna sempre considerare il numero limitato di donatori, ragion per cui si è ricorsi all'utilizzo dell'ECMO come ponte per quei pazienti in attesa di trapianto di polmone. Questi ultimi richiedono un'assistenza multidisciplinare che include la collaborazione tra anestesisti, cardiocirurghi, tecnici di fisiopatologia cardiocircolatoria e infermieri. È pertanto fondamentale, per la buona riuscita dell'assistenza, che il lavoro sia di squadra e nel rispetto del principio dell'efficacia, appropriatezza, sicurezza e continuità delle cure.



L'infermiere, che eroga assistenza ai pazienti sottoposti ad ECMO come ponte verso il trapianto di polmone, deve disporre di una valida formazione base di area intensiva e post base iper-specialistica prevista per l'utilizzo dell'ECMO e di altri supporti rianimatori. Conoscenze cliniche avanzate permettono di erogare specifiche prestazioni infermieristiche in area critica, ribadendo anche l'importante rapporto assistenziale infermiere-paziente di 1:1.

È fondamentale anche la conoscenza ed il rispetto delle linee guida e dei successivi protocolli redatti, la formazione e l'aggiornamento continuo, così da poter operare sempre nel rispetto dell'*evidence based medicine*, dell'*evidence based nursing* e dell'*evidence based practice*.

È possibile, come previsto dai bandi interaziendali, candidarsi per svolgere la propria attività infermieristica presso il Centro Regionale Trapianti di riferimento, a condizione che siano stati svolti tre anni di servizio presso le SS.OO.DD di Clinica di Anestesia e Rianimazione dei trapianti e chirurgia maggiore, Anestesia e Rianimazione cardiocirurgica, Anestesia e Rianimazione pediatrica, Anestesia e Rianimazione generale, respiratoria e del trauma maggiore.

L'obiettivo di questa revisione della letteratura è di fornire un'analisi sistematica di tutti gli interventi infermieristici da attuare nei confronti dei pazienti adulti sottoposti ad ECMO come ponte verso il trapianto di polmone. In particolar modo, si andranno a identificare le procedure e gli strumenti più idonei che guidano l'assistenza infermieristica nei confronti dei pazienti sottoposti ad ECMO V-V, così da poter definire *evidence based practice* su cui fondare la pratica clinica del processo infermieristico in questo particolare ambito.

## CAPITOLO PRIMO

### ***INSUFFICIENZA RESPIRATORIA***

Per *Insufficienza Respiratoria (IR)* si fa riferimento ad una condizione patologica in cui, a seguito di un'alterazione degli scambi gassosi a livello alveolare, il sistema respiratorio non è più in grado di soddisfare le esigenze dell'organismo. Nello specifico si assiste ad un'incapacità del sistema di garantire un'adeguata concentrazione di ossigeno ( $O_2$ ) nel sangue arterioso così da poter soddisfare il fabbisogno del metabolismo basale cellulare, nonché di rimuovere all'esterno l'anidride carbonica ( $CO_2$ ), prodotto del metabolismo basale e contenuta nel sangue venoso (Mollica C., 2019, p. 345-361).

#### ***1. Fisiopatologia***

Da un punto di vista anatomico il sistema respiratorio consta di un parenchima polmonare deputato agli scambi gassosi e di una pompa polmonare, a sua volta costituita dalla gabbia toracica (muscoli respiratori inclusi), dai centri respiratori collocati nel Sistema Nervoso Centrale e dalle vie nervose afferenti. Mentre su base fisiopatologica osserviamo l'insorgenza di *ipossiemia*, condizione in cui la  $PaO_2$  (il cui valore normale è di 80-110 mmHg) si riduce a 55-60 mmHg o il P/F ratio ad un valore inferiore a 300, con conseguente sviluppo di *ipossia*, e *ipercapnia* in quanto la  $PaCO_2$  (il cui valore normale è di 35-45 mmHg) supera i 45 mmHg.

Il sangue deossigenato refluo dalla grande circolazione e proveniente dal ventricolo destro viene immesso nelle arterie polmonari e diffonde nella rete alveolare capillare per essere ossigenato. In condizioni fisiologiche questo processo coinvolge tutti gli alveoli dei lobi polmonari e quindi interessa l'intero parenchima polmonare, mentre in condizioni patologiche si ha una riduzione del numero degli alveoli coinvolti e ciò può interessare solo una regione, più regioni o la totalità del parenchima polmonare con conseguente sviluppo di *ipossiemia*. Quest'ultima condizione determina l'insorgenza di *ipossia*, ovvero una riduzione della cessione di  $O_2$  ai tessuti e le prime cellule a risentirne saranno quelle del parenchima polmonare coinvolto nel difetto di perfusione, e solo successivamente tutte le altre cellule che costituiscono i tessuti dell'organismo. In caso di *ipossia* in una regione polmonare l'organo è in grado di attivare un meccanismo riflesso definito come *vasocostrizione ipossica*, che determina la vasocostrizione delle piccole

arterie che irrorano una specifica regione polmonare. In seguito a ciò assisteremo ad un maggiore afflusso di sangue nelle regioni polmonari indenni così da poter compensare il difetto respiratorio. Quando l'ipossia coinvolge il polmone nella sua interezza, la vasocostrizione generalizzata delle arterie del circolo polmonare determina un aumento delle resistenze periferiche, con conseguente sviluppo di *ipertensione polmonare* e comparsa del cosiddetto cuore polmonare. In queste condizioni il ventricolo destro, dovendo compiere un lavoro maggiore per vincere le resistenze, si ipertrofizza. Fino a quando il compenso è mantenuto sia la PaO<sub>2</sub> che la PaCO<sub>2</sub> rimangono nei limiti della norma, mentre lo scompenso insorge in seguito al graduale aumento delle resistenze periferiche del circolo polmonare con conseguente riduzione della PaO<sub>2</sub>, associata o meno ad un aumento della PaCO<sub>2</sub>. In questo modo si viene a creare un circolo vizioso in quanto l'ipossia riduce l'efficienza della pompa cardiaca causando inizialmente insufficienza contrattile del ventricolo destro, e successivamente anche del ventricolo sinistro, per poi riflettersi in tutte le cellule dell'organismo.

È stato dimostrato come l'ipossia sia sensibile al *fattore di trascrizione HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor-1)*, presente in tutte le cellule e da esse stesse stabilizzato e attivato. Questo fattore trascrizionale esercita un'azione transattivante su diversi geni permettendo così la codificazione di proteine che garantiscono l'adattamento, entro certi limiti, delle cellule all'ipossia e generando dei meccanismi di compenso che variano a seconda dei tessuti bersaglio. È questo il motivo per cui il nostro organismo è in grado di sopportare gli effetti dell'ipossia fino a quando la PaO<sub>2</sub> non si abbassa al di sotto di 55-60 mmHg, con conseguente riduzione della saturazione (Pontieri G.M., 2018, p. 703-705).

In questo caso l'insufficienza respiratoria è definita *pneumogena* o ipossiêmica, ma possiamo parlare anche di insufficienza *anemica*, in caso di deficit di circolo o carenza di emoglobina, *stagnante*, per ridotto flusso ematico ai tessuti, e *isto-tossica o cellulare* che si riscontra in alcune miopatie o per alterazione di meccanismi di utilizzazione dell'O<sub>2</sub> (Mollica C., 2019).

Secondo Roussos C. e Koutsoukou A. l'insufficienza respiratoria pneumogena può essere distinta in "*lung failure*", o insufficienza polmonare parenchimale (IR tipo I), in cui viene colpita la funzione di scambiatore di gas del polmone con conseguente ipossiemia e normo o ipo-capnia, e in "*pump failure*", o insufficienza del mantice toraco-polmonare (IR tipo II), in cui viene meno la pompa ventilatoria in seguito all'instaurarsi

dell'ipossiemia associata all'ipercapnia. Quindi ciò che permette di differenziare IR è la presenza di ipercapnia, la cui insorgenza è tardiva e prognosticamente sfavorevole nel tipo I e precoce nel tipo II. La ragione è da ritrovarsi nella differente diffusione dei gas attraverso la membrana alveolo capillare: la CO<sub>2</sub> diffonde molto più rapidamente rispetto all'O<sub>2</sub>, quindi i valori ematici saranno alterati solo quando, in corrispondenza dello shunt destro-sinistro, si assisterà alla somma del mismatch ventilatorio/perfusorio e della fatica muscolare, ovvero durante la fase tardiva dell'IR tipo I.

Condizioni, come l'edema polmonare acuto (EPA), l'insufficienza respiratoria acuta (ARDS), polmoniti, l'enfisema polmonare, interstiziopatie, vasculopatie polmonari (trombo-embolia, TEP) e l'annegamento, rientrano nella definizione di IR tipo I; mentre la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'asma bronchiale, lesioni che coinvolgono il SNC e il SNP, neuro-mio-distrofie e lesioni midollari o della placca neuromuscolare le riscontriamo nella definizione di IR tipo II (Mollica C., 2019).

## ***2. Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)***

Una delle principali patologie che conducono all'insufficienza respiratoria di tipo I è la *sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)*, definita come l'insorgenza acuta di ipossiemia e edema polmonare bilaterale non cardiogeno, dovuta ad un'eccessiva permeabilità alveolo-capillare (Mayer, Gattioni, Calfee, 2021). I primi casi di ARDS furono riscontrati nel 1967 in dodici pazienti che presentavano ipossiemia refrattaria causata da un quadro di insufficienza respiratoria acuta, e che richiedevano l'utilizzo della ventilazione meccanica (Marino L.P., 2014, p. 409). Tuttavia, è solo nel 1994 che l'*American European Consensus Conference (AECC)* esplicitò le caratteristiche definenti della sindrome. Contrariamente a quanto in passato si era ritenuto, l'AECC affermò che la diagnosi di ARDS poteva sussistere solamente in presenza di ipossiemia refrattaria con esordio acuto e evidenze radiografiche di infiltrati polmonari bilaterali, causati da un'aumentata permeabilità delle membrane alveolo-capillari e non dall'insufficienza del ventricolo sinistro. La causa non cardiogena dell'edema polmonare poteva essere riscontrata attraverso il cateterismo dell'arteria polmonare (PAC), il cui valore doveva essere inferiore a 18 mmHg, o attraverso la mancata evidenza clinica di ipertensione atriale sinistra (tipica dello scompenso cardiaco sinistro) (The European Lung White Book [ERS], 2013). Inoltre, la gravità della sindrome venne definita attraverso il P/F ratio,

con conseguente distinzione tra *danno polmonare acuto (ALI)*, il cui valore era inferiore a 300 mmHg, e *sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)*, il cui valore scendeva al di sotto di 200 mmHg (Meyer J., 2021).

Nel 2012, con la *definizione di Berlino*, sono stati completamente revisionati i criteri AECC, tanto che, ad oggi, l'ARDS si ritiene sussistere se sono presenti per sette giorni il distress respiratorio, di nuova insorgenza o in peggioramento, e le anomalie radiografiche, non completamente riconducibili a versamento, atelettasia e noduli. Superato l'utilizzo della PAC, il riscontro di edema polmonare non cardiogeno avviene attraverso l'esecuzione dell'ecocardiogramma. Per di più, la definizione di ALI è stata eliminata e sostituita assegnando all'ARDS una scala di gravità: si parla di ARDS *lieve* quando il P/F ratio è superiore a 200 mmHg ma inferiore a 300 mmHg; *moderata* quando il P/F ratio è superiore a 100 mmHg ma inferiore a 200 mmHg; e *grave* quando il P/F ratio non supera i 100 mmHg (Ranieri M. et al., 2012).

Da un punto di vista fisiopatologico, i meccanismi che sono alla base dell'insorgenza dell'ARDS sono diversi. L'edema polmonare non cardiogeno si sviluppa quando il fluido viene filtrato dalla circolazione agli spazi extra-vascolari polmonari più rapidamente di quanto possa essere rimosso; quindi, nell'ARDS, l'edema polmonare è causato da un'aumentata permeabilità alveolo-capillare e non da una variazione della pressione idrostatica. Fisiologicamente, quando la pressione idrostatica è eccessiva, il fluido filtrato dalla microcircolazione polmonare e indirizzato all'interstizio viene in gran parte riassorbito dalla circolazione grazie alla presenza di una bassa permeabilità dell'epitelio alveolare, di un gradiente osmotico proteico tra vaso ed interstizio, di un gradiente di pressioni idrostatica tra vasi periferici e centrali, di un flusso linfatico e pozzi pleurici e mediastinici. Diversamente, in una condizione patologica la barriera alveolo-capillare diventa permeabile alle proteine e ai soluti, con conseguente perdita del gradiente osmotico e dilatazione dell'interstizio.

La rottura dei legami tra le cellule endoteliali adiacenti e la modifica del citoscheletro causano l'allontanamento delle cellule fra di loro, permettendo lo sviluppo di un gap endoteliale. A questo punto, l'endotelio attiva i neutrofili circolanti con conseguente sequestro dei neutrofili dalla microcircolazione polmonare, per poi aderire all'endotelio vascolare e muoversi fra le cellule endoteliali, attraverso la diapedesi, e nel parenchima polmonare. Qui degranulano e rilasciano il contenuto dei loro granuli citoplasmatici,

ovvero gli enzimi proteolitici e i metaboliti tossici. Queste sostanze danneggiano le pareti dei capillari determinando la fuoriuscita nei polmoni di materiale proteico, eritrociti e piastrine, con conseguente chiusura alveolare.

L'essudato infiammatorio contiene fibrina, quindi lo sviluppo della risposta infiammatoria può determinare un accumulo di fibrina con conseguente formazione di fibrosi polmonare. È importante anche dire che, oltre all'attivazione dell'immunità innata, un ruolo altrettanto fondamentale lo svolge l'immunità acquisita in seguito all'attivazione dei linfociti T. Pertanto, deduciamo che il principale evento scatenante dell'ARDS è l'insorgenza di una risposta infiammatoria sistemica dovuta all'attivazione dei neutrofili (Meyer et al., 2021).

## ***2.1 Epidemiologia***

Ad oggi, le informazioni riguardanti l'epidemiologia, il riconoscimento, la gestione e gli esiti dei pazienti con ARDS rimangono limitate. La definizione di Berlino è stata realizzata empiricamente e convalidata utilizzando delle corti retrospettive, mentre gli studi prospettici sono stati limitati ad un piccolo numero di pazienti. Per suddetto motivo, nel 2016, venne intrapreso il *Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure* (LUNG SAFE), uno studio condotto in 459 unità di terapia intensiva (UTI) in 50 paesi, con l'obiettivo di valutare il riconoscimento clinico dell'ARDS e capire come i medici utilizzavano la ventilazione meccanica. Da questo studio emerse come il 10,4% dei ricoverati totali in terapia intensiva e il 23,4% dei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica soddisfacevano i criteri per la diagnosi di ARDS; mentre la mortalità ospedaliera del 35-45% somigliava molto a quella descritta nei dati ottenuti dagli studi effettuati per convalidare la definizione di Berlino. Ciononostante, quest'ultimo dato sembra essere sottostimato, in quanto i pazienti con danno polmonare diffuso e supportati da cannula nasale ad alto flusso (HFNC) non rientrano nella definizione di ARDS.

Nel 2013, uno studio multicentrico, volto a valutare i fattori coinvolti nell'insorgenza della patologia, ha permesso di ridurre al minimo le differenze basate sul sesso, mentre ha posto l'accento sulle disuguaglianze basate sulla razza. È emerso come i pazienti di colore hanno una minore probabilità di sviluppare una sindrome da distress respiratorio

acuto e, insieme agli ispanici, la mortalità aumenta notevolmente in caso di maggiore gravità della malattia al momento della diagnosi (Meyer et al., 2021).

## ***2.2 Cause e i fattori di rischio***

I fattori di rischio più comuni coinvolti nell'insorgenza dell'ARDS sono le polmoniti batteriche e virali, setticemia, sepsi non polmonare, shock non cardiogeno, pancreatiti, aspirazione di contenuto gastrico, overdose di droga, danno da ischemia-riperfusion, traumi gravi e interventi chirurgici ad alto rischio (Marino L.P., 2014, p. 410-411). Possiamo riscontrare anche uso di alcol e di tabacco, condizione di ipoalbuminemia, esposizione a inquinanti atmosferici ed esecuzione di chemioterapia nei sei mesi precedenti. Le sole trasfusioni massive di emoderivati non sono più considerate come un fattore di rischio, a differenza dell'utilizzo della sigaretta elettronica e dall'attività di evaping, le quali determinano l'insorgenza di *danno polmonare associato all'uso di prodotti da svapo (EVALI)* (Meyer et al., 2021). Inoltre, va sottolineato come l'ARDS è una condizione sindromica e non una patologia specifica; questo fa sì che molti criteri diagnostici siano aspecifici e comuni ad altre condizioni che possono condurre ad insufficienza respiratoria acuta.

## ***3. Diagnostica strumentale***

Il primo dispositivo a cui si ricorre per eseguire una diagnosi strumentale è la radiografia del torace, nelle prime ore dall'insorgenza dei sintomi può risultare negativa, ma nell'arco delle 24 ore si manifestano i primi infiltrati polmonari bilaterali e dopo le 48 ore si osserva ipossiemia. Tipicamente l'infiltrato ha un aspetto finemente granulare, definito anche come ground-glass, è distribuito uniformemente in tutti i campi polmonari e non sono presenti segni di versamento pleurico. Ciononostante, si può osservare anche una prominenza ilare (aumento del volume e della densità radiologica di una determinata area polmonare, a sua volta connessa alle strutture mediastiniche) ed essere limitata ai campi polmonari inferiori, con conseguente obliterazione dell'emi-diaframma sinistro (indice di possibile versamento pleurico) e diagnosi errata di edema polmonare cardiogeno. Per cui non è possibile eseguire una diagnosi attendibile di sindrome da distress respiratorio acuto solamente attraverso l'esecuzione della radiografia del torace (Marino L.P., 2014, p. 412).

A tal proposito si ricorre all'utilizzo della TC, la quale identifica le anomalie compatibili con l'ARDS e poco visibili attraverso l'esecuzione della radiografia. Ad ogni modo, bisogna considerare come l'esecuzione della TC può essere difficile da attuare in pazienti gravemente ipossiemici o in coloro che ricevono farmaci vasoattivi ad alte dosi e che sono sottoposti a dialisi continua; inoltre, si tratta di un esame molto costoso e che espone a radiazioni ionizzanti, che ne limitano la ripetibilità. Per questi motivi e soprattutto negli ambienti con risorse limitate, nel 2015, attraverso la *modifica di Kigali* della definizione di Berlino, è stato introdotto l'utilizzo dell'ecografia polmonare.

L'ecografia permette di identificare il riempimento alveolo-capillare attraverso la presenza delle *linee B*, ovvero tre o più linee verticali derivanti dalla pleura che si dirigono fino al bordo inferiore dello schermo dell'ecografo e che rappresentano artefatti da riverbero ipercogeno. Tuttavia, le linee B ecografiche dell'edema polmonare idrostatico sono indistinguibili da quelle dell'ARDS, mentre l'esecuzione dell'ecografia polmonare, insieme a quella cardiaca, permettono di evidenziare la presenza di un processo cardiaco, seppur l'edema polmonare cardiogeno e l'ARDS possono coesistere.

Una procedura utile da poter utilizzare nell'identificazione di tale differenza è l'esecuzione del lavaggio broncoalveolare (BAL), che consiste nell'introdurre, nel segmento polmonare interessato all'evento, un broncoscopio flessibile a fibre ottiche e nell'eseguire, una volta arrivati in sede, un lavaggio con soluzione fisiologica isotonica. Si parla di ARDS se almeno l'80% delle cellule, presenti nel liquido di lavaggio alveolare, sono neutrofili (in condizioni fisiologiche il valore è inferiore al 5%) e se il rapporto tra la concentrazione proteica contenuta nel liquido di lavaggio alveolare e quella contenuta nel plasma è superiore a 0,7 (mentre nell'edema idrostatico è inferiore a 0,5).

Inoltre, in caso di danno polmonare associato all'uso di prodotti da svapo (EVALI), e solo in questo caso, dall'analisi del liquido di lavaggio broncoalveolare è emersa la presenza della *vitamina E acetato*, implicando così la presenza di tale sostanza chimica nella diagnosi dell'ARDS (Mayer et al., 2021).

#### ***4. Ventilazione meccanica protettiva***

Ad oggi, da un punto di vista terapeutico, non è stata ancora individuata una terapia specifica per il trattamento della sindrome da distress respiratorio acuto, seppur si è riscontrata nella ventilazione meccanica la possibilità di garantire un'adeguata



concentrazione di ossigeno e la contemporanea eliminazione dell'anidride carbonica, permettendo così al corpo di riprendersi dalla patologia sottostante che ha condotto all'ARDS. La ventilazione meccanica convenzionale impiegava grandi volumi correnti, circa 12-15 ml/kg (il doppio implicato in una respirazione tranquilla), con il tentativo di minimizzare l'insorgenza dell'atelettasia durante la ventilazione meccanica stessa. Tuttavia, questa condizione provocava la rottura da stiramento delle cellule presenti nell'interfaccia alveolo-capillare, infiltrazione dell'essudato infiammatorio nel parenchima polmonare e negli spazi aerei distali e conseguente insorgenza di *danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI)*. Per tale motivo lo *studio ARMA*, condotto dall'ARDS Clinical Network nel 2000, ha introdotto la ventilazione polmonare protettiva, la quale richiede volumi correnti (VT) di 6 ml/kg e pressioni di plateau (Ppl) non superiori a 30 cmH<sub>2</sub>O. L'utilizzo di volumi correnti così bassi ha come principale conseguenza una riduzione dell'eliminazione della CO<sub>2</sub>, con conseguente possibile insorgenza di ipercapnia e acidosi respiratoria. Tecnicamente si parla di *ipercapnia permissiva*, ovvero una condizione in cui si arriva a valori di PCO<sub>2</sub> compresi tra 60 e 70 mmHg e un pH arterioso compreso tra 7,2 e 7,35 (il pH stabilito dal protocollo ARMA ha un valore compreso tra 7,30 e 7,45); ovviamente queste condizioni sono permesse solamente se non implicano un eccessivo danno all'organismo. Inoltre, questo studio ha dimostrato come il danno polmonare può essere causato anche dalla continua apertura e chiusura delle piccole vie aeree (atelectrauma), e ciò può essere prevenuto attraverso l'utilizzo di una *pressione positiva di fine espirazione (PEEP)* di 5 cmH<sub>2</sub>O. Tuttavia, questo valore può essere aumentato nei casi in cui si ha la necessità di somministrare un livello tossico di ossigeno inspirato, ovvero una FiO<sub>2</sub> superiore al 50%, in maniera tale da garantire una saturazione dell'ossigeno (SpO<sub>2</sub>) compresa tra l'88% e il 95%. Da quanto suddetto deduciamo come all'aumentare del valore della PEEP si associa un miglioramento della saturazione dell'ossigeno.

