



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**LA GESTIONE DELL'INSUFFICIENZA
RESPIRATORIA IN TERAPIA INTENSIVA:
DALLA DECAP ALL'ECMO**

Relatore: Chiar.ma

Dott.ssa Tiziana Traini

Tesi di laurea di:

Sidorel Baraj

Correlatore: Chiar.mo

Dott. Stefano Marcelli

A.A. 2019/2020

Indice

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1	4
La sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS)	4
1.1 Fisiologia della respirazione	4
1.2 Fisiopatologia	4
1.3 Epidemiologia.....	6
1.4 Diagnosi e accertamento.....	6
1.5 Trattamento	8
1.6 Prognosi.....	10
1.7 assistenza infermieristica	11
CAPITOLO 2	15
L'ECMO	15
2.1 Storia del polmone artificiale	15
2.2 Extracorporeal Membran Oxygenation (ECMO)	16
2.2.1 Pompa del sangue	17
2.2.2 L'Ossigenatore.....	18
2.2.3Modalità di ossigenazione extracorporea.....	19
2.3 Trattamento	22
2.4 Complicazioni	23
2.5 Decapneizzazione	25
CAPITOLO 3	29
Supporto vitale extracorporeo: revisione della letteratura.....	29
3.1 Introduzione	29
3.2 Obiettivo dello studio.....	30
3.3 Materiali e metodi.....	30
3.4 Prove di valutazione dell'ECMO	32
3.5 Prove di valutazione di ECCO 2 R.....	39
3.6 Risultati.....	40
3.6.1Valutazione qualitativa dello studio e dei bias	41
3.6.2Valutazione quantitativa	42
3.7 Discussione	43
3.8 Conclusioni	45
BIBLIOGRAFIA.....	46

RINGRAZIAMENTI	57
-----------------------------	-----------

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si sta osservando ad un aumento delle patologie polmonari con un trend in crescita per i prossimi anni. Secondo l'**European Lung Foundation(ELF)**, queste patologie sono responsabili di diverse problematiche a livello sanitario mondiale e rappresentano la causa di circa un sesto dei decessi in tutto il mondo. Le patologie polmonari comportano disabilità e morte prematura, aumentando i costi correlati all'assistenza primaria, all'assistenza ospedaliera e ai trattamenti, con importanti effetti negativi sulla qualità della vita dei pazienti.¹

La principale manifestazione delle patologie polmonari è l'insufficienza respiratoria, una condizione in cui l'apparato respiratorio non è più in grado di assolvere a due importanti funzioni: il trasporto di una adeguata quantità di ossigeno nel sangue arterioso e la rimozione di una quantità di anidride carbonica dal sangue venoso. Per poter effettuare una ipotesi di diagnosi di insufficienza respiratoria, risulta indispensabile valutare le pressioni parziali dei gas all'interno del sangue arterioso, mediante la procedura dell'emogasanalisi. Durante l'esperienza di tirocinio svolto nell'Unità Operativa di terapia intensiva del presidio ospedaliero Mazzoni di Ascoli Piceno, è stato possibile osservare le varie tecniche di riossigenazione e rimozione della CO₂ in pazienti con insufficienza respiratoria. Le diverse forme di insufficienza respiratoria nella quale queste tecniche trovano applicazione sono:

- Insufficienza Respiratoria Ipercapnica Ipossiemica (IR)
- Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)
- Acute lung injury – danno polmonare acuto (ALI)
- Bronchiti croniche (BPCO)

L'insufficienza con una gravità più severa rispetto alle altre tipologie è la "Sindrome da distress respiratorio". La prima definizione della ARDS risale al 1967, nella rivista "the Lancet"², nella quale gli scienziati pubblicarono la descrizione di 12 degenti che manifestavano

¹ European Lung Foundation(ELF)

² Acute respiratory distress in adults, augustt 12, 1967. D.Ashbaugh, d.B Bigelow, M.D Colorado, ThomasL. Petty, M.D Colorado, BernaedE. Levine, M.D Michigan.

insufficienza respiratoria acuta, con un quadro clinico simile a quello della sindrome da distress respiratorio neonatale, riscontrata anche nell'adulto da cui prende il nome "adult respiratory distress syndrome" (ARDS).

L'American-European Consensus conference (AECC) nel 2012 ha definito l'ARDS come l'insorgenza acuta di ipossiemia, con infiltranti bilaterali osservabili alla radiografia frontale del torace.³ In pazienti con insufficienza respiratoria acuta devono essere trattati inizialmente con alti flussi di ossigeno dal 70% al 100% con una maschera facciale a reservoir, nel caso in cui non si abbia una risposta adeguata, bisogna optare per una ventilazione meccanica .

La ventilazione meccanica deve essere presa in considerazione quando:

- > 30 atti/min o se è necessaria una FiO₂ (percentuale di ossigeno inspirata)
- > 60% mediante maschera facciale per mantenere la PO₂ (pressione parziale dell'ossigeno) intorno a 70 mm/Hg per più di alcune ore.

La ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva (NIV) evita l'intubazione endotracheale in molti pazienti. Purtroppo non sempre la (NIV) ci permette di ottenere i risultati sperati, per questo nasce l'esigenza di supportare il paziente con un circuito extracorporeo in modo tale da riuscire ad eliminare la CO₂ dalla circolazione ematica e dai tessuti, fornendo così una maggiore ossigenazione a tutto il distretto corporeo, limitando difatti le complicanze polmonari. Il primo trattamento che prenderemo in considerazione è l'ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana). L'ECMO è un trattamento che supporta le funzioni vitali attraverso una circolazione extracorporea riducendo i valori di anidride carbonica con conseguente aumento della gittata cardiaca e inoltre incrementa l'ossigenazione del sangue. Questa tecnica è notevolmente progredita negli ultimi anni, diventando uno strumento inestimabile nella cura di adulti e bambini con gravi disfunzioni cardiache e polmonari⁴.

³ Ferguson D., Eddy, Camporota L., Antonelli M., Anzueto A., Beale R., Brochard L., Brower R., Esteban A., Gattinoni L., Rhodes A., Arthur S; Slutsky, Vincent J.S., Gordon D Rubenfeld, Thompson B.T., Ranieri V. M., The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material *Intensive Care Med.* 2012 Aug; 38(10) 1731-2

⁴ MacLaren G, Combes A, Bartlett RH 38 (10): 1573-82. *Intensive Care Med.* 2012 Feb; 38(2):210-20.

L'ECMO può essere considerata un trattamento di supporto piuttosto che un trattamento modificante la malattia in sé: i migliori risultati si ottengono se viene scelto il paziente giusto, il giusto tipo di ECMO e il giusto tipo di configurazione (sito, gestione e anticipazione delle complicanze). L'ECMO, essendo una tecnica complessa, richiede personale (esperto sia medici che infermieri), per la gestione dell'intero ciclo della procedura.

La decapneizzazione invece consiste nella rimozione della CO₂ mediante un presidio definito decapneizzatore, inserito in un circuito extracorporeo, permettere di rimuovere la CO₂, attraverso una membrana filtrante.

CAPITOLO 1

La sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS)

1.1 Fisiologia della respirazione

I polmoni sono gli organi che permettono di respirare, sono costituiti da un tessuto spugnoso nella quale il volume è occupato da spazi contenente aria. Ogni polmone è situato all'interno di un sacco chiamato sacco pleurico, esso è costituito da due foglietti pleurici nella quale uno riveste l'interno della cavità toracica e l'altro la superficie esterna del polmone. I foglietti pleurici sono tenuti adesi da uno strato di liquido pleurico; lo scopo principale è quello di creare un ambiente umido in modo tale che i due foglietti possono scorrere l'uno sull'altro.

La maggior parte del tessuto polmonare è costituito dagli alveoli che costituiscono il sistema di scambio. La superficie degli alveoli è costituito inoltre da due tipi di cellule epiteliali: cellule di tipo I, che sostanzialmente sono le più grandi, ma molto sottili, che permettono ai gas di penetrare molto rapidamente. Le cellule epiteliali di tipo II sono più spesse ma molto più piccole. Queste secernono un liquido chiamato surfactante, il quale permette l'espansione alveolare durante la respirazione. Le cellule alveolari riescono ad assorbire il liquido in eccesso negli spazi aerei, attraverso la pompa Na/K, il liquido verrà successivamente drenato dal microcircolo polmonare.

1.2 Fisiopatologia

Gli alveoli a causa della loro struttura molto delicata, risultano estremamente vulnerabili alle lesioni quando i meccanismi di difesa non sono più efficaci, portando la maggior parte delle volte ad una lesione alveolare, con conseguente formazione di membrane ialine e fibrosi polmonare.⁵

⁵ Silverthorn D.U; William C., Claire W.; Andrew C. *Human physiology*. 3° ediz. Univeristy of Texas; casa editrice Ambrosiana; 2007. 17:476-489

Prove scientifiche affermano che un aumento della permeabilità vascolare polmonare, provoca l'accumulo di edema polmonare ricco di proteine.⁶

Inoltre si è osservato che le piastrine svolgono un ruolo molto importante nel danno polmonare, mediato dai neutrofili e monociti, le quali possono formare una fonte di citochine proinfiammatorie.

Sebbene una minor quantità di neutrofili possa prevenire il danno alveolare, la mancanza altera l'immunità innata.⁷

Un altro fattore che contribuisce al danno alveolare è la virulenza dell'agente patogeno, sia esso batterico, virale, fungino o parassitario; è stato dimostrato che la virulenza di *Pseudomonas aeruginosa*, ad esempio, è determinante nell'infliggere il danno alveolare.⁸

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è una condizione pericolosa per la vita dei pazienti gravemente malati; colpisce circa 200.000 persone ogni anno e circa 70.000 decessi. Rappresenta il 10% dei ricoveri in terapia intensiva.⁹ Insorge entro 7 giorni dall'evento scatenante ed è caratterizzata da scarsa ossigenazione, infiltrati polmonari, ipertensione polmonare, danno polmonare acuto. A livello microscopico, il disturbo è associato a lesione endoteliale capillare e danno alveolare diffuso. La definizione di ARDS è stata aggiornata nel 2012 ed è chiamata definizione di Berlino¹⁰

L'ARDS rappresenta una risposta stereotipata a varie eziologie. Ha molti fattori di rischio oltre alle infezioni polmonari o all'aspirazione, possono includere: sepsi, overdose da farmaci, annegamento, trasfusioni massicce, alcol, chirurgia vascolare, chirurgia cardiovascolare .