Il metodo più utilizzato per definire il valore della PEEP più adeguato al paziente, consiste nell'applicare un algoritmo che abbina la PEEP alla frazione di ossigeno inspirata (FiO<sub>2</sub>) richiesta dal paziente stesso.

In associazione alla ventilazione polmonare protettiva si può eseguire la pronazione del paziente. Studi hanno evidenziato come la posizione prona garantisce un maggior afflusso di sangue nelle sezioni polmonari sane o poco danneggiate, con il conseguente recupero

di alcune regioni alveolari collassate, ma permette anche una riduzione dell'edema polmonare e facilita il drenaggio dei secreti. Come naturale conseguenza si assiste all'aumento del valore della PaO<sub>2</sub>, quindi al miglioramento degli scambi gassosi e alla riduzione della mortalità. Per tali motivi l'assunzione della posizione prona applicata per lunghi periodi (almeno 16 ore), associata alla ventilazione polmonare protettiva, è fortemente consigliata a tutti quei pazienti che presentano un P/F ratio inferiore a 100 (Mayer et al., 2021).

### ***5. Terapia farmacologica***

Ad oggi, da un punto di vista farmacologico non ancora si è riusciti ad individuare un farmaco costantemente efficace. Benefici clinici sono stati riscontrati attraverso una corretta gestione dei liquidi. Lo studio *Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT)* condotto nel 2006, ha dimostrato come, rispetto ad una gestione liberale dei fluidi, una strategia conservativa permette di aumentare i giorni in cui il paziente è staccato dal ventilatore, senza aumentare il danno renale o la necessità di eseguire la dialisi (Wiedemann et al., 2006).

Mentre lo studio *CITRIS-ALI*, condotto nel 2019, ha mostrato come i pazienti trattati con la vitamina C, rispetto a quelli trattati con il placebo, hanno una significativa riduzione della mortalità a 28 giorni, una riduzione di giorni in terapia intensiva a 28 giorni e una riduzione dei giorni trascorsi senza ospedale a 60 giorni. Tuttavia, queste informazioni richiedono ulteriori valutazioni (Fowler et al., 2019).

Altri farmaci, promettenti negli studi clinici in fase iniziale, sono le cellule stromali mesenchimali allogene, monossido di carbonio, sevoflurano, DNase e fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi; viceversa, la vitamina D, l'interferone  $\beta$ -1a, i  $\beta$ -agonisti e l'ibuprofene sono esempi di farmaci risultati inefficaci nel trattamento dell'ARDS.

Inoltre, il controllo del consumo dell'ossigeno è una pratica potenzialmente vantaggiosa e la si può attuare attraverso la riduzione della temperatura corporea, la sedazione e il blocco neuromuscolare. In quest'ultimo caso la raccomandazione è di farvi ricorso solamente in situazioni in cui non si riesce a ottenere la sincronia tra paziente e ventilatore, se le pressioni di plateau sono elevate o difficili da misurare con precisione e per i pazienti con grave ipossiemia nonostante la sedazione profonda.

Tuttavia, ci sono dei casi in cui l'utilizzo di tali metodiche non sono comunque sufficienti e per questo motivo sono state introdotte le terapie di salvataggio, ovvero delle terapie aggiuntive i cui benefici non sono stati ancora totalmente definiti, ma che potrebbero migliorare le condizioni di salute di alcuni pazienti. Ciononostante, bisogna sottolineare come queste terapie devono essere prese in considerazione solamente nel caso in cui ci dovessimo trovare dinanzi a pazienti affetti da ARDS grave e non routinariamente. A tal proposito possiamo utilizzare dei vasodilatatori per via inalatoria, che riducono la pressione arteriosa polmonare con conseguente miglioramento degli scambi gassosi. Uno dei vasodilatatori più studiati e utilizzati per via inalatoria è il monossido nitrico (NO), al cui miglioramento dell'ossigenazione non è associato un miglioramento della prognosi. Per questo motivo l'impiego di routine nella terapia per il trattamento dell'ARDS non è consigliato. Altro vasodilatatore frequentemente utilizzato è la Prostaciclina, il cui nesso tra miglioramento dell'ossigenazione e prognosi non è ancora stato studiato.

Per reclutare le unità alveolari collassate, e quindi migliorare gli scambi gassosi, possiamo anche aumentare i valori della PEEP o eseguire, nel caso in cui il paziente sia responsivo alla PEEP, la manovra di reclutamento.

Mentre l'utilizzo dei corticosteroidi ha da sempre avuto degli effetti benefici sui pazienti affetti dall'ARDS. Attualmente la terapia steroidea è raccomandata solamente in caso di ARDS grave precoce (definita da un P/F ratio inferiore a 200 mmHg e una PEEP di 10 cmH<sub>2</sub>O) e di ARDS non risolta. Lo studio *RECOVERY* ha constatato che l'utilizzo del Desametasone ha permesso di ridurre la mortalità nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica in seguito allo sviluppo della sindrome da distress respiratorio acuto, a sua volta causata dal virus SARS-CoV-2. Nel 2019, una revisione sistematica sull'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti affetti dall'ARDS, ha concluso che l'utilizzo di questi farmaci aumenta il numero di giorni senza ventilatore; tuttavia, non è stato in grado di fornire informazioni definitive sugli esiti e sulla mortalità. (Meyer et al., 2021).

Inoltre, l'utilizzo di alti dosaggi di corticosteroidi può determinare un aumento dei valori glicemici e, quando combinati con bloccanti neuromuscolari, debolezza neuromuscolare (Marino L.P, 2014, p. 419).

## CAPITOLO SECONDO

### ***TRAPIANTO DI POLMONE***

Per trapianto di polmone si fa riferimento ad un complesso intervento chirurgico, che prevede la sostituzione dei polmoni quando il loro funzionamento è fortemente compromesso e non più migliorabile attraverso le terapie tradizionali (Borchi et al., 2019).

Nel 1963, il medico James Hardey eseguì il primo trapianto di polmone da donatore cadavere; tuttavia, il ricevente morì 18 giorni dopo per un'insufficienza multiorgano. Nel 1968, il dott. Denton Cooley praticò il primo trapianto combinato cuore-polmoni, ma anche in questo caso il paziente morì pochi giorni dopo. I primi risultati positivi vi furono solamente in seguito all'introduzione, nel 1981, dell'immunosoppressore ciclosporina. Quest'ultima, nel 1983, permise al dott. Joel D. Cooper di effettuare il primo trapianto di polmone singolo, e poi doppio, con esiti positivi (Ufficio federale della sanità pubblica [UFSP], 2017). In Italia il primo trapianto di polmone da donatore cadavere venne eseguito nel 1991, ad opera del dott. Costante Ricci. Mentre, il primo trapianto di polmone da donatore vivente è stato eseguito nel gennaio 2023 all'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, grazie ad un'equipe medica coordinata dal dott. Michele Colledan.

#### ***1. Epidemiologia***

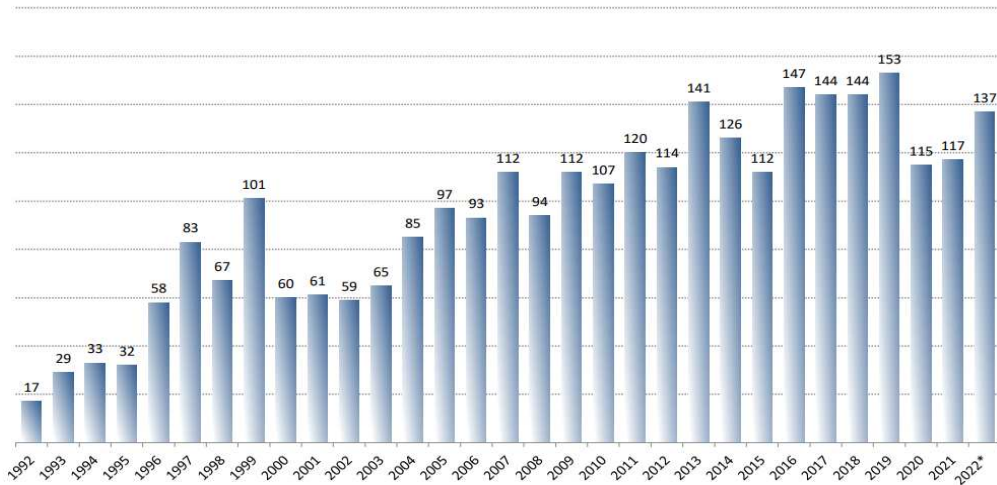
I processi clinici e scientifici hanno favorito lo sviluppo di questa pratica trapiantologica, determinando un aumento sia dei donatori che dei riceventi. Solo nel 2019 sono stati eseguiti, in oltre 260 centri di tutto il mondo, 4500 trapianti di polmone (Leard et al., 2021). In Italia si registrano, fino al 30 novembre 2022, 3498 trapianti effettuati da donatori cadavere, di cui 137 eseguiti nei 10 centri attivi e specializzati nel trapianto di polmoni (grafico 1). I pazienti in lista di attesa sono complessivamente 8132, ma di questi, solamente 289, ovvero il 3%, sono in attesa di un trapianto di polmone (grafico 2) (Centro nazionale trapianti [CNT], 2022). Tuttavia, al 22 febbraio 2023, questo dato si è ridotto di una unità.

# Attività di trapianto anni 1992-2022



**POLMONE**

N° trapianti da donatore cadavere incluse tutte le combinazioni



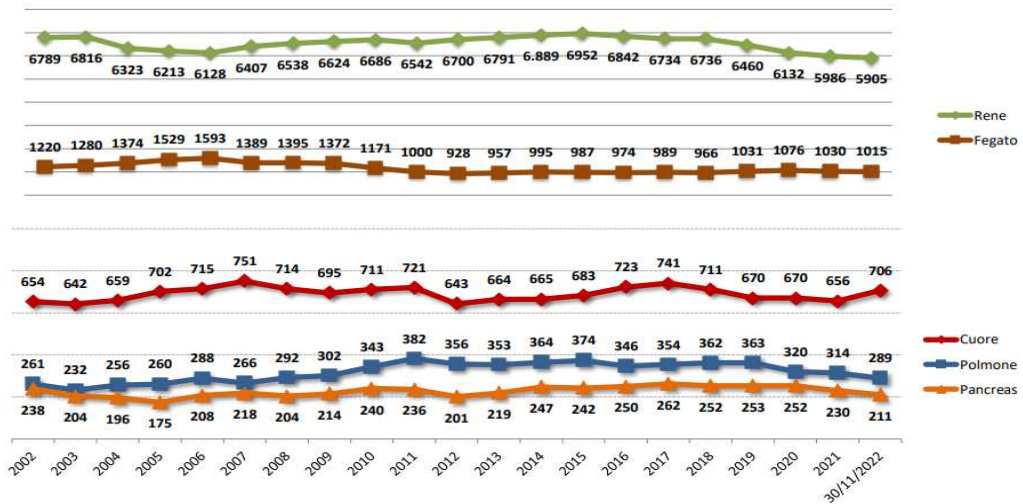
\* Dati preliminari al 30/11/2022

Fonte dati: CRT

Grafico 1. Attività trapianto di polmone

# Andamento liste di Attesa 2002 – 30/11/2022

N. pazienti iscritti in lista



Fonte dati: SIT

Grafico 2. Andamento liste di attesa

## ***2. Rete Nazionale trapianti***

La *Rete Nazionale Trapianti (RNT)* è una delle reti cliniche del nostro Sistema Sanitario Nazionale, ossia un modello organizzativo finalizzato alla presa in carico dei pazienti con modalità formalizzate e coordinate tra tutti i professionisti e le strutture che operano sul territorio. In particolare, la RNT è finalizzata a promuovere una più efficiente ed efficace gestione dell'attività di donazione di organi, tessuti e cellule, della qualità e sicurezza dei processi clinici, organizzativi e gestionali, dell'informazione e formazione degli operatori. Il suo coordinamento è affidato, grazie alla legge n. 91 del 1° aprile 1999, al *Centro Nazionale Trapianti (CNT)*. Questo organismo tecnico-scientifico svolge funzioni di indirizzo, coordinamento, regolazione, formazione e vigilanza della rete trapiantologica; ma, ricopre anche un ruolo fondamentale nell'allocazione degli organi per i programmi di trapianto nazionale. Tra i membri del CNT, nominati con decreto del Ministero della Salute, individuiamo il direttore generale dell'Istituto Superiore di Sanità, il dott. Andrea Piccioli con ruolo di Presidente, il direttore generale del CNT, incarico ricoperto dal 2019 dal dott. Massimo Cardillo, ed i rappresentanti dei *Centri Regionali Trapianto (CRT)*. Questi ultimi vengono designati dalla Conferenza Stato Regioni, sono diretti da un Coordinatore Regionale Trapianto e rappresentano uno degli snodi principali della rete trapiantologica, in quanto coordinano le attività di donazione, allocazione e trapianto sul territorio regionale. Inoltre, il CRT seleziona i candidati più idonei per gli organi disponibili, raccoglie i dati dei pazienti in lista d'attesa, controlla i test immunologici e il trasporto dei campioni biologici, cura i rapporti con le autorità sanitarie e con le associazioni di volontariato del proprio territorio (Ministero della salute, 2021).

## ***3. Ruolo donatore***

Le dichiarazioni di volontà alla donazione degli organi sono regolate dal principio del consenso o dissenso esplicito, contenuto nell'art. 23 della legge n. 91 del 1° aprile 1999 e dal Decreto del Ministero della Salute dell'8 aprile 2000. Mentre, il principio "silenzio-assenso", regolato dagli artt. 4 e 5 della medesima legge, non ha trovato applicazione nel nostro Paese. Ogni cittadino maggiorenne può esprimere il proprio consenso o dissenso esplicito presso gli uffici dell'anagrafe del proprio comune, al momento del rilascio o rinnovo della carta d'identità; compilando il modulo dell'Associazione Italiana per la

donazione di organi, tessuti e cellule (AIDO); firmando l'apposito modulo presso l'Azienda Sanitaria Locale (ASL); compilando il tesserino del CNT o il tesserino blu del Ministero della Salute, oppure una *donor card* distribuita dalle associazioni di settore; riportando le proprie volontà su un foglio bianco, apponendo data e firma. In questi ultimi due casi bisognerà conservare la tessera stampata o la dichiarazione tra i propri documenti personali, procedura non necessaria negli altri casi, in quanto le proprie volontà verranno inserite direttamente nel SIT. Si può cambiare idea sulla donazione in qualsiasi momento, poiché fa sempre fede l'ultima dichiarazione resa in ordine temporale. Nel caso in cui la persona non ha rilasciato in vita alcuna dichiarazione, il prelievo è consentito solo se i familiari aventi diritto non si oppongono alla donazione stessa (Ministero della salute, 2021).

La maggioranza dei polmoni provengono da donatori a cuore battente, ma deceduti per morte cerebrale. In seguito a tale condizione i polmoni, precedentemente sani, risultano temporaneamente deteriorati dal punto di vista funzionale a causa degli eventi metabolici collegati alla morte cerebrale, e quindi non utilizzabili per il trapianto. Per questo motivo è stata introdotta la tecnica di ricondizionamento polmonare *ex vivo* o *ex vivo lung perfusion (EVLP)*, la quale consente di rimuovere dai polmoni i mediatori chimici dannosi, l'acqua in eccesso nel tessuto polmonare e di aspirare le secrezioni presenti nei bronchi. Alla fine del trattamento, dalla durata di circa sei ore, è possibile effettuare una valutazione della funzione dell'organo e decidere se effettuare il trapianto. Per cui, suddetta tecnica permette di aumentare significativamente il numero di organi idonei al trapianto (CNT, 2016).

Tuttavia, i trapianti da donatore a cuore fermo sono sempre più utilizzati a causa della carenza di polmoni provenienti da donatori maggiormente idonei. Questa tipologia di donazione si basa sul consenso o non opposizione alla donazione e all'osservanza della *dead donor rule*, che avviene attraverso l'accertamento di morte con criteri cardiaci (la legge italiana prevede 20 minuti di *no-touch period*, rispetto ai 5-10 minuti richiesti dalle leggi degli altri Paesi Europei). Quindi, sono coinvolti tutti i soggetti in arresto cardiaco, intra o extra-ospedaliero, la cui durata ha causato la perdita irreversibile di tutte le funzioni cerebrali e la cui morte è stata conseguentemente accertata, inclusi i soggetti morti in corso di trattamento con ECMO. Nei casi in cui vengono eseguiti i prelievi di polmone, il donatore, subito dopo l'accertamento clinico di morte, viene sottoposto alla

CPAP; mentre, in seguito all'accertamento legale, l'ECMO post-mortem permette di garantire la perfusione e la qualità dell'organo da trapiantare.

Donatore e ricevente devono essere compatibili per gruppo sanguigno (A, B, AB, 0), che costituisce il criterio primario di assegnazione dell'organo, e dimensione degli organi stessi (CNT, 2015).

#### ***4. Indicazioni al trapianto***

Secondo l'*International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*, bisognerebbe indirizzare il paziente il prima possibile al Centro Trapianto così da poter essere esaminato da un'equipe multidisciplinare. Questa andrà a valutare la salute fisica, emotiva e il contesto familiare in cui vive il candidato, per poi inserirlo in lista d'attesa. Idealmente, i pazienti dovrebbero essere avviati al Centro Trapianti prima che soddisfino i criteri per la lista d'attesa attiva, in maniera tale da poter metabolizzare la possibilità di essere sottoposti ad un trapianto di polmone e, eventualmente, modificare le barriere che potrebbero limitare l'esecuzione dell'intervento stesso. Inoltre, sarebbe opportuno completare il ciclo vaccinale secondo le indicazioni del Centro Trapianti di riferimento, in quanto durante il primo anno post-trapianto le condizioni di immunosoppressione rendono meno efficace l'azione dei vaccini.

È possibile identificare due momenti ben precisi del *timing* o finestra di trapianto: il primo, rappresentato dalla segnalazione al Centro Trapianti, e il secondo, dall'inserimento in lista d'attesa. Tale distinzione permetterebbe di presentare precocemente il paziente al Centro Trapianti, con conseguente valutazione approfondita della situazione clinica e psico-sociale dello stesso, e definire il timing corretto dell'inserimento in lista d'attesa attiva. Ad oggi, la letteratura è ricca di modelli e formule, come il *BODE index* e il *lung allocation score (LAS)*, capaci di predire la sopravvivenza del candidato prendendo in considerazione un insieme di parametri, possibilmente specifici per patologia polmonare (Leard et al., 2021).

In Italia, per il trapianto di polmone è possibile iscriversi solamente in uno dei Centri Trapianto presenti sul territorio nazionale e meno del 75% dei candidati sopravvive in lista d'attesa. La motivazione è da ritrovarsi nel lungo periodo di attesa, in quanto, se il paziente non è iscritto alla lista delle urgenze, occorrono circa 2,6 anni prima di essere sottoposti al trapianto (Braggion & Cianchi, 2020).



Il trapianto di polmone è indirizzato a tutti i pazienti ossigeno dipendenti a riposo e sotto sforzo, con età inferiore a 65 anni per il trapianto singolo e inferiore a 60 anni per il doppio, affetti da patologie polmonari irreversibili e allo stadio terminale, con un alto rischio di morte (maggiore del 50%) entro due anni se non viene eseguito il trapianto, ed elevata probabilità di sopravvivenza post-trapianto (80%) a cinque anni. Tuttavia, l'ISHLT ha individuato anche delle controindicazioni all'esecuzione della pratica trapiantologica. Tra le controindicazioni assolute individuiamo la mancanza di disponibilità del paziente o rifiuto della pratica, tumori maligni con alto rischio di recidiva o morte causata dal cancro, insufficienza epatica e renale acuta, shock settico, infezione extra-polmonare o disseminata, uso o dipendenza da sostanze (inclusi tabacco, prodotti da svapo, fumo di marijuana e droghe), deterioramento cognitivo progressivo ecc... Tali condizioni impediscono l'esecuzione del trapianto, in quanto aumentano significativamente il rischio di esiti avversi in fase post-trapianto. Mentre, per i candidati che presentano delle controindicazioni relative l'intervento non è escluso, ma dovrebbero essere trattati in centri specializzati, in quanto più fattori di rischio relativo messi insieme potrebbero aumentare notevolmente la possibilità di sviluppare esiti sfavorevoli in fase post-trapianto. Tra tali controindicazioni riscontriamo un'età superiore ai 65 anni, pregressi interventi di chirurgia toracica, anamnesi patologica positiva per infezioni croniche in sedi extra-polmonari (epatite B e C in fase attiva, infezione da HIV con carica non rilevabile) e intra-polmonari (batteri multiresistenti, come il *Burkholderia cenocepacia*, micobatteri, come il *M. abscessus*, e funghi, come il *Lomentospora prolificans*), BMI inferiore a 15 kg/m<sup>2</sup> nei soggetti con meno di 20 anni e inferiore a 18,5 kg/m<sup>2</sup> nei soggetti adulti, BMI compreso tra 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>, osteoporosi severa sintomatica, supporto vitale extra-corporeo ecc... (Leard et al., 2021).