L'ARDS procede attraverso diverse fasi, a partire dal danno alveolo-capillare, una fase proliferativa caratterizzata da una migliore funzionalità polmonare e guarigione, e una fase fibrotica finale che segnala la fine del processo di malattia acuta. Il danno cellulare epiteliale ed

⁶ Pulmonary edema. Staub NC *Physiol Rev.* 1974 Jul; 54(3):678-811.

⁷ Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury.

Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA
J Clin Invest. 2009 Nov; 119(11):3450-61.

⁸ Mechanisms of bacterial virulence in pulmonary infections.

Moskowitz SM, Wiener-Kronish JP *Curr Opin Crit Care.* 2010 Feb; 16(1):8-12.

⁹ Fan E.; Brodie D.; Slutsky A.; *Jama*, 2018 Feb 20;319(7):698-710

¹⁰ The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2012; 307:2526-33

endoteliale polmonare è caratterizzato da infiammazione, apoptosi, necrosi e aumento della permeabilità alveolare-capillare, che porta allo sviluppo di edema alveolare e proteinosi. L'edema alveolare, a sua volta, riduce lo scambio di gas, portando all'ipossiemia. Un segno distintivo del modello di lesione visto nell'ARDS è che non è uniforme. I segmenti del polmone possono essere colpiti più gravemente, con conseguente diminuzione della compliance polmonare. Sebbene l'aumento della pressione positiva di fine espirazione (PEEP) possa migliorare la diffusione dell'ossigeno negli alveoli colpiti, può provocare deleteri volutraumi e ateletraumi degli alveoli.¹¹

1.3 Epidemiologia

Tra i dati a disposizione, negli Stati Uniti si ha un'incidenza tra i 60-80 casi/100.000 abitanti. Il 25% vengono classificati come casi lievi, e il 75% moderati o gravi. Purtroppo 1/3 dei casi lievi tende a progredire verso una fase con maggior rischio¹². La mortalità è rispettivamente commisurata rispetto alla gravità dell'ARDS, 27% nel caso sia lieve, 32% moderato, e 45% qualora ci sia una condizione grave.¹³

1.4 Diagnosi e accertamento

Nella fase iniziale di ARDS i principali sintomi riscontrati dai pazienti sono: la dispnea, una frequenza respiratoria molto elevata, tachicardia e ipertensione. Inoltre in caso di una condizione più severa possono evidenziarsi segni clinici quale cianosi derivante da ipossia, la quale potrebbe andare ad aggravare lo stato clinico del paziente, fino ad arrivare ad una perdita

¹¹ Huang D, Ma H, Xiao Z, Blaivas M, Chen Y, Wen J, Guo W, Liang J, Liao X, Wang Z, Li H, Li J, Chao Y, Wang XT, Wu Y, Qin T, Su K, Wang S, Tan N. Diagnostic value of cardiopulmonary ultrasound in elderly patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med.* 2018 Aug 13;18(1):136

¹² Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest.* 2008 May;133(5):1120-7

¹³ sharma NS, Lal CV, Li JD, Lou XY, Viera L, Abdallah T, King RW, Sethi J, Kanagarajah P, Restrepo-Jaramillo R, Sales-Conniff A, Wei S, Jackson PL, Blalock JE, Gaggar A, Xu X. The neutrophil chemoattractant peptide proline-glycine-proline is associated with acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018 Nov 01;315(5):L653-L661.

completa della coscienza ed entrare così in uno stato di coma. La diagnosi di ARDS viene effettuata sulla base dei seguenti criteri: esordio acuto, infiltrati polmonari bilaterali alla radiografia del torace di origine non cardiaca e rapporto $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ inferiore a 300 mmHg. È ulteriormente suddiviso in sottotipi lieve ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ da 200 a 300 mmHg), moderato ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ da 100 a 200 mmHg) e grave ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ inferiore a 100 mmHg). La mortalità e i giorni senza ventilatore aumentano con la gravità. Una scansione TC del torace può essere necessaria nei casi di pneumotorace, versamenti pleurici, linfadenopatia mediastinica o barotrauma per identificare correttamente gli infiltrati polmonari in sede. Può essere necessaria la valutazione della funzione ventricolare sinistra per differenziare o quantificare il contributo dell'insufficienza cardiaca congestizia al quadro clinico generale. Questa valutazione può essere ottenuta tramite metodi invasivi come cateterismo dell'arteria polmonare, l'ecocardiografia cardiaca, la bioimpedenza toracica dove attraverso degli elettrodi posizionati sul collo e sul torace si riesce a valutare un'alterazione della gittata cardiaca. Tuttavia, l'uso di cateteri arteriosi polmonari (PAC) è controverso e dovrebbe essere evitato se clinicamente possibile, dovrebbero essere prese prima le misure di valutazione non invasive; l'uso del PAC è scoraggiato dalla nuova definizione. La pratica dell'uso della broncoscopia può essere richiesta per valutare le infezioni polmonari e ottenere materiale per la coltura. Altri esami di laboratorio e / o radiografici saranno guidati dal processo patologico sottostante, che ha innescato il processo infiammatorio che ha portato allo sviluppo dell'ARDS¹⁴. Inoltre, saranno necessari test di laboratorio poiché i pazienti con ARDS hanno un'elevata probabilità di sviluppare o essere affetti da insufficienza multiorgano associata, inclusi ma non limitati a insufficienza renale, epatica ed ematopoietica. Se clinicamente indicato, si raccomanda di ottenere regolarmente un emocromo completo con differenziale, pannello metabolico completo, magnesio sierico, calcio