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta l'indicazione più frequente per l'esecuzione del trapianto di polmone; tuttavia, risultano in aumento anche i trapianti effettuati per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF), fibrosi cistica (FC), bronchiectasie croniche non FC correlate, enfisema dovuto a deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina, ipertensione arteriosa polmonare (PAH). Mentre, indicazioni più rare le si riscontrano nella linfangioleiomiomatosi (LAM), nella malignità toracica e nell'ARDS (Borchi et al., 2019).

## ***5. Programma di allocazione degli organi***

In Italia il programma di allocazione degli organi è su base regionale. La scelta del ricevente più idoneo avviene attraverso l'impiego punteggio LAS, il quale permette di valutare il candidato nella sua individualità e considera la probabilità di sopravvivenza dello stesso in fase post-trapianto. In questo modo si riduce notevolmente il rischio di trapiantare soggetti in condizioni troppo critiche, evitando così di perdere l'organo. Oltretutto, l'utilizzo del LAS, determina una riduzione significativa dei pazienti che arrivano alla fase terminale della patologia polmonare, poiché permette di identificare il timing più corretto per ricevere l'organo. I Centri Trapianto dovrebbero inserire le informazioni per il calcolo del LAS (età del candidato, patologia polmonare sottostante, punteggio ottenuto nella scala NYHA ecc...) nei propri software regionali, per poi trasferire il tutto al SIT. Quest'ultimo provvederà al calcolo del LAS, che può assumere valori da 0 a 100; maggiore è il valore, maggiori saranno le probabilità di beneficiare del trapianto. Infine, questa informazione verrà restituita ai software regionali, così da poter aggiornare le proprie liste d'attesa. I dati trasmessi al SIT dovrebbero rispecchiare le condizioni mediche attuali del paziente, dovrebbero essere accompagnati da una relazione medica e da esami tecnici-strumentali. Il LAS ha una validità di quattro mesi e se non rinnovato in tale intervallo di tempo, in quanto le condizioni mediche risultano stabili, il paziente manterrà il precedente punteggio. Mentre, se la situazione clinica subisce un mutamento è raccomandabile modificare il prima possibile i dati sul software, così da ottenere un nuovo punteggio LAS e aggiornare la lista d'attesa.

L'allocazione dei polmoni può avvenire in elezione, se non sono presenti urgenze nazionali e debiti verso altre regioni, in eccedenza e in urgenza. L'allocazione in eccedenza fa sì che i polmoni non possono essere utilizzati nella regione che li ha prodotti, ma devono essere offerti, tramite il *Centro Nazionale Trapianti Operativo (CNTO)*, alle regioni facenti parte della Macroarea di appartenenza. La macroarea nord comprende il CRT della Sardegna, Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana, Bolzano, NITp; mentre, la macroarea sud è costituita da ulteriori due sub-aree. La prima comprende i CRT del Lazio, Abruzzo-Molise, Umbria, Calabria e Basilicata; la seconda comprende i CRT di Campania, Puglia e Sicilia. Il CNTO proporrà una lista ordinata sulla base della compatibilità AB0 con il donatore e del punteggio LAS. Se i polmoni non dovessero essere assegnati alla macroarea di appartenenza, allora il CNTO donerà gli organi all'altra

macroarea, sempre sulla base della compatibilità AB0 e del punteggio LAS. Se quest'ultimo sarà uguale tra due candidati si darà priorità all'anzianità in lista (CNT, 2022).

La procedura urgente del trapianto di polmone, introdotta ufficialmente nel 2010, permette di diminuire i tempi di attesa per i pazienti critici e quindi ridurre la mortalità in lista d'attesa. I candidati devono avere un'età inferiore o uguale a 50 anni, devono essere sottoposti ad assistenza respiratoria invasiva e/o dispositivo extracorporeo vascolare (ad esclusione del DECAP), devono essere già iscritti alla lista d'attesa per il trapianto di polmone e ricoverati presso la terapia intensiva di un Centro Trapianti di polmone. Tra i criteri di esclusione dalla lista d'attesa delle urgenze ritroviamo un BMI superiore a 30 kg/m<sup>2</sup> e inferiore a 18 kg/m<sup>2</sup>, sepsi grave, shock emorragico, insufficienza multiorgano, danno neurologico evidente e durata del supporto extracorporeo superiore a 14 giorni. La richiesta di urgenza è valida una settimana e può essere rinnovata entro 24 ore dalla scadenza. Ad ogni rinnovo, il Centro Trapianti, attraverso il CRT, deve inviare al CNTO un documento aggiornato con i dati clinici del paziente e, se il paziente è immunizzato, un nuovo siero per aggiornare il livello degli anticorpi. Tuttavia, i pazienti possono essere temporaneamente sospesi dalla lista d'attesa delle urgenze. Questo avviene quando il candidato viene sottoposto ad un trattamento desensibilizzante, ad una rivalutazione clinica, quando si riscontra una controindicazione temporanea al trapianto diversa dalla patologia di base e un miglioramento o peggioramento clinico.

Tutti i polmoni disponibili a livello nazionale, AB0 compatibili e idonei, devono essere offerti in via prioritaria per le urgenze; a partire da questo momento i polmoni devono essere accettati o rifiutati entro 30 minuti. I polmoni ricevuti in urgenza, ad eccezione delle eccedenze, devono essere restituiti: l'organo deve essere accettato o rifiutato dal centro creditore entro 45 minuti dall'offerta e ha diritto a quattro offerte, quindi tre rifiuti, prima di perdere il diritto alla restituzione (CNT, 2021).

## ***6. Procedura chirurgica al trapianto***

Il trapianto di polmoni è un intervento chirurgico complesso, con una buona probabilità di sopravvivenza, ma non privo di rischi intra e peri-operatori. La sopravvivenza assume valori del 60% a cinque anni dall'intervento e del 40% a dieci anni; invece, la mortalità

durante i primi tre mesi è di circa il 15% e successivamente scende al 5% (Leard et al., 2021)

Dal punto di vista chirurgico il trapianto di polmone è ortotopico, ciò vuol dire che gli organi vengono trapiantati nella loro sede naturale. Il trapianto di polmone singolo, o *single lung transplantation (SLT)*, prevede l'esecuzione di una toracotomia postero-laterale con conseguente sostituzione di un solo polmone, identificato in base alla valutazione della capacità funzionale di entrambi gli organi. In alcuni casi non sussiste alcuna differenza tra i due, per questo motivo la scelta sarà indifferente. Questa tipologia di intervento è meglio tollerata dai pazienti anziani, tuttavia, fornisce una riserva funzionale limitata e potrebbe generare complicazioni al polmone nativo. Le patologie che possono godere di tale intervento sono l'enfisema, la fibrosi polmonare e tutte le malattie in cui non vi sono problemi vascolari e infettivi. Tra i vantaggi del SLT individuiamo una maggiore semplicità nell'esecuzione della tecnica chirurgica, mancato ricorso alla circolazione extracorporea, maggiore flessibilità per la compatibilità dimensionale e la possibilità di utilizzare il polmone controlaterale del donatore per eseguire un nuovo trapianto. Mentre, tra gli svantaggi identifichiamo una possibile cicatrizzazione non adeguata dell'anastomosi bronchiale e disomogeneità del rapporto ventilazione/perfusione tra polmone nativo e polmone trapiantato.

In seguito alla scoperta del rischio di sviluppare edema polmonare peri-operatorio legato all'allo-trapianto, si assistette ad un notevole aumento dei trapianti di polmone doppio, o *bilateral lung transplantation (BLT)*. Tale tecnica chirurgica prevede l'esecuzione di una sternotomia o toracotomia antero-trasversale con conseguente sostituzione, attraverso tecnica sequenziale, di entrambi i polmoni. La sua applicazione trova indicazioni nella fibrosi cistica, bronchiectasie e nei casi in cui sono presenti problematiche infettive importanti. Tra i vantaggi del BLT individuiamo la possibilità di rimuovere completamente il tessuto danneggiato; mentre, uno svantaggio è rappresentato da un'inadeguata cicatrizzazione dell'anastomosi tracheale (Kotloff & Thabut, 2011).

Il trapianto multiorgano rappresenta circa l'1,6% di tutti i trapianti di polmone ed è preso in considerazione per tutti quei pazienti in cui, in seguito al trapianto di soli polmoni, è prevista una significativa disfunzione multiorgano o nel caso in cui la sopravvivenza risulti improbabile senza il trapianto simultaneo di un altro organo. In caso di ipertensione polmonare, secondaria all'ipertensione polmonare idiopatica o alla cardiopatia congenita,

si procede con il trapianto cuore-polmoni. Il trapianto fegato-polmone è indicato per i pazienti con patologia polmonare avanzata associata a cirrosi e malattia epatica allo stadio terminale con compromissione polmonare. Infine, troviamo il trapianto rene-polmone, per il quale non è ancora chiaro se favorisce una riduzione del rischio della mortalità (Leard et al., 2021).

## **7. Complicanze post-trapianto**

Entro le prime 72 ore dal trapianto si può sviluppare una disfunzione dell'organo trapiantato, o *Primary Graft Dysfunction (PGD)*, ovvero una lesione acuta dovuta al trapianto e che si manifesta sotto forma di edema polmonare non cardiogeno. La PGD in forma grave è la principale causa di decesso nel periodo peri-operatorio, con tassi di mortalità a breve termine del 30-40%. Tuttavia, il rischio di sviluppare tale condizione rimane elevato durante tutto il primo anno post-trapianto (Braggion et al., 2020).

Le vie aeree possono essere colpite dalla stenosi bronchiale, che può presentarsi nella parte prossimale o distale dell'anastomosi, ed è causato da una manifestazione tardiva del danno ischemico. Un'altra complicazione è rappresentata dal restringimento delle vie aeree, il quale può insorgere anche dopo molte settimane dal trapianto. La broncoscopia può confermare la diagnosi e permette l'impostazione degli interventi terapeutici, rappresentati dalla dilatazione con palloncino, dalla brachiterapia endobronchiale e dal posizionamento di uno stent. Sebbene la maggior parte dei casi risultino essere gestiti con successo attraverso tali metodiche, alcuni pazienti presentano ricorrenti stenosi dell'anastomosi o delle vie aeree distali, richiedendo interventi ripetuti che possono provocare danni funzionali.

Inoltre, i polmoni rappresentano gli unici organi solidi a contatto con l'ambiente esterno, esponendoli così ad un alto rischio di sviluppare infezioni. I principali agenti patogeni sono rappresentati da batteri, virus e funghi, i quali causano lo sviluppo di malattie in soggetti immunodepressi. Nel primo mese post trapianto le infezioni più frequenti sono di origine nosocomiale; dal secondo al sesto mese l'immunosoppressione diventa stabile e il paziente viene interessato da patogeni opportunisti. Dal sesto mese in poi la terapia immunosoppressiva viene ridotta, con conseguente sviluppo di infezioni di tipo respiratorio e acquisite in comunità. La polmonite batterica è l'infezione più frequente, con un picco di incidenza nel primo mese dopo il trapianto. Mentre, il patogeno virale più

riscontrato nei pazienti sottoposti a trapianto di polmone è il citomegalovirus (CMV). Si manifesta attraverso una sindrome simile alla mononucleosi, con febbre, malessere e leucopenia, o come un'infezione tissutale invasiva del polmone, del tratto gastrointestinale e del sistema nervoso centrale. Nonostante la maggior parte delle infezioni siano causate da batteri e virus,

i funghi rappresentano i patogeni associati a mortalità più elevata. Tra loro il più comune è l'Aspergillo, il quale può coinvolgere le vie aeree, il parenchima polmonare e i siti extrapolmonari.

Il rigetto si verifica quando il sistema immunitario, nonostante l'inibizione farmacologica dovuta all'assunzione degli immunosoppressori, riconosce l'organo trapiantato come estraneo e lo attacca. Secondo il registro dell'ISHLT, il 36% dei riceventi un trapianto di polmone sviluppa, entro il primo anno, un episodio di rigetto cellulare acuto, o *acute cellular Rejection (ACR)*. Quanto suddetto è dovuto ad un attacco rapido ed imponente del sistema immunitario nei confronti dell'organo trapiantato. Si caratterizza per perdita della funzione polmonare e nel 40% dei casi è asintomatico, ma potrebbe anche essere percepito dal paziente sotto forma di dispnea, febbricola e tosse secca. La terapia consiste in alte dosi di cortisone per via endovenosa e, concluso il ciclo terapeutico, si potrà assistere al recupero totale o parziale dei valori spirometrici.

Nel 50% dei pazienti, dopo sei mesi o un anno dal trapianto si sviluppa il rigetto cronico. È causato da un lento e continuo attacco del sistema immunitario nei confronti dell'organo trapiantato, e può instaurarsi in modo silente o manifestarsi sotto forma di dispnea, soprattutto sotto sforzo, e tosse secca. In questo caso il declino della funzionalità polmonare avviene lentamente, i valori spirometrici subiscono una riduzione e non esiste una terapia farmacologica risolutiva. Tra le diverse tipologie di rigetto cronico possiamo individuare la bronchiolite obliterante, o *Bronchiolitis Obliterative Syndrome (BOS)*, e la sindrome restrittiva, o *Restrictive Allograft Syndrome (RAS)*. Il BOS è un fenomeno caratterizzato dall'accumulo di materiale infiammatorio al livello dei piccoli bronchi, con conseguente riduzione del diametro e ostruzione dei bronchi stessi. Questa condizione può essere causata, oltre che da eventi infettivi, anche da patologie che causano lo sviluppo di processi infiammatori a livello polmonare. Tra queste ultime riscontriamo il reflusso gastro-esofageo, in quanto la continua risalita di materiale acido, proveniente dallo stomaco e indirizzato nell'esofago, aumenta il rischio di aspirazione nelle vie aeree.

La RAS rappresenta una forma rara di rigetto cronico ed è caratterizzata dall'accumulo di materiale fibrotico nei polmoni. In seguito a ciò, i polmoni diventano molto più duri e meno elastici, con conseguente alterazione degli scambi gassosi.

Successivamente ad una recente revisione della nomenclatura, con il termine disfunzione cronica dell'allo-graft polmonare, o *Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD)*, è stato possibile raggruppare le suddette forme di rigetto cronico (Borchi et al., 2019).

## CAPITOLO TERZO

### ECMO

Per Extracorporeal Life Support (ECLS), detta anche Extracorporeal Membrane Support (ECMO), ci si riferisce ad una tecnica di circolazione extracorporea temporanea, che permette di supportare le funzioni circolatorie e polmonari in pazienti affetti da insufficienza cardiaca e respiratoria. Il circuito garantisce il supporto delle funzioni vitali permettendo di realizzare un'assistenza meccanica a lungo termine, agendo da ponte verso il recupero e verso il trapianto (Extracorporeal Life Support Organization [ELSO], 2017).

Nel 1667, il medico francese Jean Baptiste Denis eseguì il primo esperimento di trasfusione incrociata tra il sangue di una pecora e un ragazzo di 15 anni, al fine di determinare la possibilità di trasmissione del sangue vivo tra due specie diverse (Richardson, 1985). Nel 1912 l'aviatore Charles Augustus Lindbergh immaginò e concepì un cuore artificiale, ma è solo dal 1935 che è possibile parlare di una macchina cuore-polmone. Infatti, è il dott. John Heysham Gibbon Junior, ricercatore della *Jefferson Medical School* di Philadelphia, ad effettuare, il 6 maggio 1954, il primo intervento di cardiocirurgia su una ragazza affetta da difetto interatriale attraverso un macchinario di ossigenazione extracorporea, da lui ideato e realizzato. Durante i 45 minuti di intervento, il cuore e i polmoni della ragazza rimasero fermi per 26 minuti (Bartlett, 2014). Da questo momento in poi, l'invenzione del dott. Gibbon divenne oggetto di numerosi studi e, nel 1972, l'ECMO venne utilizzata per la prima volta per trattare un caso di insufficienza respiratoria (Hill et al., 1972). Il primo studio multicentrico e randomizzato che valutò l'utilizzo dell'ECMO in quest'ambito fu pubblicato nel 1979 (Zampol et al., 1979). Solamente un anno prima, nel 1978, ci fu l'ingresso dell'ECMO nell'ambito della chirurgia toracica, con l'esecuzione del primo trapianto di polmone in un paziente sottoposto ad ECMO.

In anni più recenti, le conoscenze riguardanti l'utilizzo della circolazione extracorporea a membrana si sono notevolmente evolute, anche grazie alle numerose revisioni presenti nella VI edizione del "*The ELSO Red Book*" dell'ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*, 2022).



Ad oggi l'impianto dell'ossigenatore a membrana extracorporeo è indicato solamente nei casi in cui i pazienti presentano, nonostante l'applicazione delle migliori terapie tradizionali per almeno sei ore, un'insufficienza cardiaca o polmonare con un rischio di mortalità almeno del 50% (possibilmente superiore all'80%). Altre indicazioni elettive sono il supporto della funzione cardiaca e polmonare durante un periodo di inattività, come in caso di ampio lavaggio broncoalveolare ed operazioni sulla trachea, mediastino e occlusione dell'arteria coronaria durante una procedura.

Mentre, la maggior parte delle controindicazioni sono relative. Tra di esse possiamo individuare condizioni incompatibili con la vita nel caso in cui il paziente guarisse, età e corporatura del paziente, futilità all'intervento per le pessime condizioni di salute e condizioni preesistenti che condizionano della qualità di vita (stato del SNC, malignità allo stadio terminale e rischio di sanguinamento sistemico per gli anticoagulanti).

Tuttavia, l'applicazione dell'ECMO non è priva di complicanze: circa il 50% dei pazienti va incontro a morte (ELSO, 2017).

### ***1. Componenti del circuito ECMO***

La cannula di drenaggio, la pompa, la camera ossigenante con scambiatore di calore e la cannula di rientro rappresentano i principali componenti del circuito ECMO.

Le cannule di drenaggio e di rientro sono costituite da materiali biocompatibili come PVC o il poliuretano, e permettono di connettere la circolazione ematica del paziente al circuito extracorporeo e viceversa. La loro scelta è di fondamentale importanza per assicurare un flusso idoneo durante il supporto extracorporeo. Come per tutti i fluidi che viaggiano all'interno di un condotto cilindrico, anche in questo caso vige la legge di Poiseuille: maggiore sarà il diametro della cannula, minore sarà la caduta di pressione. Tuttavia, una cannula eccessivamente grande potrebbe causare dei danni vascolari, per cui la scelta del diametro deve avvenire in base alle caratteristiche fisiche del paziente, alla tipologia di supporto richiesto, alla sede e alla modalità di cannulazione. Generalmente, per poter garantire un adeguato apporto di ossigeno ai tessuti è sufficiente fornire un flusso di 80-90 ml/kg/min in ECMO VA e 50-80 ml/kg/min in ECMO VV.

La cannula venosa permette il drenaggio di sangue refluo dal paziente al circuito. È caratterizzata da numerosi fori laterali, che permettono di ridurre al minimo la caduta di pressione ed aumentare la capacità drenante, da una lunghezza e da un diametro maggiore

rispetto alle cannule arteriose. Inoltre, in caso di ECMO VV, è possibile utilizzare una cannula a doppio lume. Quest'ultima viene inserita per via percutanea in vena giugulare interna destra, passa in atrio destro e arriva in vena cava inferiore, ed è in grado di provvedere contemporaneamente al drenaggio e alla reinfusione di sangue ossigenato. Il sangue deossigenato viene drenato dalle due porte di drenaggio presenti a livello delle vene cave inferiori e superiori; mentre, il sangue ossigenato viene reinfuso in atrio destro ed indirizzato verso la valvola tricuspide. Un'altra tipologia di cannula bilume è la ProtekDuo®: grazie al posizionamento in vena giugulare interna garantisce il drenaggio a livello dell'atrio destro e la reinfusione di sangue ossigenato direttamente in arteria polmonare.

La cannula arteriosa permette la reinfusione di sangue ossigenato dal circuito ECMO al paziente. Presentano una lunghezza e un diametro inferiore rispetto alle cannule venose e per questo motivo oppongono una maggiore resistenza al flusso, con conseguente aumento delle turbolenze. Il limite massimo di *pressure drop* è di 100 mmHg (Piccione & Maio, 2021, p.71-74).

La pompa garantisce la progressione del sangue dal paziente al circuito e, una volta ossigenato, ne permette la reinfusione (ELSO, 2017).

Le pompe volumetriche, di tipo roller, determinano un flusso continuo, indipendente dal pre e post carico del paziente. Quanto appena detto può causare un aumento significativo del valore della pressione negativa, rottura della linea arteriosa ed embolizzazione. L'aumento della pressione negativa può essere gestito posizionando tra la linea venosa e la pompa un *bladder*. Si fa riferimento ad un piccolo reservoir venoso collassabile in silicone, dalla portata di 50 ml, e dotato di un sensore collegato alla pompa arteriosa: in caso di un aumento eccessivo della pressione negativa, il dispositivo collassa improvvisamente e di conseguenza riduce o ferma il flusso della pompa arteriosa.

Mentre, tra le pompe dinamiche la più utilizzata è quella centrifuga. È un sistema di propulsione non occlusivo che, grazie all'acquisizione di energia cinetica da parte del sangue, crea un gradiente pressorio tra ingresso e uscita della pompa. Tuttavia, il moto rotatorio della pompa genera calore, con conseguente sviluppo di coaguli. Questi si collocheranno nella zona centrale della pompa stessa, in quanto soggetta ad un flusso sanguigno minore. Negli ultimi anni, per ovviare a questo problema sono state introdotte delle pompe centrifughe a levitazione magnetica (Piccione & Maio, 2021, p.76-80).