¹⁴ Chen WL, Lin WT, Kung SC, Lai CC, Chao CM. The Value of Oxygenation Saturation Index in Predicting the Outcomes of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. J Clin Med. 2018 Aug 08;7(8)

ionizzato sierico, livelli di fosforo, livello di lattato nel sangue, pannello di coagulazione, troponina, enzimi cardiaci e CKMB¹⁵

1.5 Trattamento

Ad oggi non esiste un trattamento specifico comprovato per i pazienti con sindrome da distress respiratorio (ARDS), l'efficacia dei corticosteroidi nell'ARDS rimane controversa. La principale strategia di trattamento è la terapia di supporto e si concentra su:

- 1) ridurre la frazione di shunt,
- 2) aumentare l'apporto di ossigeno,
- 3) diminuire il consumo di ossigeno e
- 4) evitare ulteriori lesioni.

I pazienti vengono ventilati meccanicamente, protetti dal sovraccarico di liquidi con diuretici e ricevono supporto nutrizionale fino a quando non si osserva un miglioramento. È interessante notare che la modalità in cui un paziente viene ventilato influisce sul recupero polmonare. L'evidenza suggerisce che alcune strategie ventilatorie possono esacerbare il danno alveolare e perpetuare il danno polmonare nel contesto dell'ARDS. La cura è posta nella prevenzione del volutrauma (esposizione a grandi volumi correnti), barotrauma (esposizione a pressioni di plateau elevate) e ateletrauma (esposizione ad atelettasia)

Sono state sviluppate nuove strategie di ventilazione invasiva per migliorare l'ossigenazione. Questi includono la ventilazione con rilascio della pressione delle vie aeree (APRV) e la ventilazione con oscillazione ad alta frequenza (bambini). La manovra di reclutamento, insieme all'APRV, non ha dimostrato di migliorare la mortalità, ma può migliorare l'ossigenazione. I pazienti con ARDS lieve e alcuni con moderata ARDS possono trarre beneficio dalla ventilazione non invasiva per evitare l'intubazione endotracheale. Queste modalità includono la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), la pressione bi-livello delle vie aeree

¹⁵ Rawal G, Yadav S, Kumar R. Acute Respiratory Distress Syndrome: An Update and Review. J Transl Int Med. 2018 Jun;6(2):74-77

(BiPAP), la ventilazione assistita proporzionale e la cannula nasale ad alto flusso.. La ventilazione meccanica deve essere presa in considerazione quando:

> 30atti/min o se è necessaria una FiO₂ (percentuale di ossigeno inspirata) >60% mediante maschera facciale per mantenere la PO₂ (pressione parziale dell'ossigeno) intorno a 70 mm Hg per più di alcune ore.

Una pressione di plateau inferiore a 30 cm H₂O può aiutare a ridurre il rischio di barotrauma. I bloccanti neuromuscolari somministrati durante le prime 48 ore di ARDS hanno migliorato la sopravvivenza a 90 giorni e una minore dipendenza dal ventilatore meccanico¹⁶. Tuttavia, lo studio più recente pubblicato nel 2019 non ha mostrato differenze significative nella mortalità con infusione continua di paralitici rispetto ad altri sedativi più leggeri¹⁷. La posizione prona ha mostrato benefici dal 50% al 70% dei pazienti. Il miglioramento dell'ossigenazione è rapido e consente una riduzione della FiO₂ e della PEEP la quale impedisce l'apertura ed il collasso degli spazi aerei. L'obiettivo principale è quello di ottenere una PO₂ maggiore di 60 mmHg con una saturazione sopra al 90% con una FiO₂ bassa. La posizione prona è sicura, ma c'è il rischio di spostamento di linee e tubi. Si ritiene che nella posizione prona vi sia il reclutamento di zone polmonari dipendenti, una migliore escursione diaframmatica e una maggiore capacità funzionale residua. Per trarne i benefici, il paziente deve essere mantenuto in posizione prona per almeno 8 ore al giorno.¹⁸

¹⁶ Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gannier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L., PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 06;368(23):2159-68

¹⁷ National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 May 23;380(21):1997-2008.

¹⁸ National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Hite RD, Harabin AL. Confronto di due strategie di gestione dei fluidi nel danno polmonare acuto. *N Engl J Med.* 15 giugno 2006; 354 (24): 2564-75

L'ossigenazione della membrana extracorporea (ECMO) è stata presa in considerazione recentemente come trattamento dell'ARDS refrattaria¹⁹

1.6 Prognosi

Fino agli anni '90 il tasso di mortalità era molto alto dal 27% al 43%. Fortunatamente negli ultimi 20 anni abbiamo assistito ad una drastica diminuzione della mortalità, anche per quanto concerne la mortalità grave. Questi risultati sono arrivati grazie alla progressione della tecnologia che ha permesso di avere strumenti sempre più sofisticati. In passato la principale causa di mortalità era sicuramente la sepsi e l'insufficienza multi-organo. Oggi la mortalità è tra il 9% e il 20% dove ovviamente la mortalità maggiore viene riscontrata nei pazienti con un quadro clinico più grave.

I pazienti ricoverati per ARDS hanno un periodo molto lungo di degenza, di conseguenza questo provoca delle complicanze a livello fisico in quanto hanno una grossa perdita di peso, diminuzione della massa muscolare e della compromissione funzionale, porta inoltre cambiamenti anche a livello cognitivo in quanto l'ipossia provoca delle alterazioni a livello cerebrale che si percuotano per diversi mesi anche dopo la dimissione.

Il fatto interessante è che vi è un ritorno delle capacità polmonari quasi completo, anche se molti pazienti riferiscono dispnea da sforzo con una ridotta capacità e tolleranza all'esercizio fisico.

Quindi come sappiamo questi pazienti nonostante comunque riescano ad avere le capacità funzionali e respiratorie, hanno molte difficoltà al ritorno della normale vita.²⁰

¹⁹ Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A., EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 May 24;378(21):1965-1975

²⁰ Gadre SK, Duggal A, Mireles-Cabodevila E, Krishnan S, Wang XF, Zell K, Guzman J. Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(17):e0487

1.7 assistenza infermieristica

I pazienti con ARDS purtroppo non sono autosufficienti, quindi l'intervento infermieristico è importantissimo in modo tale che il trattamento abbia successo, di conseguenza è fondamentale un piano assistenziale personalizzato.

L'infermiere dovrà monitorare i parametri vitali in modo costante e frequentemente.

La scala di valutazione di riferimento è la Modified early warning score (Mews), la quale permette di valutare i parametri vitali e stabilire il grado di instabilità clinica del paziente, andando ad intervenire qualora fosse necessario.

olti pazienti necessitano una tracheotomia la quale ha la funzione principale di facilitare lo svezzamento dal ventilatore, facilità l'eliminazione delle secrezioni, ed è anche più sopportabile e confortevole per il paziente. La tracheotomia viene eseguita solitamente dopo 2 settimane dalla intubazione endotracheale. Per poter prevenire le infezioni è importante monitorare la quantità di secrezioni prodotte per valutare la frequenza di sostituzione della controcannula.

Per quanto riguarda la sostituzione della cannula, le linee guida raccomandano di immergerla in un contenitore con acqua calda contenente un detergente enzimatico e tenerlo per 5 minuti.

Dopodiché viene sciacquata tramite l'aiuto di uno spazzolino se molto sporca, poi viene immerso all'interno di un contenitore con detergente e lasciato per 30 minuti circa. Una volta eseguite tutte le fasi la cannula potrà essere asciugata ed essere utilizzata o rimessa tra gli oggetti all'interno della dispensa personalizzata. Inoltre possiamo eseguire una ulteriore procedura a seconda della necessità che ci permette di prevenire le complicanze infettive e di migliorare la compliance respiratoria attraverso la rimozione delle secrezioni con l'aspiratore, importante non eseguire questa procedura in modo routinario in quanto potrebbe creare dei danni al tessuto tracheale.

La maggior parte dei pazienti con ARDS ha difficoltà nell'alimentazione, per questo motivo viene posizionato un sondino nasogastrico da permettere l'alimentazione per via enterale. Qualora l'alimentazione enterale non fosse sufficiente a garantire un buon apporto nutritivo è possibile integrare attraverso l'alimentazione parenterale per via endovenosa, questo dipende

dalle condizioni del tratto gastrointestinale che deve essere pienamente funzionante per garantire un buon assorbimento.

Non esistono degli studi che indichino l'efficacia del monitoraggio nutrizionale ²¹, d'altro canto esistono degli studi che mostrano che i pazienti monitorizzati sviluppano meno complicanze.²²

La complicanza che suscita un certo timore è la **polmonite da ab-ingestis**, soprattutto nei pazienti incoscienti, è una condizione dove il contenuto gastrico viene inalato all'interno dei polmoni, portando all'insorgenza di infezioni fino ad arrivare alla morte nei casi più estremi.

La terapia di prima scelta qualora si presentasse questa condizione è il trattamento antibiotico e il supporto ventilatorio per scongiurare una condizione clinica che potrebbe portare all'ADRS.

L'igiene del cavolo orale è di vitale importanza in quanto la bocca è un vicolo per batteri e di conseguenza infezioni polmonari, secondo le linee guida l'igiene del cavo orale deve essere eseguita scrupolosamente con la clorexidina 0,2%.