Inoltre, per garantire la regolazione e il mantenimento della temperatura ematica è presente uno scambiatore di calore composto da due sezioni, uno attraversato dal flusso ematico e l'altro dall'acqua. Quest'ultima, a sua volta, viene riscaldata o raffreddata da un'unità di riscaldamento, con una capacità di 0,7-1,4 l e con la possibilità di generare una temperatura compresa tra 33°C e 39°C. Quindi, l'acqua permette di regolare la temperatura e, per aumentare l'efficienza dello scambio termico, scorre in direzione opposta al sangue. Pertanto, il sangue passa prima nello scambiatore di calore, dove viene riscaldato o raffreddato, e poi entra all'interno dell'ossigenatore. Il contatto tra acqua e sangue circolante è molto raro, ma bisogna prenderlo in considerazione se nel condotto dell'acqua si osservano tracce ematiche, di proteine o nel caso in cui si manifesti un'emolisi inspiegabili (ELSO, 2017).

L'ossigenatore, detto anche polmone a membrana, sostituendosi al polmone naturale e garantendo gli scambi gassosi, rappresenta una delle componenti più importanti del circuito. Un ossigenatore per il supporto ECMO in un paziente adulto deve essere in grado di erogare una quantità di ossigeno uguale o superiore al consumo di ossigeno a riposo, pari a 3-5 ml/kg/min, e garantire un flusso ematico di almeno 60 ml/kg/min. La capacità di effettuare lo scambio dei gas è definita *flusso nominale* o *erogazione massima di ossigeno*, ovvero la quantità di sangue venoso (75% di saturazione dell'ossigeno) che l'ossigenatore è in grado di saturare al 95%, con emoglobina al 12 g/dl (ELSO, 2017).

Le varie componenti del circuito ECMO sono connesse le une alle altre attraverso dei tubi in PVC dal diametro di 3/8 di pollice e da raccordi in policarbonato. Questi dispositivi devono essere il più corti possibili, in maniera tale da ridurre al minimo il volume di *priming* e il contatto del sangue con superfici estranee. Per procedura di priming si fa riferimento al riempimento e debollaggio del circuito con una soluzione cristalloide, allo scopo di eliminare l'aria ed eventuali residui di materiale presente (Piccione & Maio, 2021, p.75,87)

## **2. Configurazioni dell'ECMO**

L'ECMO veno-arterioso, o ECMO V-A, è una tecnica di circolazione extracorporea che garantisce il supporto circolatorio e polmonare dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca associata o meno ad insufficienza respiratoria. L'impiego della configurazione veno-arteriosa lo si riscontra principalmente in caso di shock cardiogeno, così da poter

aumentare la portata cardiaca e fungere da ponte fino al recupero totale o parziale della funzionalità cardiaca. Tra le indicazioni al suo utilizzo individuiamo anche la gestione dell'infarto miocardico con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI), delle miocarditi acute, dello scompenso post-cardiotomico e dell'arresto cardiaco refrattario. In quest'ultimo caso, il supporto extracorporeo può essere utilizzato come dispositivo per eseguire la rianimazione cardio-polmonare extracorporea (*extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*, E-CPR). Infine, l'ECMO V-A può essere adottato anche per fornire supporto emodinamico durante le procedure cardiologiche ad alto rischio di scompenso cardiaco (Piccione & Maio, 2021, p.6-7).

In caso di sola insufficienza respiratoria, l'ECMO veno-venoso rappresenta una valida terapia di supporto. A volte, la patologia polmonare dei pazienti è talmente grave da non riuscire a garantire scambi gassosi efficaci con il solo utilizzo della ventilazione meccanica; ciò comporta la necessità di aumentare le pressioni intratoraciche, con conseguente sviluppo di VILI. È proprio in questi casi che è fortemente consigliato l'utilizzo dell'ossigenatore a membrana extracorporeo in configurazione veno-venoso. Le indicazioni al suo posizionamento sono l'insufficienza respiratoria severa, refrattaria a terapia massimale (posizione prona, ossido nitrico inalato) e potenzialmente reversibile; le polmoniti batteriche, virali o da aspirazione di ipossiemiizzanti; riacutizzazione della bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); bridge per il trapianto di polmone; rigetto al trapianto di polmone; embolia polmonare; emorragia polmonare; trauma; annegamento; ernia diaframmatica congenita; stato asmatico refrattario; "bridge to decision", per valutare le risposte terapeutiche o in attesa dei risultati delle biopsie polmonari in pazienti critici senza una diagnosi.

Dal recente studio EOLIA sono emersi i criteri di applicazione dell'ECMO V-V e tra di loro individuiamo una  $PaO_2/FiO_2$  inferiore a 80 mmHg per più di sei ore, una  $PaO_2/FiO_2$  inferiore a 50 mmHg per più di tre ore, un pH inferiore a 7,5 e una  $PCO_2$  maggiore o uguale a 60 mmHg per più di sei ore (Piccione & Maio, 2021, p 24-25).

### **3. Posizionamento dell'ECMO**

L'impianto delle cannule per garantire il drenaggio del sangue deossigenato e il ritorno del sangue ossigenato rappresenta una fase cruciale per avviare il supporto extracorporeo a membrana. La procedura di cannulazione può avvenire tramite isolamento chirurgico

dei vasi, per via percutanea o attraverso una configurazione ibrida, ovvero una cannulazione percutanea con tecnica di Seldinger sotto visione diretta dei vasi.

Nel caso dell'ECMO veno-arterioso la cannulazione avviene per via femoro-femorale attraverso l'introduzione delle cannule sotto visione diretta o con tecnica Seldinger percutanea.

Mentre, nell'ECMO veno-venoso la cannulazione più frequente è la bifemorale: la cannula di drenaggio è posizionata, attraverso la vena femorale, al di sopra delle vene renali, a livello della porzione intraepatica della vena cava inferiore e la cannula di reinfusione è in atrio destro tramite la vena femorale controlaterale. In questo caso bisognerebbe utilizzare una cannula *multistage*, dotata di diversi fori lungo il decorso distale della cannula, al fine di ridurre il rischio di ricircolo di sangue ossigenato. Tuttavia, possiamo eseguire anche una cannulazione femoro-giugulare. La cannula doppia a lume singolo presenta la cannula di drenaggio posizionata in vena cava inferiore attraverso la vena femorale, e la cannula di reinfusione collocata in atrio destro tramite la vena giugulare interna. In ultimo abbiamo la cannula bicavale a doppio lume singolo, in cui la cannula di drenaggio e di reinfusione sono entrambe collocate in vena giugulare destra: la prima drena il sangue della vena cava inferiore passando per l'atrio destro, la seconda reinfonde sangue ossigenato collocandosi in corrispondenza della valvola tricuspide. Quest'ultima modalità permette un movimento più agevole da parte del paziente, ma è anche molto più difficile da inserire, ci potrebbe essere congestione venosa cerebrale, embolia gassosa dopo la rimozione e probabilità più elevata di emorragia intracranica in caso di utilizzo di cateteri dal diametro più elevato.

Il posizionamento delle cannule deve avvenire tramite guida fluoroscopica o attraverso ecocardiografia (TEE). Per il posizionamento della cannula a lume singolo è consigliabile eseguire un'ecografia, stimando a priori la profondità del posizionamento della cannula e poi confermandola attraverso l'esecuzione di una radiografia o ecocardiografia. Invece, il posizionamento della cannula a doppio lume può avvenire solamente sotto guida fluoroscopica o attraverso l'esecuzione l'ecocardiografia, così da evitare errori di posizionamento. Le cannule, una volta posizionate, dovranno essere fissate con un filo di sutura 1.0 in poliestere con ago curvo e dovranno essere connesse al circuito ECMO.

Il primo controllo per valutare il corretto posizionamento del supporto extracorporeo dovrà avvenire mediante ecocardiografia transesofagea o transtoracico, e successivamente si effettuerà un rx torace.

Durante tutta la procedura è di fondamentale importanza titolare correttamente l'analgosedazione profonda con rilassamento muscolare, in maniera tale da prevenire la respirazione spontanea e la conseguente comparsa di embolia gassosa (Tonna et al., 2021).

#### ***4. Monitoraggio del paziente in ECMO***

Il monitoraggio e la gestione del paziente sottoposto ad ECMO richiede la collaborazione tra medici specialisti in anestesia e rianimazione, medici specialisti in cardiocirurgia e chirurgia vascolare, medici specialisti in cardiologia, tecnici di fisiopatologia cardiocircolatoria e perfusione cardiovascolare, personale infermieristico iperspecializzato e operatori sociosanitari. Ognuno di loro, in base alle loro competenze, svolgerà un ruolo ben preciso e metterà in atto degli interventi specifici.

Nelle fasi immediatamente precedenti e successive alla cannulazione, in particolare se effettuata in vena giugulare interna, è fondamentale valutare il diametro delle pupille. Successivamente, il controllo può essere eseguito ogni due ore. Inoltre, l'impianto dell'ECMO potrebbe influenzare l'emodinamica del paziente; per cui, è necessario garantire un monitoraggio emodinamico invasivo tramite l'utilizzo del catetere di Swan-Ganz. Questo dispositivo ci permetterebbe di valutare la gittata cardiaca, la pressione di incuneamento capillare e la saturazione venosa mista. Mentre, i lattati, il cui aumento è espressione di un'ipoperfusione tissutale, il P/F ratio e l' $\text{etCO}_2$  possono essere controllati attraverso l'esecuzione dell'emogasanalisi (EGA). In particolar modo, l'inizio dell'ECMO veno-venoso può comportare dei bruschi cambiamenti emodinamici: un aumento graduale del flusso ECMO durante le fasi iniziali può aiutare a ridurre il rischio di insorgenza di questa complicanza. L'ipotensione e l'alterazione del flusso circolatorio possono verificarsi a seguito di vasoplegia significativa, a sua volta generata da una risposta infiammatoria sistemica dopo l'esposizione del sangue al circuito extracorporeo, o da un'ipovolemia conseguente ad un'emorragia sviluppatasi durante l'incannulamento. L'ipotermia, causata dal furto di volume ematico e dall'ampiamiento del letto vascolare da parte del circuito ECMO, è molto frequente. Per questo motivo sarebbe opportuno

rivelare la temperatura centrale, tramite sonda rettale o esofagea, e periferica, per poi procedere ad un riscaldamento attivo e graduale tramite l'utilizzo di uno scambiatore di calore o con coperte termiche (Gasparri et al., 2021).

Particolare attenzione deve essere posta nei confronti della terapia farmacologica. Nel momento in cui la componente ematica entra in contatto con le superfici del circuito, nell'organismo del paziente si instaura una forte risposta infiammatoria che, se non trattata, determina l'insorgenza dei trombi. Questo rischio viene ridotto notevolmente attraverso la somministrazione di eparina, la quale pone a sua volta il paziente a rischio di sviluppare emorragie e trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Per questi motivi è importante monitorare la coagulazione attraverso l'esecuzione di test specifici; tra questi ultimi, i maggiormente utilizzati sono l'ACT e il TEG. L'ACT, o tempo di coagulazione attivato, dovrebbe essere eseguito al letto del paziente ogni due o tre ore e fornisce informazioni riguardanti il tempo necessario ad un campione di sangue per attivare la cascata coagulativa e per formare il coagulo. Il range terapeutico è compreso tra 180-220 secondi, dove un valore inferiore a 180 secondi indica uno stato coagulativo poco sviluppato, e quindi una maggiore propensione a sviluppare attività trombotica; mentre, un valore superiore a 220 secondi rappresenta un'eccessiva coagulazione, una possibile trombocitopenia in atto o una coagulopatia. Il TEG, o tromboelastogramma, valuta il tempo necessario per la formazione del coagulo di fibrina, analizzando nello specifico la presenza di possibili anomalie nella formazione del coagulo, di aggregati piastrinici e identificando un'eccessiva fibrinolisi. Quindi, il TEG, analizza le proprietà viscoelastiche nella formazione del coagulo, dando informazioni precoci sulla possibile presenza di iperfibrinolisi primaria o coagulopatia intravascolare disseminata (CID) (Michael, 2022). Tuttavia, ogni circuito presenterà piccoli coaguli in corrispondenza dei connettori, delle linee infusive e in aree di basso flusso dell'area pre-pompa o nel polmone a membrana. Se questi coaguli hanno un diametro compreso tra 1 e 5 mm non bisognerà sostituire il circuito, ma monitorarlo; se, invece, presentano un diametro superiore a 5 mm o si espandono verso la sezione post-pompa bisognerà sostituire una sezione o il circuito nella sua interezza (Piccione & Maio, 2021)

Sarebbe opportuno valutare anche la comparsa di segni e sintomi di ipoperfusione o ischemia, rilevare la presenza dei polsi periferici, verificare la presenza di edema e tensione cutanea e provvedere alla misurazione del diametro degli arti. Quest'ultimo

passaggio dovrebbe essere eseguito ogni otto ore e prendendo come punti di repere la coscia, il polpaccio e la caviglia; per ogni area bisognerebbe segnare sull'arto, attraverso l'utilizzo di una penna dermografica, due linee all'interno delle quali far scorrere un metro da sarta per ripetere le misurazioni sempre sullo stesso punto e minimizzare l'errore. In ultimo, bisognerebbe garantire una mobilitazione precoce e regolare, così da poter prevenire l'insorgenza delle lesioni da pressione e ridurre il periodo di ospedalizzazione (Gasparri et al., 2021).

### **5. Weaning veno-arterioso e veno-venoso**

L'utilizzo del supporto extracorporeo diminuisce con il miglioramento della funzione degli organi nativi. Quando il supporto extracorporeo è inferiore al 30% del totale, la funzione cardiaca o polmonare nativa può essere considerata adeguata e quindi il supporto meccanico può essere sospeso.

L'ECMO veno-arterioso periferico può essere considerato come un circuito che si pone in parallelo con la circolazione polmonare, andando a vicariare completamente la funzionalità cardiaca e in parte quella polmonare. Per cui, lo svezzamento da un ECMO veno-arterioso è molto complesso, in quanto dipendente della patologia sottostante che ha determinato l'impianto del supporto meccanico (Piccione & Maio, 2021, p.254).

Durante l'ECMO veno-venoso gli scambi gassosi vengono garantiti da due polmoni: uno, il polmone artificiale, altamente efficiente; l'altro, il polmone nativo, malato e poco efficiente. Anche in questo caso lo svezzamento rappresenta un passaggio molto delicato. Tuttavia, bisognerà valutare solamente l'efficacia dello scambio gassoso generatosi nel polmone nativo, in quanto la funzionalità cardiaca è stata preservata. Occorrerà impostare il ventilatore sui valori che si utilizzerebbero se il paziente non fosse sottoposto ad ECMO, poi bisognerà mantenere inalterato il flusso sanguigno e l'anticoagulazione, arrestare lo *sweep gas* e chiudere l'ossigenatore. A questo punto bisognerà valutare la saturazione dell'ossigeno ( $SaO_2$ ) e la pressione parziale dell'anidride carbonica ( $PaCO_2$ ) (Tonna et al., 2021). Se il paziente, con il solo supporto della ventilazione meccanica, presenta una buona funzionalità polmonare per un'ora o più allora si potrà procedere alla decannulazione.

Per effettuare tale procedura occorrerà interrompere la somministrazione di eparina nei 30-60 minuti che precedono la manovra e durante la rimozione delle cannule venose sarà



necessario eseguire la manovra di Valsalva sul ventilatore o garantire una paralisi farmacologica a breve termine. Questo permetterà di impedire all'aria, in caso di respirazione spontanea da parte del paziente, di entrare nel circolo venoso attraverso i fori laterali della cannula (Piccione & Maio, 2021, p.248-251).

## ***6. Utilizzo dell'ECMO veno-venoso come ponte per il trapianto di polmone***

Per trapianto di polmone si fa riferimento ad un complesso intervento chirurgico, che prevede la sostituzione dei polmoni quando il loro funzionamento è fortemente compromesso. Vi si può ricorrere nel momento in cui l'insufficienza respiratoria, conseguente a patologie polmonari sottostanti, non risponde più alle terapie tradizionali (Borchi et al., 2019); mentre per i pazienti affetti dalla sindrome da distress respiratorio acuto, senza patologia polmonare sottostante, il trapianto di polmone è un'opzione raramente fattibile. La spiegazione è da ritrovarsi nella gravità e acuità della malattia, le quali possono precludere una valutazione completa delle condizioni di salute del paziente. A tal proposito, è stato riscontrato un recupero nei pazienti sottoposti all'ECMO per più di tre settimane. Quindi, il trapianto di polmone deve essere riservato solamente a coloro che non mostrano un significativo miglioramento clinico, infiltrati parenchimali persistenti e una compliance polmonare gravemente ridotta nonostante l'utilizzo di un supporto prolungato. Da gennaio 2020, il trapianto di polmone è stato definito come un intervento salvavita nei casi di ARDS associato al virus da SARS-CoV-2. Tuttavia, in questi casi, gli esperti affermano di attendere almeno 4-6 settimane prima di prendere in considerazione il trapianto di polmone (Cypel & Keshavjee, 2020).

I fattori che permettono la sopravvivenza a breve e lungo termine nei pazienti che sono sottoposti al trapianto di polmone in seguito all'insorgenza dell'ARDS includono la giovane età, la presenza di una patologia polmonare, la mancanza di comorbidità e di disfunzione extra-polmonare, e l'uso dell'ECLS come ponte per il trapianto del polmone.

## ***7. Formazione infermieristica***

Il Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche, approvato dal Consiglio Nazionale il 13 aprile 2019, all'art.1 presenta l'infermiere come "il professionista

sanitario, iscritto all'Ordine delle Professioni Infermieristiche, che agisce in modo consapevole, autonomo e responsabile. È sostenuto da un insieme di valori e di saperi scientifici [...]”, mentre all’art.10 si afferma come “l’infermiere fonda il proprio operato su conoscenze validate dalla comunità scientifica e aggiorna le competenze attraverso lo studio e la ricerca, il pensiero critico, la riflessione fondata sull’esperienza e le buone pratiche, al fine di garantire la qualità e la sicurezza delle attività [...]”. Ancora, all’art.11 “l’infermiere si forma e chiede supervisione, laddove vi siano attività nuove o sulle quali si abbia limitata casistica e comunque ogni qualvolta ne ravvisi la necessità” (Federazione nazionale e ordini professioni infermieristiche [FNOPI], 2019).

Dall’analisi di quanto riportato, risulta di fondamentale importanza come l’infermiere, che eroga assistenza nei confronti dei pazienti sottoposti ad ECMO come ponte verso il trapianto di polmone, debba disporre di una valida formazione di base e post base incentrata sull’area intensiva.

Le risorse umane costituiscono uno degli elementi fondanti per il l’erogazione di cure di alta qualità. Gli infermieri che non hanno mai avuto la possibilità di erogare delle prestazioni infermieristiche nei confronti di pazienti sottoposti ad EMO hanno diritto ad un periodo di affiancamento, o inserimento, dalla durata di 30 ore. Di queste, 15 ore vengono riservate esclusivamente alla formazione per la gestione del dispositivo ECMO. Inizialmente, l’infermiere verrà supervisionato da un tutor, ovvero un infermiere con formazione specifica, per poi acquisire un’autonomia parziale. In quest’ultimo caso, il tutor fungerà da semplice osservatore, in quanto l’infermiere sarà ormai in grado di svolgere le attività relative alla cura del paziente in ECMO in maniera autonoma. Quanto appena detto, se, da un lato, costituisce un grande impegno per l’azienda ospedaliera, dall’altro rappresenta un investimento a lungo termine nell’economia aziendale.

Per cui, l’affiancamento insieme alla partecipazione ai corsi di formazione ed ai convegni e alla conoscenza ed il rispetto delle linee guida e dei successivi protocolli interaziendali redatti permettono di acquisire nuove conoscenze e migliorare la propria pratica clinica.

Inoltre, la formazione continua in campo permette di tutelare la salute dei cittadini e di rispondere in maniera adeguata al continuo modificarsi del contesto demografico, epidemiologico, dei bisogni di salute, del progresso scientifico e tecnologico. Nell’art.10 del Codice Deontologico riscontriamo come la cura della propria formazione è un diritto e dovere del professionista: solamente in questo modo si potrà essere protagonisti della

costruzione e realizzazione del proprio percorso formativo successivo alla formazione di base. Si parla di *“long life learning”*, da dover sviluppare durante tutto il corso della propria vita professionale (FNOPI, 2020).

## *CAPITOLO QUARTO*

### ***REVISIONE DELLA LETTERATURA***

#### ***1. Obiettivo***

Definire quali sono le migliori procedure infermieristiche da attuare nei confronti dei pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e sottoposti a *veno-venous extracorporeal membrane oxygenation* come ponte verso il trapianto di polmone.

#### ***2. Materiali e metodi***

È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura attraverso l'analisi degli studi primari e secondari riguardanti le principali complicanze a cui il paziente sottoposto a *veno-venous extracorporeal membrane oxygenation* può andare incontro, e le procedure infermieristiche da attuare nei loro confronti.

Sono state prese in esame le banche dati elettroniche MEDLINE con motore di ricerca PubMed, Cochrane Database of Systematic Re-view e Google Scholar database. Inoltre, sono state consultate le Linee Guida dell'*Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) per la gestione del supporto extracorporeo, documenti personali ed elenchi di referenze. L'analisi dei documenti in versione elettronica è avvenuta tramite l'utilizzando del servizio di EZproxy fornito dal Sistema bibliotecario di ateneo (S.B.A) dell'università Politecnica delle Marche. La ricerca è stata condotta in modo retroattivo di dieci anni, da gennaio 2013 a febbraio 2023, limitandola alla lingua inglese ed italiana. Per condurre la revisione della letteratura è stato costruito il P.I.C.O.M (tabella 3) e la strategia di ricerca su PubMed è avvenuta combinando le parole chiave in termini liberi con gli operatori booleani "AND" e "OR" (tabella 4).