Si deve fare molta attenzione all'igiene oculare in quanto il paziente non ha possibilità di poter muovere le palpebre e questo potrebbe creare delle complicanze corneali.

Ci sono diverse condizioni che possono favorire l'insorgenza di problemi oculari tra cui:

- alto flusso di ossigeno attraverso maschere facciali
- farmaci che possono diminuire la forza della muscolatura palpebrale
- aspirazione endotracheale, che può vincolare agenti patogeni per aerosol

Gli infermieri devono essere in grado di poter prevedere le necessità del paziente in quanto loro non sono in grado di comunicare le proprie esigenze.

Per l'igiene dell'occhio può essere utilizzata acqua sterile o una soluzione salina (NaCl 0,9%), non ci sono studi che ci indicano la frequenza, ma sarebbe raccomandato di eseguire l'igiene giornalmente. Per prevenire la secchezza oculare viene consigliato di usare un collirio lubrificante o una lacrima artificiale.

²¹ Monitoraggio della Nutrizione Artificiale, Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale, 2002 s34-s36;

²² R. Azzolina, G. Arrabito, Regole di comportamento e norme di controllo nella nutrizione enterale del paziente critico, Acta Medica Mediterranea, 2005, 19:145;

Valutare attentamente anche gli accessi intravascolari che comprendono i cateteri venosi periferici (CVP), cateteri venosi centrali(CVC), e cateteri arteriosi. Essi possono andare incontro a diverse complicanze, ma tra le più pericolose sicuramente troviamo le **infezioni batteriemiche correlate al catetere (CR-BSI)**. La causa principale di questa complicanza sono i microrganismi provenienti dalla cute attorno al sito di inserzione del catetere, la quale possono dopo l'impianto migrare lungo il tratto intracutaneo del catetere. Un'altra fonte che può portare microrganismi senz'altro sono le mani dell'operatore, quindi bisogna eseguire una buona igiene delle mani prima e dopo essere entrato in contatto con il paziente.

I pazienti in terapia intensiva essendo allettati non riescono autonomamente a mobilizzarsi, quindi dobbiamo prevenire diverse complicanze che possono insorgere tra cui le **lesioni da pressione (LdP)**.

Deve essere effettuato un attento esame della cute, facendo particolare attenzione alle aree più esposte a questo rischio, che generalmente sono le aree a stretto contatto con la superficie del materasso, in particolare i talloni, le caviglie, il sacro, l'anca, l'ischio, le scapole e l'osso occipitale. Devono essere identificate le persone che hanno più probabilità di andare incontro a queste complicanze, cioè persone con deficit cognitivi, con una pregressa storia di ulcere o con alterazioni nutrizionali, tramite l'utilizzo di diverse scale di valutazione come la Braden, Waterlow, Norton o la Knoll (WUWHS, 2016). Utilizzare superfici che abbiano un sistema antidecubito che permette di distribuire il peso della paziente sulla superficie in modo omogeneo, in modo tale da non creare pressione in una singola parte del corpo, allo scopo le linee guida dell'AHRQ (2006) raccomandano di usare dispositivi in poliuretano alti almeno 16-20 cm.²³

Valutare se lo stato nutrizionale è appropriato in particolare modo se esiste una carenza di Albumina <3,5% ml, vi è il rischio di sviluppare le lesioni da pressione. Garantire inoltre, un apporto vitaminico (1 gr al giorno di vitamina C) e valutare il bilancio idrico (AHRQ, 2006).

²³ Bellingeri A. Il prontuario per la gestione delle lesioni cutanee. CdG Editore; Pavia 2013: pp.14

Per identificare le persone che potrebbero essere a rischio di mal nutrizione la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) raccomanda l'utilizzo della scala Mini Nutrition Assessment (MNA) per l'età geriatrica (Santullo, 2009).²⁴

²⁴ Nurse24.it

CAPITOLO 2

L'ECMO

2.1 Storia del polmone artificiale

Negli ultimi anni l'ossigenazione extracorporea(ECMO) è progredita notevolmente, tanto da diventare uno strumento essenziale nel trattamento delle disfunzioni cardiache e polmonari refrattarie. Secondo il registro ESLO (Extracorporeal Life Support Organization), l'ECMO è stato utilizzato in oltre 5.000 casi nel 2014.²⁵

Nel 1944 un medico olandese (Willem Johan Kolff) pioniere dell'emodialisi e padre degli organi artificiali, notò insieme ad un ingegnere (Hendrik Th. J. Berk) che il sangue diventava più ossigenato se passava attraverso le camere di cellophane del loro rene artificiale. In seguito nel 1953 John Heysham Gibbon Jr., un chirurgo Statunitense, ha utilizzato la tecnica dell'ossigenazione artificiale per la prima operazione a cuore aperto avvenuto con successo.²⁶

Nel 1972 l'ECMO è stato utilizzato per la prima volta con successo in un paziente con insufficienza respiratoria post-traumatica.²⁷

All'inizio degli anni '90 è stato effettuato un studio randomizzato dove non è stato possibile dimostrare un vantaggio nell'utilizzo dell'ECMO rispetto al supporto ventilatorio meccanico nei pazienti con sindrome da distress respiratorio (ARDS). Tuttavia alcuni centri in Europa e negli Stati Uniti hanno continuato a fornire il supporto extracorporeo. In modo particolare l'utilizzo

²⁵ Extracorporeal Life Support Registry Report. Available online: <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>, accessed on February 15 2015.

²⁶ Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. GIBBON JH Jr Minn Med. 1954 Mar; 37(3):171-85; passim.

²⁷ Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F N Engl J Med. 1972 Mar 23; 286(12):629-34

dell'ECMO ha avuto un grosso incremento in seguito allo studio CESAR, che ha mostrato decisamente un miglioramento del tasso di mortalità nei pazienti con insufficienza respiratoria²⁸. Queste tecniche hanno iniziato a prendere piede sempre con una maggiore costanza tantoché l'ECMO è diventata una tecnica respiratoria e cardiopolmonare utilizzata in caso di deficit respiratorio e/o cardiaco, in cui il sangue viene drenato dal sistema vascolare, fatto circolare all'esterno del corpo da una pompa meccanica e quindi reinfuso in circolo. Mentre è fuori dal corpo, l'emoglobina diventa completamente satura di ossigeno e la CO₂ viene rimossa. L'ossigenazione è determinata dalla portata e l'eliminazione di CO₂, che può essere controllata regolando la velocità del flusso di gas in controcorrente attraverso l'ossigenatore.²⁹

2.2 Extracorporeal Membran Oxygenation (ECMO)

Il trattamento di prima scelta nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta è la ventilazione meccanica. Tuttavia in alcuni pazienti l'ipossia o l'ipercapnia sono refrattarie alla ventilazione meccanica nonostante le impostazioni di ventilazione massime tollerabili (come concentrazione di ossigeno inspirato, pressioni delle vie aeree e volume corrente), che sono associate a danno polmonare indotto dalla ventilazione. L'ossigenazione extracorporea della membrana è una modalità di supporto vitale extracorporeo che consente un supporto temporaneo nell'insufficienza polmonare e / o cardiaca refrattaria alla terapia convenzionale. Sin dalle prime descrizioni dell'ossigenazione extracorporea della membrana, si sono verificati miglioramenti significativi nel dispositivo e nella gestione dei pazienti e, di conseguenza, negli esiti dei pazienti critici. Negli ultimi anni sono stati pubblicati molti importanti studi sull'uso dell'ossigenazione extracorporea della membrana in pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto refrattario al supporto clinico convenzionale, in arresto cardiaco intraospedaliero e con shock cardiogeno refrattario.

²⁸ Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.

Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, CESAR trial collaboration. *Lancet*. 2009 Oct 17; 374(9698):1351-63.

²⁹ Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults.

Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J, Leprince P, Combes A. *Intensive Care Med*. 2013 May; 39(5):838-46.

Il circuito ECMO standard è costituito da una pompa sanguigna, ossigenatore, cannule di drenaggio e ritorno, sensori di flusso e pressione, scambiatore di calore per il raffreddamento o riscaldamento del sangue e punti di accesso arterioso e venoso per la raccolta del sangue nel circuito.

2.2.1 Pompa del sangue

La funzione della pompa sanguigna è quella di spingere il sangue del paziente verso la membrana dell'ossigenatore, generando un flusso al sistema. La pompa è solitamente posizionata sulla linea della cannula di drenaggio tra il paziente e l'ossigenatore a membrana (Figura 1).³⁰ È possibile utilizzare due tipi di pompe: a rulli o centrifughe. La pompa a rulli genera flusso sanguigno attraverso compressioni progressive di segmenti del tubo della cannula di drenaggio, generando un flusso sanguigno unidirezionale e continuo. La pompa centrifuga genera flusso sanguigno attraverso un campo magnetico generato dalla rotazione di un asse accoppiato ad un disco, generando un flusso sanguigno unidirezionale e continuo. In entrambi i tipi di pompe, è necessario utilizzare dispositivi di sicurezza che consentano al sistema di funzionare in caso di interruzione di corrente, come una batteria di riserva e una manovella. La batteria si attiva in situazioni di mancanza di corrente.³¹ La manovella consente la generazione di flusso sanguigno se il funzionamento del sistema non viene ripristinato correttamente in situazioni di interruzione di corrente.

³⁰ Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence.

Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM
J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Jul; 152(1):20-32.