Dopo la ricerca bibliografica, secondo i criteri di inclusione ed esclusione degli studi, sono stati selezionati titolo ed *abstract* in modo indipendente, per poi analizzare le seguenti tipologie di studi: Revisioni Sistematiche della letteratura, Metanalisi, Trial Clinici Randomizzati, Trial Clinici non Randomizzati, Studi Osservazionali, Studi Trasversali, Revisioni Narrative della letteratura e Case report, tutti pubblicati tra gennaio 2013 e febbraio 2023, in lingua inglese ed italiana. Sono stati presi in considerazione solamente studi che coinvolgevano pazienti adulti ricoverati presso le unità specialistiche

per acuti (unità di terapia intensiva, rianimazione e unità di chirurgia toracica), affetti da ARDS e sottoposti all'ossigenazione extracorporea a membrana in modalità venovenosa come ponte verso il trapianto di polmone. Infine, sono state analizzate le principali complicanze a cui tali pazienti possono andare incontro ed identificate le migliori procedure infermieristiche da adottare nell'assistenza quotidiana nei loro confronti. Sono stati esclusi gli studi comprendenti la popolazione pediatrica, non disponibili in *full text*, non completi perché ancora in fase di sviluppo, non disponibili gratuitamente presso la Biblioteca dell'Università Politecnica delle Marche e gli articoli doppi.

Da ciascun *record* è stato individuato l'autore, il titolo, l'anno di pubblicazione, la rivista in cui è stato pubblicato, il disegno di studio, l'obiettivo e le finalità, i materiali e metodi utilizzati e i risultati ottenuti.

	<b>Parole chiave</b>	<b>Keywords</b>
<b>P</b>	Popolazione che a seguito di un'insufficienza respiratoria acuta deve essere sottoposta a trapianto di polmone	Population with lung transplantation following acute respiratory failure
<b>I</b>	ECMO V-V	ECMO V-V
<b>C</b>	/	/
<b>O</b>	Definire le migliori procedure infermieristiche da attuare nei confronti dei pazienti sottoposti a VV ECMO	Defining the best nursing procedures to be implemented for patients undergoing VV ECMO
<b>M</b>	Revisione sistematica della letteratura	Systematic review of the literature

Tabella 1. Formulazione PICOM

Database	Stringa di ricerca	Risultati
PubMed 1	“Venovenous extracorporeal membrane oxygenation” OR “VV ECMO”	103
PubMed 2	“Venovenous extracorporeal membrane oxygenation” OR “VV ECMO” AND “lung transplantation”	52
PubMed 3	“ECMO” OR “VV ECMO” AND “nursing care”	11
PubMed 4	Venovenous extracorporeal membrane oxygenation OR VV ECMO AND nursing practice	9
PubMed 5	“Venovenous extracorporeal membrane oxygenation” OR “VV ECMO” AND “management”	100
PubMed 6	VV ECMO AND intensive care	70
PubMed 7	ECMO OR VV ECMO AND nursing	31
Google Scholar 1	VV ECMO AND nurse	5

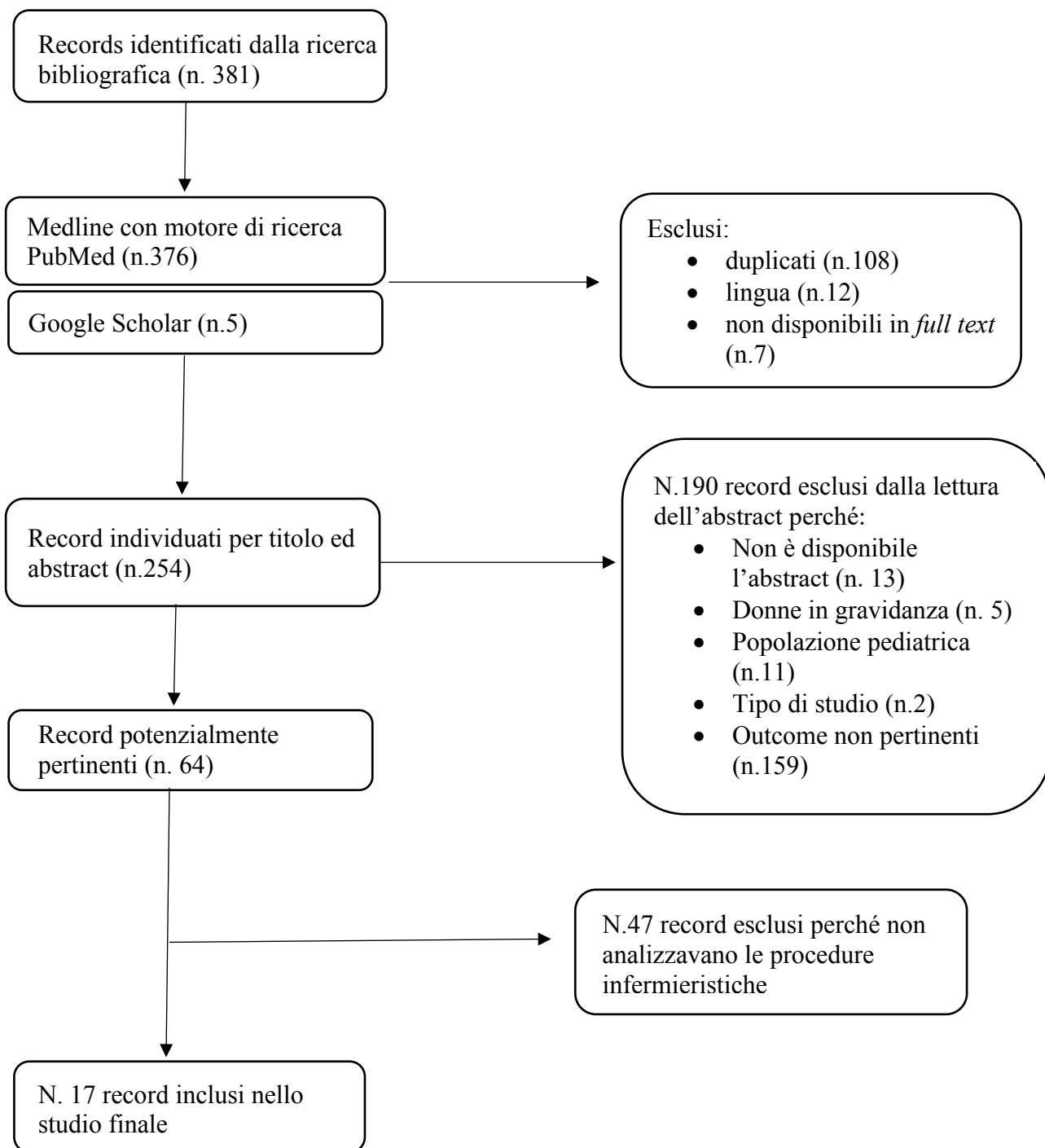
Tabella 2. Modalità di combinazione delle parole chiave

### 3. Risultati

Dall’analisi delle banche dati, attraverso le *keywords* racchiuse in tabella 4, è stato possibile estrapolare dalla letteratura primaria e secondaria un totale di 381 articoli. Dopo aver eliminato i duplicati ed escluso, secondo i criteri di inclusione ed esclusione degli studi, 254 articoli tramite lo screening del titolo e dell’*abstract*, sono stati selezionati 64 articoli *full text* da sottoporre a revisione. Nell’analisi finale sono stati inclusi 17 articoli, i quali, utilizzando un modulo personalizzato, sono stati archiviati in un database elettronico. La selezione degli studi è stata eseguita nel mese di marzo 2023.

Nella sezione *allegati* possono essere visionate le tavole di estrazione dei dati.

### Diagramma di flusso della letteratura



#### **4. Discussione**

Dalla seguente revisione della letteratura è emerso come il trapianto di polmone rappresenti un'opzione terapeutica per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica allo stadio terminale. Per tale motivo, la domanda di trapianto di polmone è in continuo aumento, ma il numero di donatori è limitato e la mortalità in lista d'attesa è molto alta, circa 15,1 decessi ogni 100 pazienti (Koons et al. 2020). Alla luce di ciò, sono state identificate delle strategie volte a “colmare” lo scarso numero di donatori; tra di esse possiamo individuare l'utilizzo del *venovenous extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) (Kearns et al. 2016). La percentuale di pazienti che necessitano di ECMO come ponte per il trapianto di polmone è aumentata dal 3,4% nel 2012 al 5,2% nel 2017. I pazienti che richiedono l'utilizzo dell'ECMO come ponte verso il trapianto di polmone estremizzano il concetto di complessità assistenziale del paziente critico, determinando la necessità di realizzare uno specifico “*ECMO team*” formato da anestesisti, chirurghi, tecnici di fisiopatologia cardiocircolatoria e perfusione cardiovascolare, infermieri di terapia intensiva o di sala operatoria, infermieri strumentisti e operatori socio-sanitari, nonché fisioterapisti, assistenti sociali e specialisti in cure palliative (Koons et al. 2020). In particolar modo, il ruolo degli infermieri nella gestione dei suddetti pazienti risulta essere di fondamentale importanza.

In questa revisione sei studi trattano il problema delle complicanze legate all'impianto dell'ossigenazione extracorporea a membrana in modalità venovenosa, nove studi approfondiscono il ruolo dell'infermiere nella gestione del paziente sottoposto a VV ECMO e due studi analizzano il ruolo dell'infermiere nella gestione del paziente sottoposto a VV ECMO durante la pandemia da Sars-CoV-2. Nello specifico, sono state prese in considerazione cinque revisioni narrative, quattro revisioni sistematiche (di cui due associate a metanalisi), sei studi osservazionali e due studi descrittivi.

La terapia ECMO non è priva di complicanze. Tra di esse, quelle che insorgono maggiormente nei pazienti sottoposti ad ECMO venovenoso risultano avere un'origine vascolare. Nella revisione narrativa di Binda et al. (2021) l'emorragia si verifica nel 30% dei pazienti e può riguardare l'apparato digerente, il tratto uro-vescicale, le vie aeree, la cute e le mucose. L'ulcera gastrica da stress può generare sanguinamenti a livello dello stomaco; mentre, il posizionamento di dispositivi medicali per la gestione dell'incontinenza fecale acuta può causare sanguinamenti a livello dell'intestino. Le



lesioni della mucosa uretrale sono dovute all'attuazione di manovre invasive e, nell'80% dei casi, hanno un'origine iatrogena. Le emorragie a livello delle vie aeree superiori possono essere generate dal posizionamento del sondino naso-gastrico, dall'esecuzione dell'igiene del cavo orale e dall'aspirazione tracheale.

Una delle principali cause riconducibili al sanguinamento è l'esecuzione della terapia anticoagulante per contrastare il fenomeno dell'ipercoagulabilità. Infatti, nel momento in cui la componente ematica entra in contatto con la superficie del circuito, indipendentemente dal fatto che le superfici del circuito stesso siano state trattate o meno con eparina, nell'organismo del paziente si instaura una considerevole risposta infiammatoria che se non trattata con terapia anticoagulante può indurre alla formazione di trombi. Inoltre, il contatto del sangue con materiale non biologico è controbilanciato da un'eccessiva fibrinolisi, che porta al consumo dei fattori della coagulazione, a trombocitopenia e ad una ridotta funzionalità piastrinica.

Luyt et al. (2016), nel suo studio osservazionale, ha dimostrato che, dalla sequenza di *imaging* cerebrale condotta su 18 pazienti, 10 presentavano un sanguinamento intracranico, nove un ematoma intraparenchimale, uno un'emorragia subaracnoidea, tre un ictus ischemico, due dei microsanguinamenti diffusi e due edema cerebrale. Quanto osservato ha permesso loro di identificare nell'emorragia intracranica una delle complicanze più frequenti che si verifica nei pazienti sottoposti ad ECMO venovenoso, manifestandosi sotto forma di coma o midriasi. Paradossalmente, la conta piastrinica, il tempo di protrombina, l'aPPT e i livelli di fibrinogeno durante l'ECMO erano simili tra i pazienti con e senza emorragia intracranica. Gli unici fattori associati all'emorragia cerebrale erano le variazioni acute della PaO<sub>2</sub> all'inizio del VV ECMO e l'insufficienza renale al momento del ricovero in terapia intensiva. La CO<sub>2</sub> è coinvolta nella regolazione del flusso sanguigno cerebrale e bruschi cambiamenti dei livelli di questo gas, quindi il passaggio rapido da ipercapnia a normocapnia o ipocapnia, potrebbero indurre improvvisi cambiamenti del flusso sanguigno cerebrale, accelerando così il danno cerebrale. Per questo motivo sarebbe opportuno evitare di correggere troppo rapidamente l'ipercapnia: bisognerebbe iniziare da un basso flusso di gas di sweep e aumentarlo progressivamente nel tempo.

La titolazione della terapia anticoagulante è fondamentale per prevenire le complicanze emorragiche e trombotiche in questa classe di pazienti. Il farmaco principale per

l'anticoagulazione durante l'ECMO è l'eparina, la quale inibisce il fattore Xa e la trombina, evitando così la conversione in fibrina che porta alla formazione dei coaguli. La somministrazione avviene prima della incannulazione e durante tutto il periodo di supporto vitale. Al momento del posizionamento delle cannule viene somministrato un bolo di eparina di 50-100 UI/kg, mentre il mantenimento viene garantito attraverso un'infusione continua dell'anticoagulante. In quest'ultimo caso l'aPPT e l'ACTH si devono mantenere rispettivamente a 60-80 sec e 180-220 sec (Kearns et al. 2016).

I pazienti sottoposti ad ECMO venovenoso sono a rischio di sviluppare insufficienza renale ed epatica allo stadio terminale. In molti centri la terapia sostitutiva renale, *continuous replacement renal therapy* (CRRT), viene applicata precocemente per l'eliminazione delle citochine. L'insufficienza renale acuta si manifesta nel 80% dei casi, incrementando considerevolmente la mortalità (Fajardo et al. 2016). La CRRT può essere applicata in maniera indipendente, attraverso l'introduzione di un filtro di emofiltrazione nel circuito ECMO (emofiltro in linea) o attraverso l'inserimento di un dispositivo CRRT nel circuito ECMO. Nello studio controllato randomizzato (CRT) di Chen et al. (2014), diciannove studi (di cui sette coorti, sei caso-controllo, uno storicamente controllato e cinque sugli aspetti tecnici) hanno dimostrato che la combinazione di ECMO e CRRT costituisce una tecnica sicura ed efficace per migliorare l'equilibrio dei liquidi e limitare i disturbi elettrolitici. Tuttavia, in caso di esecuzione della manovra di pronazione, l'emodialisi non può essere applicata. La revisione della letteratura, e la relativa metanalisi, condotta da Papazian et al. (2022) hanno preso in esame 13 studi, evidenziando come la posizione prona (PP) garantisca un miglioramento significativo della sopravvivenza a 28 giorni. Mentre, la sopravvivenza a 60 e 90 giorni è risultata sovrapponibile tra il gruppo dei casi e dei controlli. L'assunzione della PP durante l'ECMO permette di ottimizzare il reclutamento alveolare e di ridurre le lesioni polmonari indotte dal ventilatore. Ciononostante, in 12 pazienti l'esecuzione della pronazione ha causato, su un totale di 74 volte, 11 episodi di sanguinamento dal sito della cannula. Per di più, nel 66,7% dei pazienti si è verificato edema facciale reversibile, ma anche dislocazione delle cannule ECMO (7%), pneumotorace (2%), ingresso di aria nelle cannule (2%), infezione (32%) e ostruzione o dislocazione del tubo endotracheale (Culbreth et al. 2016).

Secondo il “Manuale pratico dell’assistenza in Extracorporeal Membrane Oxygenation” di Cusmà Piccione e Maio (2021), un fenomeno che ridurrebbe l’efficacia del VV ECMO è il ricircolo. Si fa riferimento ad una complicanza che si sviluppa nel momento in cui una quota di sangue ossigenato, refluo dalla cannula di reinfusione, viene aspirato dalla cannula di drenaggio senza passare attraverso la circolazione del paziente. La frazione di ricircolo, non contribuendo all’ossigenazione sistemica, comporta una riduzione dell’efficacia del supporto respiratorio e la conseguente insorgenza di ipossiemia. Quest’ultima sommandosi alla pressione diretta, generatasi in corrispondenza delle prominenze ossee in seguito all’immobilizzazione del paziente al letto, determina l’insorgenza delle lesioni da pressione. Un recente studio condotto nel 2016 da Swafford et al., ha dimostrato che l’insorgenza delle lesioni da pressione si verifica nel 29,5% dei pazienti sottoposti ad ECMO, rispetto al valore di 3,6% identificabile nei pazienti critici di terapia intensiva.

Da quanto descritto si può dedurre come l’assistenza infermieristica da attuare nei confronti dei pazienti affetti da ARDS e sottoposti ad ECMO venovenoso come ponte verso il trapianto di polmone sia estremamente complessa. Gli infermieri si trovano in prima linea per fornire assistenza di alta qualità, svolgendo un ruolo fondamentale nella loro cura e valutazione (Linee Guida del Registro ELSO). Per questi motivi, per fornire cure sicure e di alta qualità appaiono di assoluta importanza lo sviluppo di competenze e conoscenze adeguate da parte del personale, oltre che al rispetto del rapporto infermiere-pazienti di 1:1 (Discroll et al., 2018; Alshammari et al., 2022). Lo studio condotto da Discroll et al. (2018) ha mostrato che un livello più elevato di personale infermieristico ha ridotto il rischio di mortalità ospedaliera del 14%; per ogni paziente aggiuntivo si assisteva ad una riduzione del 22% della possibilità di ricevere cure eccellenti o di buona qualità e il 35% in più di probabilità di sperimentare una durata della degenza più lunga del previsto. Per cui, maggiore è il livello di personale infermieristico, minore è il tasso di mortalità intra-ospedaliero. Nella revisione narrativa effettuata da Botsh et al. (2019) è stato possibile rilevare che tale rapporto è stato rispettato in quasi il 60% dei centri ECMO a livello internazionale e definire gli interventi infermieristici da attuare per ridurre al minimo le implicazioni correlate all’impianto.

La valutazione dei pazienti critici avviene mediante la tecnica ABCDE, per poi essere integrata con la valutazione secondaria. Mentre, nei pazienti critici sottoposti ad ECMO

venovenoso, al fine di monitorare i parametri vitali e lo stato dei dispositivi medicali, si esegue l'esame testa-piedi.

Il primo elemento da valutare è il grado di coscienza o di sedazione: il paziente deve essere ben adattato al supporto ECMO, quindi la sedazione deve essere ben bilanciata al fine di garantire il massimo comfort e ridurre al minimo i movimenti degli arti che possono causare una dislocazione iatrogena delle cannule. La valutazione dello stato neurologico assume un ruolo ancora più rilevante nella gestione del paziente "sveglio", in quanto permette di identificare precocemente eventuali eventi neurologici e di ridurre significativamente il rischio di sviluppare un danno polmonare correlato alla ventilazione meccanica. La valutazione neurologica consta dell'analisi delle pupille, di eventuali alterazioni neurologiche e della presenza dei riflessi fotomotori o corneali. Ulteriori strumenti di monitoraggio sono il *bispectral index* (BIS) e il *near infrared spectroscopy* (NIRS), i cui valori di riferimento sono compresi tra il 60-80%, con il limite inferiore riducibile ad un massimo di 50-55% (Tosch & Petteril, 2016). Successivamente, si passa al controllo delle vie aeree con l'obiettivo di valutare i seguenti elementi: presenza di emorragie del cavo orale, posizionamento del cerotto di fissaggio del tubo endotracheale per prevenire l'estubazione accidentale e lo sviluppo di lesioni da pressione in corrispondenza della rima labiale, e valutazione della pressione della cuffia tracheale per evitare la comparsa di lesioni da pressione a livello della trachea (Beccaria et al., 2017). Infine, bisogna valutare se la trachea è in asse e se le giugulari sono turgide. La successiva valutazione del torace avviene con lo scopo di identificare anomalie della meccanica respiratoria: in questi casi, per ridurre il rischio di sviluppare VILI, la ventilazione meccanica è di tipo protettiva. L'esame dell'addome e della pelvi permette di identificare precocemente i segni e i sintomi predittivi di un'emorragia.

Considerando che il circuito ECMO favorisce la dispersione del calore, l'infermiere, durante l'assistenza quotidiana, dovrebbe rilevare la temperatura corporea ogni ora. In questo modo si riuscirebbero ad identificare precocemente i segni e i sintomi dell'ipotermia o dell'insorgenza dello stato febbrile. Mentre, l'analisi della cascata coagulativa e della formazione degli aggregati piastrinici avviene attraverso l'esecuzione dei seguenti test: tempo della coagulazione attivato (ACT), il prelievo ematico per la ricerca del tempo di attivazione piastrinica (aPTT) e dei fattori della coagulazione, e il tromboelastogramma (TEG). In ultimo, la risposta metabolico-respiratoria

dell'interazione ECMO-paziente può essere osservata attraverso l'esecuzione l'emogasanalisi arteriosa e venosa.

L'assistenza infermieristica comprende anche l'esecuzione dell'igiene quotidiana, con lo scopo di migliorare il comfort, ridurre l'incidenza di sviluppare infezioni iatrogene e valutare l'integrità della cute. Il primo passaggio da eseguire è il bagno di spugna al letto del paziente, successivamente avviene l'elevazione con barella a cucchiaio per l'igiene della schiena e la sostituzione delle lenzuola, l'igiene del cavo orale e la modifica della posizione del tubo endotracheale. Uno studio polacco ha rilevato come l'impiego della clorexidina 2% abbia ridotto del 32% le infezioni correlate all'assistenza, senza causare abrasioni o rush cutanei (Duszynska et al., 2017). Tuttavia, per ogni procedura infermieristica sono stati registrati almeno due eventi avversi; la fase con il più alto tasso di complicanze è risultata essere l'elevazione con barella a cucchiaio, con conseguente riduzione del flusso sanguigno in ECMO (BF). Per questo motivo è consigliabile eseguire l'igiene della schiena e il cambio delle lenzuola mobilizzando leggermente il paziente sul fianco (Readelli et al., 2016). L'igiene del cavo orale nei pazienti critici sottoposti ad ECMO rappresenta un elemento chiave per valutare l'integrità del cavo orale e identificare precocemente eventuali sanguinamenti, ma è anche in grado di provocare traumatismi a carico delle mucose e lesioni capillari. Dovrebbe essere eseguita tre volte al giorno (ogni otto ore), utilizzando uno spazzolino da denti a setole morbide impregnato di clorexidina allo 0,12%, modulando manualmente la pressione di aspirazione (ridotta da -150 mmHg a -50 mmHg in caso di sanguinamento o alto rischio di emorragia del cavo orale) e modificando la posizione del tubo endotracheale ogni 12 ore. In caso di sanguinamento bisognerebbe utilizzare una medicazione di fissaggio morbida (Lucchini et al., 2018).

Nella revisione della letteratura condotta da Botsch et al. (2019), è stato riscontrato un aumento della probabilità di sviluppare delle lesioni da pressioni nei pazienti sottoposti ad ECMO venovenoso. Pertanto, gli infermieri dovrebbero mettere in atto degli interventi volti a prevenirne lo sviluppo e, nel caso in cui fossero già presenti, provvedere ad eseguire le medicazioni più idonee al tipo di stadiazione. I pazienti a rischio dovrebbero essere identificati utilizzando degli strumenti di screening del rischio standardizzato, come la scala di Norton o di Braden, e bisognerebbe mobilizzarli ogni due ore. Un elemento ulteriore che può determinare l'insorgenza delle lesioni da pressione è il

decubito delle cannule venose sull'arto del malato. Per questo motivo è necessario posizionare delle placche di idrocolloide al di sotto delle cannule, così da creare un film protettivo e ridurre il rischio di insorgenza delle lesioni. Inoltre, nel caso in cui il paziente non dovesse essere sedato, il loro sviluppo potrebbe essere notevolmente limitato attraverso la mobilizzazione precoce (entro la prima settimana). Tutti i destinatari dell'ECMO dovrebbero essere valutati quotidianamente, così da poter determinare la loro idoneità alla partecipazione all'attività fisica precoce. Questa strategia permetterebbe anche di ridurre il tasso di delirio, i giorni sottoposti a ventilazione meccanica, la durata del supporto dell'ECMO e dei giorni di degenza nella struttura ospedaliera. Il tipo di incannulamento non dovrebbe incidere sull'esecuzione della fisioterapia, anche se risulta essere più complicato includere i pazienti sottoposti ad incannulamento bi-femorale rispetto alla giugulo-femorale o ai portatori di cannula a doppio lume (Abrams et al., 2014; Bonizzoli et al., 2019). L'infermiere svolge un ruolo decisivo anche durante la pronazione del paziente, volta a favorire l'espansione polmonare e ridurre l'ipossiemia (Culberth & Goodfellow, 2016).

Per garantire un'adeguata perfusione distale alle estremità periferiche, gli infermieri dovrebbero rilevare ogni ora il polso periferico mediante palpazione o con l'utilizzo di un doppler. In aggiunta, sarebbe opportuno valutare la temperatura, il colore e il riempimento capillare (Koons et al., 2020).

Il momento della medicazione e della cura delle cannule rappresenta una fase molto delicata, in quanto l'anticoagulazione sistemica espone il paziente ad un elevato rischio di sanguinamento. Le cannule devono essere assicurate direttamente al paziente in almeno due punti, utilizzando come fissaggio dei punti di sutura in poliestere; la rimozione della medicazione precedente deve avvenire in senso cranio-caudale, deve essere eseguita ogni sette giorni o ogni qual volta risultino sporche, bagnate, scollate e presentino un accumulo di sangue. La disinfezione deve essere eseguita attraverso l'utilizzo della clorexidina su base acquosa o con iodopovidone e non con antisettici a base di alcol, i quali potrebbero danneggiare la cannula stessa. Sono da preferire medicazioni trasparenti in poliuretano sulla ghiera della cannula, così da poter visualizzare il sito d'inserzione, mentre le garze dovrebbero essere posizionate al di sotto della pellicola, tra la fine della ghiera e l'inizio del circuito. Ciò permetterebbe di evitare un eventuale spostamento accidentale della cannula al momento del rinnovo della medicazione. Il circuito non deve essere traziato,

per cui è opportuno fissarlo in più punti al paziente e spostare il dispositivo di fissaggio ogni qual volta viene eseguito il rinnovo della medicazione. In caso di copioso sanguinamento bisognerebbe apporre, in corrispondenza del sito d'inserzione, delle medicazioni emostatiche riassorbibili per fermare l'emorragia ed eseguire una medicazione con garza e cerotto o con un cerotto premedicato. Infine, l'utilizzo di un bendaggio permette di mantenere in asse la cannula con il letto vascolare e di riscaldare passivamente l'arto. In quest'ultimo caso si può ricorrere alla *teoria della serra*: la perdita di calore da parte della perspiratio del paziente e delle cannule ECMO è accumulata all'interno di una medicazione "a serra", così da ridurre la dispersione del calore, riscaldare le cannule e determinare la vasodilatazione del microcircolo (Cusmà Piccione e Alberio, 2019). Una complicanza che può insorgere durante l'inserimento delle cannule è la perforazione del vaso, determinando l'insorgenza di un ematoma retroperineale. Per suddetto motivo, l'infermiere è responsabile della valutazione della zona per identificare precocemente i segni di rigonfiamento retroperineale e della possibile insorgenza dell'ematoma.

Per quanto riguarda la gestione delle linee di infusione, l'infermiere deve prestare particolare attenzione all'ingresso di aria nel torrente ematico ed essere a conoscenza della farmacocinetica delle principali classi di farmaci che vengono utilizzati per la gestione dei pazienti sottoposti ad ECMO venovenoso. Le linee guida della *Society of Critical Care Medicine* per la gestione del dolore, il delirio e l'agitazione raccomandano la somministrazione degli oppioidi per via endovenosa. Tuttavia, sostanze come il Fentanyl subiscono un sequestro nella concentrazione plasmatica di circa il 97% da parte del circuito ECMO, richiedendo dei dosaggi molto più elevati rispetto alla norma. Medesima condizione si verifica con l'utilizzo della Ketamina. Al contrario, la Morfina ha meno probabilità di sequestro, fornisce un'analgia superiore e presenta un minor rischio di generare astinenza. Nonostante questi vantaggi, l'uso della morfina rimane problematico a causa dell'effetto del circuito ECMO sulla clearance del farmaco. È stato dimostrato come, tra i farmaci sedativi, le benzodiazepine non subiscono un sequestro da parte del circuito ECMO. Condizione differente è da ritrovarsi nell'utilizzo del Propofol: per la sua natura lipofila subisce un sequestro del 70% nei primi 30 minuti, per poi mantenere una concentrazione plasmatica dell'11% dopo cinque ore (Ren et al., 2023).

Uno dei principali vantaggi del supporto ECMO venovenoso è che i pazienti possono essere svezzati in modo sicuro dalla ventilazione meccanica, riducendo significativamente il rischio di sviluppare VILI. Anche in questo caso gli infermieri svolgono un ruolo in prima linea nella valutazione della risposta del paziente. Prima di passare allo svezzamento o “*weaning*”, bisognerebbe valutare se è possibile ridurre la PEEP a valori prossimi o inferiori ai 10 cmH<sub>2</sub>O, se è presente una discreta stabilità emodinamica e se il circuito ECMO supporta meno del 30% del totale della funzione polmonare. Una volta raggiunte queste condizioni sarà possibile iniziare lo svezzamento interrompendo lo *sweep gas* dell’ECMO senza modificare gli altri parametri, quali il flusso sanguigno e l’anticoagulazione. Ad oggi non ci sono delle indicazioni chiare sulla durata del test di svezzamento, solitamente viene eseguita una prova di 1-6 ore (Koons et al., 2020; Linee Guida ELSO).

Al fine di prevenire eventuali complicanze è necessario che l’infermiere valuti quotidianamente il sistema extracorporeo, così da verificare il corretto funzionamento di tutte le componenti del circuito ECMO. Secondo il “Manuale pratico dell’assistenza in extracorporeal membrane oxygenation”, l’infermiere dovrebbe eseguire ad ogni cambio turno un controllo completo del circuito, prestando particolare attenzione all’ossigenatore. Questo perché nella sezione pre-ossigenante si collocano frequentemente aggregati trombotici, i quali possono essere individuati aiutandosi con l’utilizzo di una fonte luminosa. Mentre, la presenza di trombi nella sezione post-ossigenante rappresenta una situazione di alta criticità per il rischio di eventi tromboembolici. Dall’osservazione iniziale si potrebbe riscontrare anche il fenomeno del “*chattering*”, determinato dal movimento oscillante delle cannule durante il periodo di supporto extracorporeo. Tale fenomeno può essere riscontrato tramite la palpazione o il controllo visivo ed è da identificarsi con una condizione di ipovolemia assoluta o relativa, malposizionamento della cannula, pneumotorace, tamponamento cardiaco o sindrome compartimentale addominale.

Le procedure infermieristiche da mettere in atto nei confronti dei pazienti con Covid-19 e sottoposti ad ECMO venovenoso sono sovrapponibili a quelle sopracitate. L’incannulamento dovrebbe avvenire in un luogo isolato dell’ospedale, i pazienti



dovrebbero essere collocati in un'area riservata dell'ospedale e tutto l'ECMO team dovrebbe indossare dei dispositivi di protezione individuale contro i droplet.

I pazienti affetti da Covid-19 e sottoposti a sedazione prolungata e ventilazione meccanica, in seguito alla risposta infiammatoria del sistema nervoso centrale e all'infiammazione virale, presentavano un alto rischio di delirio. Per questo gli infermieri valutano il delirium utilizzando il metodo di "valutazione della confusione" in terapia intensiva e controllano lo stato neurologico ogni quattro ore (Peiget al., 2021). L'ipercoagulabilità si è dimostrata una delle condizioni più frequenti in questa categoria di pazienti, per cui i parametri anticoagulanti devono essere mantenuti entro un limite superiore rispetto alla norma (Reis Filho et al., 2021). L'infusione di eparina è stata titolata sulla base del tempo di tromboplastina, a sua volta valutata ogni 4-6 ore. La somministrazione di emoderivati è stata utile per gestire l'emostasi. Le linee guida ELSO raccomandano di mantenere l'emoglobina al di sopra di 7 g/dl, una conta piastrinica superiore a  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  e il fibrinogeno al di sopra dei 100 mg/dl.

I pazienti con Covid-19 hanno mostrato danni cardiaci acuti, aritmie, miocarditi e disfunzioni cardiache. Dato che l'ECMO venovenoso non supporta la funzione cardiaca, gli infermieri sono stati invitati a monitorare eventuali cambiamenti elettrocardiografici, a monitorare i livelli sierici di troponina e a correggere le anomalie elettrolitiche. L'ipotensione determina una riduzione del flusso ematico a livello renale, determinando un aumento del rischio di sviluppare danno renale acuto. Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nel monitoraggio dei segni di peggioramento della funzionalità renale, valutando la creatinina, l'aumento dell'azoto ureico e la riduzione della produzione di urina.

Un adeguato supporto nutrizionale è fondamentale per tutti i pazienti critici, in particolar modo per coloro che risultano positivi al Covid-19. Studi hanno dimostrato che la nutrizione enterale precoce riduce la mortalità e il rischio di contrarre delle infezioni (Peig et al., 2021). Il supporto nutrizionale può iniziare in seguito al raggiungimento della stabilità emodinamica, che solitamente si instaura entro le prime 6-12 ore dall'impianto dell'ECMO. Si raccomanda la somministrazione della nutrizione enterale, la cui intolleranza viene identificata dalla presenza di volume gastrico residuo superiore a 500 ml, vomito e distensione addominale. In questi casi è consigliabile sostituire la nutrizione enterale con la parenterale totale.

Nel contesto del Covid-19, l'igiene del cavo orale acquisisce un ruolo ancora più rilevante: lo squilibrio del microbiota orale e l'immunosoppressione conseguente al Sars-CoV-2 espongono il paziente a sviluppare delle infezioni virali e fungine secondarie, come il virus dell'herpes simplex (HSV-1) (Reis Filho et al., 2021).

Durante la pandemia gli infermieri hanno erogato anche un'assistenza incentrata sulla famiglia, organizzando frequenti telefonate per informare i caregiver sulle condizioni del paziente, per discutere del piano di cura e fornire un supporto emotivo (Peig et al., 2021).

### **5. Limiti dello studio**

La revisione sistematica della letteratura condotta ha permesso di reperire un numero limitato di articoli, in quanto la maggior parte non erano pertinenti.

Tutti i dati raccolti sono descrittivi e il periodo di dieci anni può aver influenzato i risultati. A causa della piccola dimensione del campione analizzato la potenza statistica è molto bassa.

Infine, non sono stati presi in esame e confrontati gruppi di pazienti tratti con dispositivi differenti dall'ECMO venovenoso, per cui si deve presumere un *bias* di selezione significativo.

### **6. Conclusioni**

Tramite questo studio è stato possibile redigere una sintesi di quanto la ricerca scientifica ha prodotto negli ultimi dieci anni in relazione all'assistenza infermieristica da attuare nei confronti dei pazienti sottoposti all'ossigenazione extracorporea a membrana in configurazione venovenoso. In particolar modo, si è andati a definire le principali complicanze a cui i pazienti, affetti da ARDS e sottoposti ad ECMO venovenoso come ponte per il trapianto di polmone, possono andare incontro; in ultimo sono state identificate le migliori procedure infermieristiche da attuare nei loro confronti.

Sono stati analizzati studi che, come *outcome* primari, avevano: complicanze, qualità di vita, sopravvivenza a 28 giorni, esiti clinici e interventi infermieristici.

Dai dati emersi è apparso come, negli ultimi dieci anni, l'utilizzo dell'ECMO V-V sia notevolmente aumentato in tutto il mondo. Difatti, il registro Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), negli ultimi cinque anni, ha riportato circa 31000 casi di uso di ECMO venovenoso negli adulti. Questo dispositivo ha permesso di garantire un'adeguata

ossigenazione e di ridurre significativamente il rischio di sviluppare VILI. Da quanto suddetto, risulta che la pratica ECMO V-V sia sempre più sicura, routinaria e accompagnata dalla stesura di protocolli standardizzati; tuttavia, le complicanze generate da tale macchinario comportano ancora molti rischi in termini di sopravvivenza e ripresa delle funzioni vitali. Alcuni studi hanno riscontrato come, in seguito ad un supporto più o meno prolungato, il corpo umano non sempre sia in grado di conservare le sue funzioni, con conseguente sviluppo di scompenso renale, cardiaco e, nei casi più gravi, neurologico.

In tutto questo, il ruolo degli infermieri risulta fondamentale nel fornire cure di alta qualità nei confronti dei pazienti supportati dall'ECMO. Infatti, il loro ruolo appare essere vario, stimolante e associato ad un alto livello di formazione per valutare e riconoscere precocemente eventuali complicanze che potrebbero mettere in pericolo la vita dei pazienti. Per cui risulta di assoluta importanza la formazione continua sul campo, il che rappresenta un dovere etico e deontologico.

Il lavoro dell'equipe multidisciplinare è visto come un pilastro dell'assistenza, poiché permette a diversi professionisti sanitari di confrontarsi e identificare le strategie di cura più idonee per il paziente. Non bisognerebbe solamente curare il paziente, ma prendersi anche cura di lui. Il team ECMO non dovrebbe mettere solamente in gioco le proprie competenze professionali e la preparazione tecnica, ma ci dovrebbe essere anche un coinvolgimento emotivo. Solamente in questo modo si riuscirà a rendere la cura "umana". Quindi, appare fuori dubbio come l'assistenza infermieristica nei confronti dei pazienti affetti da ARDS e sottoposti ad ECMO venovenoso come ponte per il trapianto di polmone abbia degli esiti positivi. Tuttavia, è necessario promuovere una maggiore formazione e garantire la presenza di un team multidisciplinare dedicato al paziente in ECMO in ogni struttura ospedaliera avente unità operative intensive di secondo livello. È auspicabile che la letteratura produca ulteriori studi, così da definire con maggiore chiarezza e precisione quali sono le tecniche e le procedure che un infermiere deve mettere in atto per garantire un'assistenza di alta qualità.

## CAPITOLO QUINTO

### CONCLUSIONI

Ogni anno, nel mondo, vengono effettuati circa 4500 trapianti di polmone, andando a rappresentare una tecnica trapiantologica sempre più utilizzata. Le principali patologie che richiedono l'esecuzione di tale pratica sono la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e la fibrosi cistica.

In seguito all'avvento del virus SARS-CoV-2, i casi di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) sono aumentati notevolmente, determinando un incremento sostanziale dell'utilizzo dell'ECMO. Questo dispositivo di supporto meccanico ha permesso di supportare le attività polmonari del paziente e, in alcuni casi, ha svolto una funzione di ponte verso il trapianto di polmone.

Inoltre, le domande per ricevere il trapianto di polmone sono in continuo aumento e, dovendo considerare il numero limitato di donatori, l'utilizzo dell'ECMO ha anche permesso di mantenere in vita pazienti in attesa di trapianto. L'*extracorporeal membrane oxygenation* rappresenta una delle forme più aggressive di supporto vitale disponibile, il quale garantisce gli scambi gassosi all'esterno dell'organismo. La sua gestione richiede la collaborazione tra professionisti sanitari con formazione specifica: in particolar modo, la figura infermieristica ricopre un ruolo di fondamentale importanza nella gestione dei pazienti sottoposti ad ECMO venovenoso come ponte verso il trapianto di polmone. Dallo studio condotto è emerso come uno dei momenti più delicati dell'assistenza è rappresentato dalla cura e medicazione delle cannule, in quanto l'anticoagulazione sistemica espone il paziente ad un alto rischio di sanguinamento e, quest'ultimo, può essere ridotto solamente attraverso una titolazione corretta della terapia anticoagulante. Mentre, una deconnessione accidentale, un danno a livello delle componenti del sistema a pressione subatmosferica (cannula e linea di drenaggio) e la presenza di una fistola bronco-venosa possono causare l'ingresso di aria nel circuito extracorporeo, con conseguente sviluppo di embolia gassosa. Questa, se non rilevata precocemente può generare infarti polmonari, cerebrali e periferici. Per cui, l'infermiere ha anche il compito di controllare se all'interno del circuito, in particolar modo dopo la camera ossigenante, sono presenti delle bolle d'aria. In caso positivo bisognerà clampare la cannula di ritorno distalmente, così da ridurre la probabilità che le bolle entrino nel circolo ematico,

posizionare il paziente in Trendelenburg e correggere il fattore scatenante. Qualora sia presente una modesta quantità di aria collocata nelle vicinanze di una porta d'accesso sicura, soprattutto se nella porzione superiore dell'ossigenatore, si potrà tentare di rimuoverla per aspirazione connettendo una siringa luer-lock di grande calibro al circuito. Da un punto di vista etico, l'esecuzione del trapianto di polmone e l'utilizzo del supporto ECMO hanno sollevato numerosi quesiti.

La pratica trapiantologica affonda le proprie origini agli albori della medicina, in quando l'uomo sognò e tentò per secoli di trapiantare ed innestare piante e parti del proprio corpo. Ciò lo si può dedurre dai miti che narrano delle sirene e dei centauri, i quali non erano altro che prodotti artificiali ottenuti dal mescolamento tra parti animali e umane. Il primo trapianto risale al III secolo a.C., quando Cosma e Damiano, oggi considerati i santi protettori dei medici e dei chirurghi, trapiantarono la gamba di un moro deceduto ad un sacrestano bianco.

L'individuo trapiantato sperimenta una idea di violazione che si ripercuote notevolmente sulla sua salute mentale. Questo implica l'avvio di un processo di integrazione dell'organo con la rappresentazione che il soggetto ha del proprio corpo, con conseguente riorganizzazione della propria identità. Alcuni pazienti trapiantati sperimentano un "vissuto di intrusione", in quanto non si riconoscono più in sé stessi, si sentono divisi in due, come se una parte aliena si fosse aggiunta alla propria identità. La spiegazione a quanto detto si può ricondurre a concetti filosofici, quali, ad esempio, il pensiero aristotelico: "negli organi che vengono trapiantati, e in particolar modo nel cuore, non si mantengono solamente le loro funzioni fisiologiche, ma si conserva anche il ricordo dei sentimenti sperimentati nel corso della vita del donatore".

Il donatore, se ritenuto idoneo sia da un punto di vista clinico che psicologico, offrendo un organo alla comunità di cui è parte, lascia un segno di sé. Teoricamente questo rappresenta uno dei pochi metodi che si ha in medicina, forse il più tangibile, per praticare "l'immortalità", o almeno per garantire la sopravvivenza di una propria struttura organica, senza però trasferire il proprio *io*. Il donatore, scegliendo di donare un proprio organo, sa che non sta facendo altro che restituire qualcosa alla comunità cui appartiene e che per questo si ricorderà di lui. Inoltre, non ha bisogno di conoscere il ricevente, in quanto è già appagato dall'idea che la comunità si ricorderà del suo gesto. Tuttavia, i trapianti non hanno modificato la natura propria ed esclusiva dell'uomo, il quale rimane pur sempre

animale cosciente di dover morire. Pertanto, il trapianto di una parte di sé che non trasmette nell'altro la propria coscienza non fa altro che allontanare il momento della morte fisica del pezzo di sé, la quale arriverà solo più tardi nell'altro corpo.

D'altra parte, il ricevente, non è obbligato a restituire il dono. Qualora si dovesse sentire in debito verso il donatore, il poter scegliere di divenire lui stesso un potenziale donatore, potrebbe contribuire a rendere circolare il processo della donazione. In questo modo la logica del dono assume una connotazione circolare, in quanto il dono viene ricambiato ed indirizzato non verso colui da cui si è ricevuto ma verso l'altro in generale, verso coloro che fanno parte della sua stessa comunità. Per cui, tale debito ha in sé una connotazione positiva: da un lato, la donazione di organi coinvolge contemporaneamente donatori e riceventi, dove il donatore ha qualcosa in meno e il ricevente qualcosa in più; dall'altro lato, è proprio il sentimento di debito che così sorge che permette a sua volta di creare nuovi legami.

Il dottor. Kenneth Prager, definisce l'ECMO non tanto una "macchina della morte", ma resta comunque una macchina che "tortura" il corpo per mantenerlo in vita. È vero che tale dispositivo permette di creare un ponte in maniera tale da salvare la vita del paziente, tuttavia, quando questo è troppo malato, diventa solamente un costosissimo limbo, che lo lascia sveglio e cosciente in alcuni casi di trapianto di polmone, con nessuna possibilità di sopravvivenza. L'utilizzo dell'ECMO permette ai medici e ai familiari di scegliere il momento preciso per determinare la morte del paziente, ma non per questo si tratta di uno strumento meno atroce. Ciò dimostra che non esiste una macchina dei miracoli e che è crudele e doloroso addossare alla famiglia la responsabilità di compiere una scelta che in realtà non esiste. Serve a poco rimandare la morte quando il cuore e i polmoni del paziente non riescono a svolgere le proprie funzioni fisiologiche senza il supporto del dispositivo meccanico.

Pertanto, l'utilizzo dell'*extracorporeal membrane oxygenation* e l'esecuzione del trapianto di polmone possono rappresentare la salvezza e persino la rinascita del paziente. In conclusione, si può affermare come la figura infermieristica, in virtù del suo alto livello di formazione base e post base, rappresenti un pilastro dell'assistenza al paziente sottoposto ad ECMO venovenoso come ponte verso il trapianto di polmone. L'infermiere risponde alle azioni del *Care, Core, Cure*: per cui soddisfa i bisogni primari del paziente sottoposto ad ECMO; lo stimola, se sveglio e cosciente, alla riflessione e al cambiamento

delle proprie azioni; e collabora con altre figure professionali, in particolar modo con il medico anestesista. D'altronde, come afferma Virginia Henderson, "l'infermiera è temporaneamente la coscienza di chi si trova in stato di incoscienza, l'amore per la vita del suicida, la gamba di chi ha subito l'amputazione, gli occhi del cieco, il mezzo di locomozione del neonato, la consulente, la confidente e la portavoce dei più deboli".

Tuttavia, sarebbe auspicabile che la letteratura produca maggiori studi per definire le migliori procedure infermieristiche da attuare nei confronti dei pazienti sottoposti ad ECMO come ponte verso il trapianto di polmone, e che gli infermieri siano maggiormente formati in quest'ambito, in maniera tale da garantire l'erogazione di cure di alto livello.

## *ALLEGATI*

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Sara K Kearns, Omar O Hernandez	<i>"Awake" Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Lung Transplant</i>	2016	<i>American Association of Critical Care Nurses</i>	<i>Narrative review</i>	Eseguire una revisione della letteratura in maniera tale da definire le indicazioni e le complicanze dell'esecuzione dell'ECMO da sveglia, le strategie di incannulamento e le considerazioni infermieristiche per questa popolazione di pazienti.	È stata eseguita una revisione della letteratura consultando i principali database, per poi includere nello studio 14 articoli pubblicati tra il 2008 e il 2015.	Dall'analisi dei 14 studi è emerso come la sopravvivenza dei pazienti in attesa di un trapianto di polmone e sottoposti ad ECMO è paragonabile a quella dei pazienti senza supporto e, in alcuni casi, è migliore di quelli supportati dalla sola ventilazione meccanica. In questi casi la fisioterapia ricopre un ruolo fondamentale, i pazienti vengono incoraggiati a deambulare e le sessioni vengono portate a due volte al giorno. Studi più recenti hanno dimostrato come una strategia ECMO da svegli sia fattibile ed efficace per collegare i pazienti al trapianto di polmone.

Tavola 1. Revisione narrativa della letteratura, 2016



<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Filippo Binda, Alessandro Lazzarini, Roberto Accardi	<i>Bleeding complications during nursing interventions in adult patient undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a literature review.</i>	2021	<i>Aniarti</i>	<i>Narrative review</i>	Eseguire una revisione della letteratura per individuare le sedi anatomiche maggiormente a rischio di sanguinamento durante gli interventi assistenziali nel paziente sottoposto ad ECMO. In particolare, si vuole indagare quali siano gli interventi assistenziali preventivi e di monitoraggio da pianificare per ridurre il rischio di complicanze emorragiche.	È stata effettuata una revisione della letteratura consultando le principali banche biomediche, limitando la ricerca al periodo 2011-2021. Per completare la ricerca sono state esaminate le Linee Guida ELSO. Sono stati esclusi tutti gli articoli non pubblicati in lingua inglese o italiana e gli studi non pertinenti con il quesito di ricerca.	Dalla ricerca sono stati ottenuti 2420 articoli, di cui solamente 10 sono stati inclusi nella revisione. Il sanguinamento può riguardare l'apparato digerente, il tratto urovescicale, le vie aeree, la cute e le mucose. Per questi motivi, bisognerebbe sempre utilizzare una procedura con guida ecografica per inserire dei cateteri vascolari e utilizzare dei sistemi <i>sutureless</i> per il loro fissaggio. Il rischio di dislocazione può essere prevenuto eseguendo la mobilizzazione con l'ausilio dei sollevatori. L'inserimento del sondino naso-gastrico dovrebbe avvenire senza traumatismi.

Tavola 2. Revisione narrativa della letteratura, 2021.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Charles-Edouard Luyt, Nicolas Bréchet, Pierre Demondion, Tamara Jovanovic, Guillaume Hékimian, Guillaume Lebreton, Ania Nieszkowska, Matthieu Schmidt, Jean-Louis Trouillet, Pascal Leprince, Jean Chastre, Alain Combes	<i>Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation</i>	2016	<i>Intensive Care Medicine</i>	<i>Observational study</i>	Eseguire uno studio osservazionale retrospettivo sulle informazioni raccolte prospetticamente da una serie di pazienti con VV ECMO per descrivere la frequenza, la morbilità, mortalità e i fattori di rischio del danno cerebrale.	Sono stati presi in considerazione tutti i pazienti ricoverati presso la terapia intensiva di Parigi dal 2006 al 2012 che hanno ricevuto supporto VV ECMO. Le informazioni riguardanti la storia medica, i parametri clinici e biologici al momento del ricovero in terapia intensiva e durante la degenza sono state raccolte in modo prospettico. I pazienti sono stati sottoposti ad emogasanalisi nelle due ore precedenti e successive all'inizio dell'ECMO. Tutti i candidati avevano il medesimo protocollo anticoagulante e la dimensione delle pupille e la loro reattività alla luce sono state valutate ogni quattro ore.	Sono stati inclusi nello studio 135 pazienti, di cui 23 deceduti prima di poter eseguire l'esame neurologico. 18 pazienti hanno avuto una complicanza cerebrale: tre morti cerebrali senza imaging, 10 emorragie intracraniche, tre ictus ischemici e due microemorragie diffuse. Tali complicanze si sono riscontrate maggiormente in pazienti affetti da insufficienza renale al momento del ricovero in ICU e negli anziani. Dal seguente studio è emerso come brusche variazioni della CO <sub>2</sub> , coinvolta nella regolazione del flusso sanguigno cerebrale, potrebbero aver indotto improvvisi cambiamenti del flusso sanguigno cerebrale con conseguente accelerazione del danno cerebrale.

Tavola 3. Studio osservazionale, 2016.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Laurent Papazian, Matthieu Schmidt, David Hajage, Alain Combes, Matthieu Petit, Guillaume Lebreton, Jonathan Rillinger, Marco Giani, Camille Le Breton, Thibault Duburcq, Mathieu Jozwiak, Tobias Wengenmayer, Damien Roux, Rachael Parke, Anderson Loundou, Christophe Guervilly, Laurent Boyer	<i>Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis</i>	2022	<i>Intensive Care Medicine</i>	<i>Systematic review and Meta-analysis</i>	Eseguire una revisione sistematica e una metanalisi esaminando l'effetto della posizione prona (PP) nei pazienti affetti da ARDS e sottoposti a VV ECMO. L'obiettivo principale è confrontare la sopravvivenza a 28 giorni nei pazienti con VV ECMO con PP rispetto ai pazienti con VV ECMO senza PP.	Nell'aprile 2021 è stata eseguita una ricerca elettronica tramite i principali database. Sono state recuperate 377 citazioni, 34 delle quali analizzate in full-text. Da queste sono stati estrapolati 13 studi, tutti pubblicati a partire dal 2018, con una popolazione combinata di 1836 pazienti: uno studio controllato randomizzato e 12 studi osservazionali. Non sono stati inclusi studi che analizzavano pazienti che ricevevano PP prima del periodo ECMO ma non durante l'ECMO e studi che includevano pazienti sottoposti a PP ma che non ricevevano l'ECMO.	L'ECMO è stato avviato a una mediana di 1-7 giorni dopo l'inizio della ventilazione meccanica, mentre la PP è stata intrapresa dopo alcuni giorni di ECMO. La durata della PP è stata superiore alle 12 ore e sono state eseguite una media/mediana di due o tre sessioni di pronazione. La PP è stata associata ad un significativo miglioramento della sopravvivenza a 28 giorni; mentre, i risultati sono simili se si valuta la sopravvivenza a 60 e 90 giorni. Tuttavia, la durata della ventilazione meccanica è aumentata quando la PP è stata applicata ai pazienti in ECMO, mentre il numero di giorni senza ventilazione al giorno 28 è diminuito.

Tavola 4. Revisione sistematica della letteratura e metanalisi, 2014.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Rachel E Culbreth, Lynda T Goodfellow	<i>Complications of Prone Positioning During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: A Systematic Review</i>	2016	<i>Respiratory Care</i>	<i>Systematic review</i>	Eseguire una revisione sistematica della letteratura così da poter descrivere le complicanze documentate e potenziali derivanti dall'utilizzo della posizione prona e dell'ECMO nella popolazione adulta.	È stata eseguita una ricerca elettronica sui principali database nel periodo che va da gennaio 1960 a settembre 2014. Gli studi sono stati inclusi se esaminavano contemporaneamente l'ECMO e la posizione prona, mentre sono stati esclusi se il soggetto era in trattamento per un'altro processo patologico che non includeva l'insufficienza respiratoria. Successivamente è stata calcolata la sopravvivenza.	Dalla ricerca sono emersi 85 studi, di cui solamente sette hanno soddisfatto i criteri di inclusione: tre studi di coorte retrospettivi, uno studio di coorte prospettico e tre serie di casi, per un totale di 49 soggetti. Le principali complicanze sono: dislocazione delle cannule, complicazioni del catetere venoso centrale e arterioso, dislocazione o ostruzione del tubo endotracheale, instabilità emodinamica e edema facciale reversibile. Tuttavia, quanto suddetto si è manifestato solamente in una piccola parte dei pazienti. L'assunzione della posizione prona determina un aumento del rapporto PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> .

Tavola 5. Revisione sistematica della letteratura, 2016.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Han Chen, Rong-Guo Yu, Ning-Ning Yin, Jian-Xin Zhou	<i>Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review</i>	2014	<i>Society of Critical Care Medicine</i>	<i>Systematic review</i>	Valutare la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza della combinazione e di ECMO e terapia sostitutiva renale (CRRT) per illustrare le indicazioni e la metodologia di fornire CRRT durante la procedura con l'ECMO.	È stata condotta una revisione sistematica dei rapporti pubblicati da uno studio controllato randomizzato (RCT) e di un altro studio comparativo condotti in pazienti sottoposti ad ECMO più CRRT, emodialisi veno-venosa e artero-venosa continua, emodiafiltrazione veno-venosa e veno-arteriosa continua, emofiltrazione artero-venosa continua e ultrafiltrazione continua lenta. La ricerca è stata eseguita da due ricercatori ed è stata completata il 20 dicembre 2013, senza restrizioni di stato di pubblicazione, data e lingua.	Sono stati inclusi 19 studi: sette studi di coorte, sei studi caso controllo, uno studio storicamente controllato e cinque studi sugli aspetti tecnici. 13 studi hanno riportato una mortalità intraospedaliera, con un aumento statisticamente significativo del rischio di mortalità nei pazienti portatori di ECMO+CRRT rispetto ai pazienti portatori di ECMO. Quattro studi hanno riportato il recupero della funzionalità renale prima delle dimissioni dall'ospedale. Tre studi hanno mostrato, in tutti i sopravvissuti prima della dimissione dall'ospedale, il recupero totale o nessuna necessità di ulteriori CRRT. Otto studi hanno confrontato la durata dell'ECMO tra i gruppi ECMO e ECMO+CRRT, ed è stata riscontrata una durata dell'ECMO inferiore nel gruppo ECMO+CRRT.

							Lo studio ha dimostrato come l'utilizzo dell'ECMO+CRR T possa migliorare l'equilibrio dei fluidi e ridurre i disturbi elettrolitici.
--	--	--	--	--	--	--	--

Tavola 6. Revisione sistematica della letteratura, 2014.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Sara Redaelli, Alberto Zanella, Manuela Milan, Stefano Isgrò, Alberto Lucchini, Antonio Pesenti, Nicolò Patroniti	<i>Daily nursing care on patients undergoing venous-venous extracorporeal membrane oxygenation: a challenging procedure!</i>	2016	<i>Journal of Artificial Organs</i>	<i>Observational study</i>	Valutare la fattibilità e la sicurezza dell'assistenza quotidiana su pazienti sottoposti a ossigenazione extracorporea veno-venosa a membrana (VV ECMO) per grave insufficienza respiratoria	Lo studio osservazionale prospettico è stato condotto tra novembre 2009 e gennaio 2010 nella terapia intensiva generale dell'Ospedale San Gerardo di Monza, in Italia. Sono stati osservati cinque pazienti sottoposti a VV ECMO per diversi giorni durante l'assistenza infermieristica, per un totale di 25 procedure infermieristiche giornaliere	Sono stati identificati un minimo di due eventi avversi per singola procedura infermieristica. La procedura con il più alto tasso di eventi avversi è stata identificata nell'elevazione del paziente con barella a cucchiaio, con conseguente desaturazione arteriosa, riduzione del flusso sanguigno in ECMO (BF) e riduzione della saturazione venosa mista (SvO2). Gli eventi ipertensivi sono stati associati maggiormente al bagno a letto con spugna. Mentre, l'aumento della ventilazione minuto è stato registrato sia nel sollevamento con barella a cucchiaio che nel bagno con spugna.

Tavola 7. Studio osservazionale, 2016.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Alberto Lucchini, Stefano Bambi, Christian de Felippis, Alessandro Galazzi, Grazia Addis, Roberto Rona, Giacomo Grasselli, Antonio Pesenti, Roberto Fumagalli, Giuseppe Foti	<i>Oral Care Protocols With Specialty Training Lead to Safe Oral Care Practices and Reduce Iatrogenic Bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients</i>	2018	<i>Dimensions of Critical Care Nursing</i>	<i>Observational Study</i>	Indagare il potenziale sanguinamento iatrogeno correlato alle procedure di igiene orale nei pazienti adulti supportati da VV ECMO	Lo studio osservazionale ha valutato retrospettivamente tutti i pazienti supportati da VV ECMO ricoverati nella terapia intensiva generale dell'Ospedale San Gerardo di Monza tra gennaio 2014 e dicembre 2014. Successivamente i pazienti andati incontro a sanguinamento iatrogeno, correlato alle procedure di igiene orale, sono stati suddivisi in due sottogruppi in base alla presenza del tubo ET o alla cannula tracheostomica	Sono stati arruolati un totale di 14 pazienti, di cui 8 di sesso maschile. L'età medi era di 42,5 anni. Il sanguinamento orale è stato registrato in sette pazienti: due ventilati tramite tubo ET, mentre i restanti cinque ventilati attraverso cannula tracheostomica percutanea. Sono state eseguite 1320 procedure di igiene orale, di cui 61 hanno generato sanguinamento iatrogeno. In 35 giorni si è verificato almeno un sanguinamento. Nel sottogruppo ET i giorni e gli episodi di sanguinamento sono stati rispettivamente sei e nove; mentre, nel sottogruppo cannula tracheostomica individuiamo 27 giorni e 48 episodi di sanguinamento

Tavola 8. Studio osservazionale, 2018.



<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Darryl Abrams, Jeffrey Javidfar, Erica Farrand, Linda B Mongero, Cara L Agerstrand, Patrick Ryan, David Zimmel, Keri Galuskin, Theresa M Morrone, Paul Boerem, Matthew Bacchetta, Daniel Brodie	<i>Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study</i>	2014	<i>Society of critical care Medicine</i>	<i>Retrospective cohort study</i>	Descrivere l'esperienza dell'Unità di terapia intensiva medica (MICU), presso il New York-Presbyterian Hospital/ Columbia University College of Physicians and Surgeons, con un approccio multidisciplinare alla terapia fisica precoce, compresa la deambulazione, in pazienti che richiedono ECMO.	Analisi retrospettiva su 100 pazienti consecutivi sottoposti ad ECMO per insufficienza respiratoria o cardiaca refrattaria presso la MICU. Lo studio è stato condotto a partire dall'aprile 2009, periodo dopo il quale è iniziato il programma di mobilizzazione e ECMO. I pazienti sono stati gestiti da un team multidisciplinare che aderisce alle linee guida di gestione standardizzate per anticoagulanti, ventilazione, sedazione e terapie fisiche specifiche. Tutti i portatori di ECMO sono stati valutati quotidianamente dal lunedì al sabato per definire la loro idoneità all'attività fisica e occupazionale.	Tra i 100 pazienti consecutivi sottoposti ad ECMO presso la MICU 35 hanno partecipato alla terapia fisica attiva mentre ricevevano il supporto dell'ECMO. Due terzi dei partecipanti alla terapia fisica sono stati liberati dalla ventilazione meccanica invasiva durante il trattamento ECMO. Tre pazienti sono stati svezzati senza il supporto dell'ossigeno, 17 pazienti sono stati supportati attraverso la cannula nasale ad alto flusso. Dalla prima all'ultima sessione di terapia fisica tre pazienti hanno avuto una diminuzione complessiva della quantità di supporto ventilatorio, tre hanno richiesto più supporto e i restanti 29 non hanno avuto nessun cambiamento nella quantità di supporto necessario. In seguito all'attività fisica 18 pazienti (51%) hanno deambulato.

Tavola 9. Studio osservazionale retrospettivo, 2014.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Manuela Bonizzoli, Chiara Lazzeri, Andrea Drago, Laura Tadini, Boninsegni, Martina Donati, Simona Di Valvasone, Antonio Pesenti, Adriano Peris	<i>Effects of a physiotherapeutic program in patients on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: an 8-year single-center experience</i>	2019	<i>Minerva Medica</i>	<i>Observational study</i>	Valutare e testare l'ipotesi che la fisioterapia precoce (prima sessione entro la prima settimana dall'inizio dell'ECMO) potesse influenzare la mortalità in terapia intensiva in 101 pazienti con ARDS refrattaria in supporto VV ECMO, ricoverati presso il Centro di riferimento ECMO di Firenze dal 2009 al 2016.	Nello studio osservazionale sono stati arruolati 101 pazienti consecutivi affetti da ARDS refrattaria in supporto ECMO veno-venoso e sottoposti a fisioterapia, dal 1° ottobre 2009 al 31 dicembre 2016. I dati sono stati registrati in modo prospettico nel registro clinico e valutati retrospettivamente. Tutti i pazienti, o i loro caregiver, hanno firmato un consenso informato scritto per l'utilizzo e l'archiviazione dei loro dati clinici. Prima dell'inizio dell'ECMO sono stati raccolti i dati clinici basali e sono stati calcolati il punteggio di valutazione sequenziale dell'insufficienza d'organo, SOFA, e il punteggio semplificato di fisiologia acuta, SAPS II	Dei 101 pazienti 26 sono deceduti durante la degenza in terapia intensiva. La fisioterapia precoce è stata avviata più frequentemente nei pazienti con BMI inferiore, punteggio SAPS II più elevato, con fibrosi cistica ed è stata associata ad una minore durata del supporto ECMO, della ventilazione meccanica e della durata del soggiorno. Il tipo di cannula non ha influenzato la fisioterapia precoce. Alla prima seduta di fisioterapia il 65,3% dei pazienti è stata in grado di svolgere attività fisica a letto; mentre, alla dimissione il 37,7% dei pazienti è riuscita a partecipare attivamente alla fisioterapia. Lo studio ha mostrato come la fisioterapia è fattibile e sicura e come la fisioterapia precoce è associata a una minore durata del supporto ECMO e alla degenza in unità di terapia intensiva.

Tavola 10. Studio osservazionale. 2019.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Muna A Alshammari, Chitra Vellolikalam, Sadeq Alfeeli	<i>Nurses' perception of their role in extracorporeal membrane oxygenation care: A qualitative assessment</i>	2022	<i>Nursing in critical care</i>	<i>Cross-sectional study</i>	Indagare le percezioni degli infermieri sul loro ruolo nell'assistenza al paziente in ECMO ed identificare le aree che necessitano di ulteriori studi, così da poter adottare misure appropriate che miglioreranno la qualità della gestione del paziente in ECMO.	È stato utilizzato un approccio qualitativo descrittivo attraverso interviste semi-strutturate e registrate su nastro. Sono stati arruolati 19 infermieri della terapia intensiva per adulti in un ospedale in Kuwait. Ciascun partecipante è stato intervistato una sola volta e tutte le interviste sono state condotte in lingua inglese, per una durata di 30-60 minuti l'una. Le interviste sono state audioregistrate e trascritte testualmente lo stesso giorno. A cause delle risorse limitate non è stato possibile restituire le trascrizioni ai partecipanti per la convalida.	Lo studio è stato approvato presso il Comitato Etico (MoH) del Kuwait. Il ruolo degli infermieri è risultato essere vario e stimolante. Gli infermieri hanno riferito di essere impegnati in molteplici responsabilità e di collaborare con diversi operatori sanitari in team. In seguito a questa stretta collaborazione è emersa una comunicazione non appropriata tra operatori. Da questo studio si è evidenziato come il ruolo degli infermieri sia fondamentale nella gestione del paziente in ECMO, in quanto si occupano dell'interazione paziente-circuito e di tutte le esigenze cliniche.

Tavola 11. Studio descrittivo qualitativo, 2020.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Andrea Driscoll, Maria J Grant, Diane Carroll, Sally Dalton, Christi Deaton, Ian Jones, Daniela Lehwaldt, Gabrielle McKee, Theresa Munyombwe, Felicity Astin	<i>The effect of nurse-to-patient ratios on nurse-sensitive patient outcomes in acute specialist units: a systematic review and meta-analysis</i>	2018	<i>European Journal of Cardiovascular Nursing</i>	<i>Systematic review and Meta-analysis</i>	Eseguire una revisione sistematica e una Metanalisi degli studi pubblicati tra il 2006 e il 2017 che esaminino l'associazione tra i livelli del personale infermieristico e gli esiti dei rapporti tra pazienti e infermieri nelle unità specialistiche per acuti.	È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura e Metanalisi tramite il sistema del Prisma di articoli in inglese pubblicati tra gennaio 2006 e febbraio 2017. È stata utilizzata una combinazione di parole chiave: i termini di ricerca includevano 18 termini relativi alle impostazioni, 17 termini relativi all'assistenza infermieristica e 78 esiti sensibili all'infermiere. Tutti gli studi erano trasversali ad eccezione di uno studio di prevalenza.	Sono stati esaminati 3429 record utilizzando titolo ed abstract, per poi includere solamente 35 studi nell'analisi finale: 11 studi hanno incluso i pazienti in tutto l'ospedale, 19 studi hanno limitato la loro coorte solo alle unità di terapia intensiva e cinque studi alle unità cardiache specializzate, Dallo studio in questione è emerso un aumento del personale infermieristico è associato ad una riduzione del rischio di mortalità ospedaliera. Per ogni paziente aggiuntivo c'era il 22% in meno di probabilità di sperimentare "cure eccellenti o di buona qualità" e il 35% in più di probabilità di sperimentare una durata della degenza più lunga.

Tavola 12. Revisione sistematica della letteratura e metanalisi, 2018.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Brittany Koons, Jennifer Siebert	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Lung Transplant: Considerations for Critical Care Nursing Practice</i>	2020	<i>Critical Care Nurse</i>	<i>Narrative review</i>	Eseguire una revisione della letteratura per fornire agli infermieri di terapia intensiva le conoscenze di base ed essenziali per fornire un'assistenza di qualità ai pazienti che richiedono l'utilizzo dell'ECMO come ponte per il trapianto di polmone,	Descrivere ed analizzare tramite la consultazione della letteratura quali sono le procedure più corrette da mettere in atto nei confronti dei pazienti sottoposti ad ECMO come ponte per il trapianto di polmone	Gli infermieri sono in prima linea nell'erogare assistenza di qualità. L'infermiere dovrebbe controllare lo stato neurologico ogni quattro ore. In caso di utilizzo della ventilazione meccanica, l'ELSO raccomanda frequenze respiratorie basse con tempo inspiratorio lungo, bassa pressione inspiratoria di plateau (sotto 25 cmH <sub>2</sub> O) e bassa FiO <sub>2</sub> . Inoltre, bisognerebbe controllare il livello della CO <sub>2</sub> tramite la funzione dello sweep. Per garantire un'adeguata perfusione delle estremità periferiche bisognerebbe controllare ogni ora la presenza dei polsi periferici. Infine, gli infermieri sono responsabili della prevenzione dello sviluppo delle lesioni da pressione.

Tavola 13. Revisione narrativa della letteratura, 2020.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Alex Botsch, Elizabeth Protain, Amanda R. Smith, Ryan Szilagyi	<i>Nursing implication in the ECMO Patient</i>	2019	<i>Edited Volume: Advances in Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>	<i>Narrative review</i>	Mettere in evidenza l'importanza dell'assistenza infermieristica specializzata nel paziente sottoposto ad ECMO e discutere delle implicazioni infermieristiche nella cura del paziente in ECMO, nella prevenzione delle complicanze associate al macchinario e sull'importanza dell'approccio olistico.	Descrivere ed analizzare tramite la consultazione della letteratura quali sono le complicanze degli interventi infermieristici applicati nei confronti del paziente sottoposto ad ECMO e la relativa importanza dell'assistenza.	Per l'alto grado di complessità il rapporto infermiere-paziente deve essere 1:1. I compiti dell'infermiere sono: gestione del sito della cannula, monitoraggio degli arti con specifico esercizio terapeutico, ispezione e cura di tutte le linee invasive, cura della pelle e mobilitazione del paziente ogni due ore. Le complicanze renali (80%) richiedono il monitoraggio della diuresi oraria e l'esecuzione del bilancio idrico; le complicanze ematologiche richiedono l'esecuzione di trasfusioni, prelievi e terapia anticoagulante; le complicanze neurologiche richiedono la valutazione delle pupille; le complicanze correlate allo stato mentale richiedono la riduzione dell'ansia.

Tavola 14. Revisione narrativa della letteratura, 2019.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Xingshu Ren, Yuhang Ai, Lina Zhang, Chunguang Zhao, Li Li, Xinhua Ma	<i>Sedation and analgesia requirements during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome patients</i>	2023	<i>Sage Journals</i>	<i>Retrospective, single-center study</i>	Eseguire uno studio retrospettivo per descrivere la gestione della sedazione, dell'analgesia ed identificare i fattori associati all'aumento della domanda dei farmaci.	È stato eseguito uno retrospettivo monocentrico su 42 pazienti adulti consecutivi con ARDS che hanno ricevuto VV-ECMO per almeno 24 ore da gennaio 2018 a dicembre 2020 in un'unità di terapia intensiva. Le cartelle cliniche elettroniche sono state riviste retrospettivamente per raccogliere dati.	L'inserimento di un circuito ECMO può generare profonde risposte infiammatorie, le quali si sommano alle alterazioni della fisiologia e della funzione dell'organo. Queste complicazioni sono aggravate dalla distorsione dei profili farmacocinetici dei farmaci utilizzati per la sedazione e l'analgesia. Midazolam, Sufentanil e Remifentanil erano i principali sedativi e analgesici utilizzati; tuttavia, data la loro natura lipofila, venivano ampiamente sequestrati dal circuito ECMO. Medesima conseguenza la si ha nell'utilizzare il Fentanil. Mentre, la morfina, data la sua natura idrofila, ha meno probabilità di essere sequestrata dal circuito.

Tavola 15. Studio osservazionale retrospettivo, 2023.

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Nestor Neil A. Peig, Erica Djen, Marielle Garalza, Caroline Given, Jasmine Henderson, Tara O'Connor, Catherine Puno Serrano, Adrianna Veatch, Michelle Rodriguez, Katrine Murray, Pamela S. Miller, Taline Marcarian	<i>Nursing Management of a Patient With COVID-19 Receiving ECMO: A Case Report</i>	2021	<i>Critical Care Nurse</i>	<i>Case report</i>	Descrivere in maniera retrospettiva la prima esperienza di cura di un paziente con Covid-19 sottoposto ad ECMO venovenoso.	Descrivere le procedure infermieristiche tramite un case report retrospettivo. Lo studio è stato condotto su un uomo di 46 anni positivo a Covid-19, intubato per ARDS e poi sottoposto ad ECMO venovenoso	I pazienti richiedono analgesia, sedazione e paralisi. Gli infermieri devono controllare il delirium e valutare lo stato neurologico ogni quattro ore. In questi casi occorrono delle strategie di ventilazione polmonare protettiva, mirando ad una pressione di plateau inferiore a 30 cmH <sub>2</sub> O, volume corrente basso, 4-10 atti respiratori al minuto e PEEP compresa tra 10 e 15 cmH <sub>2</sub> O. Gli infermieri devono valutare frequentemente l'elettrocardiogramma, il livello sierico della troponina e correggere le anomalie elettrolitiche. L'ipercoagulabilità è un evento molto frequente nei pazienti affetti da Covid-19, la somministrazione di emoderivati deve avvenire solamente se il livello emoglobina scende sotto i 7 g/dl. Gli operatori sanitari devono assistere i pazienti utilizzando i dispositivi di protezione individuale per i droplet.

Tabella 16. Studio descrittivo, 2021.



<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Anno</b>	<b>Rivista</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Risultati</b>
Valdir Assis dos Reis Filho, Karina Aparecida Antonelli Novello, Amanda Sayuri Miyamae, Kelly Christine Stutz, Fernando Oliveira e Sales Cyrino, Cristiane Célia Pereira, Gilberto de Oliveira Scuciato, Nadia Maria Rocha Mendes, Mariana Leticia Matias	<i>Care Management for Patients with Covid-19 Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): A Narrative Review</i>	2021	<i>Frontiers in Medical Case Reports</i>	<i>Narrative review</i>	Fornire agli operatori sanitarie, e in particolar modo agli infermieri, le informazioni necessarie per gestire correttamente i pazienti affetti da Covid-19 e sottoposti ad ECMO venovenoso,	Descrivere ed analizzare tramite la consultazione della letteratura quali sono le procedure ed i trattamenti da attuare nei confronti dei pazienti affetti da Sars-CoV-2.	L'incannulamento deve avvenire in un luogo isolato dell'ospedale, il paziente deve essere sedato e curarizzato. A causa dello stato di ipercoagulabilità, i parametri anticoagulanti devono essere mantenuti entro un limite leggermente più elevato rispetto al normale; per eseguire l'incannulamento vengono utilizzate da 50 a 100 UI/kg di bolo di eparina non frazionata. Si raccomandano volumi polmonari ridotti, a cui è associato un volume corrente di 4 ml/kg. I pazienti, in seguito all'ipercoagulabilità e all'ipotensione vanno frequentemente incontro a danno renale acuto. Il supporto nutrizionale rappresenta un elemento fondamentale e dovrebbe essere attuato non appena viene raggiunta la stabilità emodinamica (entro le prime 6-12 ore). L'igiene del cavo orale deve essere praticata con attenzione per prevenire l'insorgere di infezioni virali e fungine.

Tavola 17. Revisione narrativa, 2021.

## ***ACRONIMI***

ACR: acute cellular rejection

ACT: tempo di coagulazione attivo

AECC: American European Consensus Conference

AIDO: Associazione Italiana donazione organi, tessuti e cellule

ALI: danno polmonare acuto

aPTT: tempo di attivazione piastrinica

ARDS: sindrome da distress respiratorio acuto

ASL: azienda sanitaria locale

BAL: lavaggio broncoalveolare

BIS: bispectral index

BLT: bilateral lung transplantation

BOS: bronchiolitis obliterative syndrome

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva

CID: coagulazione intravasale disseminata

CLAD: chronic lung allograft dysfunction

CMV: citomegalovirus

CNT: centro nazionale trapianti

CNTO: centro nazionale trapianti operativo

CO<sub>2</sub>: anidride carbonica

CRRT: continuous replacement renal therapy

CRT: centro regionale trapianti

CRT: studio controllato randomizzato

ECLS: extracorporeal life support

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

ECRP: extracorporeal cardiopulmonary resuscitation

EGA: emogasanlisi

ELSO: Extracorporeal Life Support Organization

EPA: edema polmonare acuto

EVALI: danno polmonare associato all'utilizzo di prodotti da svapo

EVLP: ex vivo lung perfusion

FC: fibrosi cistica

FiO<sub>2</sub>: frazione di ossigeno inspirata  
HFNC: cannule nasali ad alto flusso  
HIF-1: hipoxia inducibile factor-1  
HIT: trombocitopenia indotta da eparina  
IPF: fibrosi polmonare idiopatica  
IR: insufficienza respiratoria  
ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation  
LAM: linfangioleiomiomatosi  
LAS: lung allocation score  
NIRS: near infrared spectroscopy  
NO: ossido nitrico  
O<sub>2</sub>: ossigeno  
PAC: cateterismo dell'arteria polmonare  
PaCO<sub>2</sub>: pressione parziale di anidride carbonica  
PAH: ipertensione arteriosa polmonare  
PaO<sub>2</sub>: pressione parziale di ossigeno  
PEEP: pressione positiva di fine espirazione  
PGD: primary graft dysfunction  
Ppl: pressioni di plateau  
PP: posizione prona  
RAS: restrictive allograft syndrome  
RNT: rete nazionale trapianti  
SIT: sistema informativo trapianti  
SLT: single lung transplantation  
SNC: sistema nervoso centrale  
SNP: sistema nervoso periferico  
SpO<sub>2</sub>: saturazione dell'ossigeno  
TC: tomografia computerizzata  
TEE: ecocardiografia  
TEG: tromboelastogramma  
TEP: trombo-embolia  
UTI: unità di terapia intensiva

VA ECMO: extracorporeal membrane oxygenation veno-arterious

VAD: dispositivo di assistenza ventricolare

VILI: danno polmonare indotto dal ventilatore

VT: volumi correnti

VV ECMO: extracorporeal membrane oxygenation veno-venous

## ***BIBLIOGRAFIA***

- Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona. SOD Clinica di anestesia e rianimazione generale, respiratoria e del trauma maggiore. Protocollo ECMO. REV.00 2021.
- ERS (2013). European lung white book.
- Larsen R., Ziegenfuss T., Verlag S. (2011). La respirazione artificiale. Basi e pratica. Springer.
- Marino L.P, Conte G., Gast P. (2014). The ICU book. Terapia intensiva. Principi fondamentali. Edra Masson.
- Melania Borgo (2018). Alla ricerca dell'immortalità perduta. Il trapianto di organi tra scambio e dono. Mimesis edizioni.
- Piccione R.C. & Maio E. (2021). Manuale pratico dell'assistenza in EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION. PICCIN.
- Pontieri G.M. (2018). Elementi di Fisiologia e Fisiopatologia Generale (IV edizione). PICCIN.

## ***BIBLIOGRAFIA ARTICOLI SCIENTIFICI***

- Abrams D. et al. (2014). Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *Society of critical care Medicine*, 18 (1).
- Alshammari A.M., Velloolikalam C., Alfeeli S. (2022). Nurses' perception of their role in extracorporeal membrane oxygenation care: A qualitative assessment. *Nursing in critical care*, 27 (2), 251-257.
- Badulak E. et al. (2021). Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO journal*, 67 (5), 485-495.
- Binda F., Lazzarini A., Accardi R. (2021). Bleeding complications during nursing interventions in adult patient undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Aniarti*, 38 (2), 45-51.
- Bonizzoli M. et al. (2019). Effects of a physiotherapeutic program in patients on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: an 8-year single-center experience. *Minerva Medica*, 85 (9), 989-994.
- Borch B., Bresci S., Gramegna A., Pizzamiglio G. (2019). Il trapianto polmonare in fibrosi cistica.
- Botsch A., Protain E., Smith A.R., Szilagyi R. (2019). Nursing implication in the ECMO Patient.
- Braggion C., Cianchi G. (2020). Gestione assistenziale del soggetto candidabile al trapianto polmonare e uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) per il trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave.
- Centro Nazionale Trapianti (2020). Protocollo pilota per il trapianto di polmone in riceventi con esiti di infezione COVID-19.
- Centro Nazionale Trapianti (2021). Protocollo nazionale per le urgenze di polmone.
- Centro Nazionale Trapianti (CNNT) (2022). Protocollo per l'allocazione nazionale dei polmoni.

- Centro Nazionale Trapianti (CNT) - Consulta Tecnica Nazionale Trapianti Istituto Superiore di Sanità (2016). Programma nazionale “Tecniche di perfusione degli organi nell’ambito delle attività di trapianto”.
- Centro Nazionale Trapianti (CNT) (2015). Donazione di Organi a Cuore fermo (DCD) in Italia.
- Centro Nazionale Trapianti (CNT) (2022). Donazioni, trapianti, liste d’attesa in Italia al 30 Novembre 2022.
- Chen H., Yu R., Yin N., Zhou J. (2014). Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Society of Critical Care Medicine*, 18 (6).
- Culbreth E.R & Goodfellow L.T. (2016). Complications of Prone Positioning During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: A Systematic Review. *Respiratory Care*, 61 (2), 249-254.
- Cypel M. & Keshavjee S. (2020). When to consider lung transplantation for COVID-19. *The lancet respiratory medicine*, 8 (10), 944-946.
- Discroll A. et al. (2018). The effect of nurse-to-patient ratios on nurse-sensitive patient outcomes in acute specialist units: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 17 (1), 6-22.
- Extracorporeal Life Support Organization (2015). Identification and management of recirculation in venovenous ECMO.
- Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) (2017). General Guidelines for all ECLS Cases.
- Filho V.A.R et al. (2021). Care Management for Patients with Covid-19 Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): A Narrative Review. *Frontiers in Medical Case Reports*.
- Fowler A.A. et al. (2019). Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure. *Jama Network*, 322 (13), 1261–1270.
- Kearns K.S. & Hernandez O.O. (2016). “Awake” Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Lung Transplant. *American Association of Critical Care Nurses*, 104 (2), 412-419.

- Koons B. & Siebert J. (2020). Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Lung Transplant: Considerations for Critical Care Nursing Practice. *Critical Care Nursig*, 40 (3), 49-57.
- Koons B. & Siebert J. (2020). Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Lung Transplant: Considerations for Critical Care Nursing Practice. *Critical Care Nurse*, 40 (3), 49-57.
- Kotloff, R. M., & Thabut, G. (2011). Lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184 (2), 159–171.
- Leard L.E et al. (2021). Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The journal of heart and lung transplantation*, 40 (11), 1349-1379.
- Lucchini A. et al. (2018). Oral Care Protocols With Specialty Training Lead to Safe Oral Care Practices and Reduce Iatrogenic Bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients. *Dimensions of Critical Care Nursing*, 37 (6), 285-293.
- Luyt C.E. et al. (2016). Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Medicine*, 42, 897-907.
- Meyer J, Gattinoni L., Calfee S.C. (2021). Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*, 398 (10300), 622-637.
- Michael et al. (2022). 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO journal*, 68 (3), 303-310.
- Mollica C. (2019). L'Insufficienza respiratoria: aspetti fisiopatologici. *Atti della Accademia Lancisiana*.
- Papazian L. et al. (2022). Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 48, 270-280.
- Peig N.N. et al. (2021). Nursing Management of a Patient With COVID-19 Receiving ECMO: A Case Report. *Critical Care Nurse*, 41 (6), 12-21.
- Ranieri M. et al. (2012). Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *Jama Network*, 307 (23), 2526-2533.



- Redaelli S. et al. (2016). Daily nursing care on patients undergoing venous-venous extracorporeal membrane oxygenation: a challenging procedure! *Journal of Artificial Organs*, 19 (4), 343-349.
- Reeb J. et al. (2016). Principi e indicazioni dell'assistenza circolatoria e respiratoria extracorporea in chirurgia toracica. *Elsevier*, 20 (1), 1-18.
- Ren X. et al. (2023). Sedation and analgesia requirements during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome patients. *Sage Journals*, 38 (2), 313-319.
- Tonna J.E. et al. (2021). Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO journal*, 67 (6), 601-610.
- Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) (2017). Il trapianto di polmone.
- Wiedemann H.P. et al. (2006). Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England Journal Of Medicine*, 354 (24), 2564-2575.

## ***SITOGRAFIA***

- Accesso agli atti dal 1° febbraio 2023 al 30 marzo 2023.  
[www.ministerodellasalute.it](http://www.ministerodellasalute.it)  
URL:<https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioContenutiCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=cittadini&sottomenu=diventare&id=245>.
- Accesso agli atti dal 1° febbraio 2023 al 30 marzo 2023.  
[www.ministerodellasalute.it](http://www.ministerodellasalute.it)  
URL:<https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioContenutiCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=chiSiamo&id=234>.
- Accesso agli atti dal 1° aprile 2023 al 4 aprile 2023.  
[www.FNOPI.it](http://www.FNOPI.it)  
URL:<https://www.infermiereonline.org/2020/09/30/il-ruolo-essenziale-della-formazione-premia-gli-infermieri-prossimo-obiettivo-le-specializzazioni/>
- Accesso agli atti dal 1° aprile 2023 al 5 aprile 2023.  
[www.FNOPI.it](http://www.FNOPI.it)  
URL:<https://www.fnopi.it/wp-content/uploads/2019/10/codice-deontologico-2019-correzione-1-agosto.pdf>.
- Accesso agli atti dal 20 gennaio 2023 al 30 marzo 2023.  
[www.ilfattoquotidiano.it](http://www.ilfattoquotidiano.it)  
URL:<https://www.ilfattoquotidiano.it/2023/01/18/bergamo-padre-dona-polmone-al-figlio-primo-trapianto-da-vivente-in-italia-al-papa-giovanni-xxiii/6940577/>.
- Accesso agli atti dal 4 aprile 2023 al 6 aprile 2023.  
[www.letteredellafacoltà.univpm.it](http://www.letteredellafacoltà.univpm.it)  
URL:<https://letteredallafacolta.univpm.it/il-caring-le-teorie-del-nursing-e-le-buone-pratiche-3/>.