³¹Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ELSO Guidelines for Cardiopulmonary extracorporeal life support. Ann Arbor, MI, USA: ELSO; 2013. [2019 Jul 12]

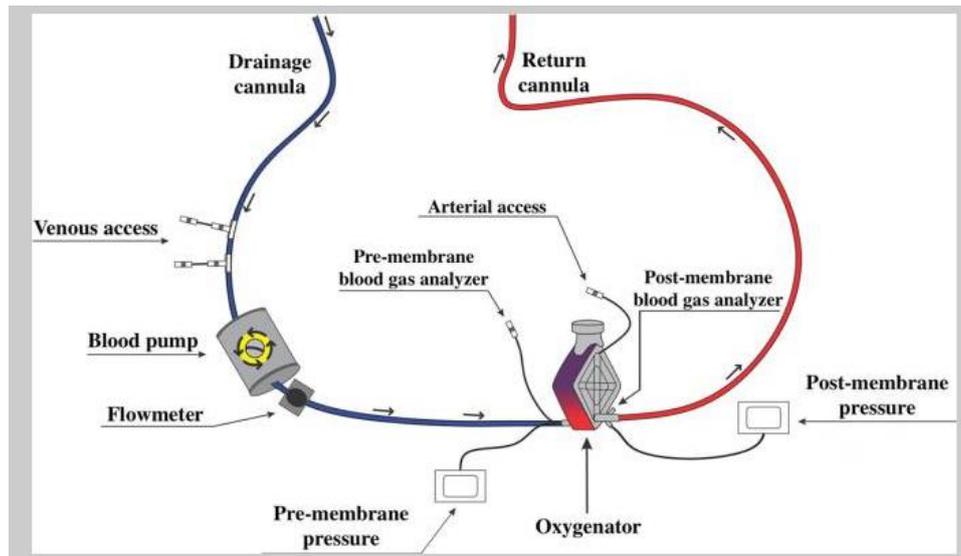


Fig.1. (Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM)

2.2.2 L'Ossigenatore

L'ossigenatore è costituito da un contenitore con due camere separate da una membrana semipermeabile, che è la membrana di ossigenazione, dove il sangue del paziente scorre attraverso una camera, mentre una miscela di gas chiamata flusso di gas fresco scorre attraverso l'altra (figura 2).³² È attraverso la membrana dell'ossigenazione, o membrana dell'ossigenatore, che avviene la diffusione del gas tra il sangue del paziente e il flusso di gas fresco, consentendo l'ossigenazione del sangue venoso e la rimozione dell'anidride carbonica. La composizione della miscela di gas nel flusso di gas fresco viene determinata regolando la frazione inspirata di ossigeno (FiO_2) nel miscelatore di gas (fig. 2).³³ L'ossigenatore dovrebbe essere preferibilmente realizzato con fibre di polimetilpentene perché sono più efficienti e di lunga durata rispetto agli ossigenatori in polipropilene o silicone.

³² Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. Brodie D, Bacchetta M. N Engl J Med. 2011 Nov 17; 365(20):1905-14.

³³ Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. N Engl J Med. 2011;365(20):1905-14.

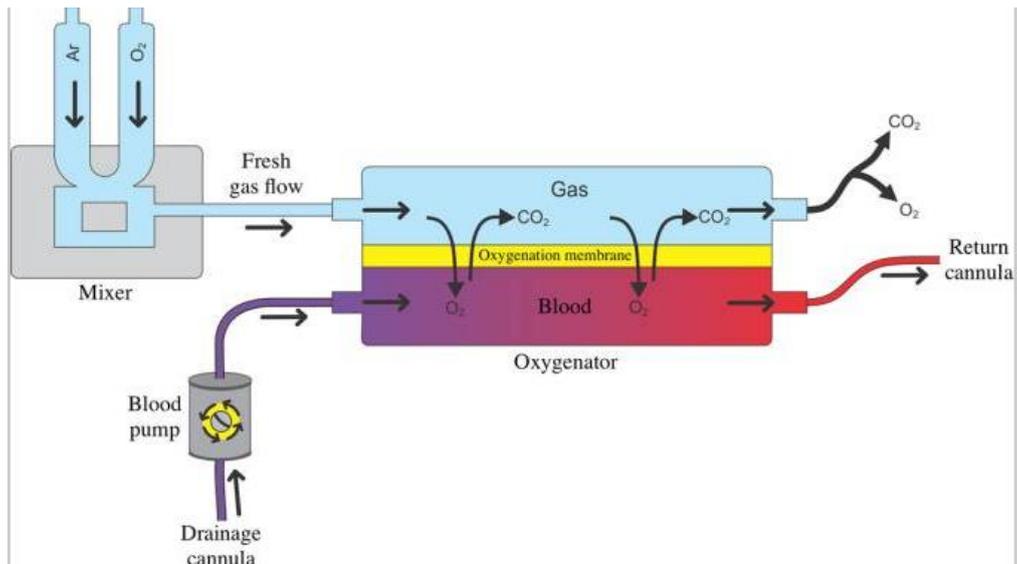


Fig.2 (Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults)

2.2.3 Modalità di ossigenazione extracorporea

Di solito gli accessi venosi vengono eseguiti per via percutanea (tecnica Seldinger) e sono guidati da ultrasuoni. Gli accessi arteriosi possono essere eseguiti per via percutanea o chirurgica. Il corretto posizionamento delle cannule, che può essere confermato da radiografia del torace, ecografia o radioscopio, è essenziale perché previene complicazioni quali flusso sanguigno inadeguato, formazione di trombi, danni strutturali al miocardio, tamponamento cardiaco e fenomeni di ricircolo, si osservano principalmente nel VV-ECMO.³⁴ Il fenomeno del ricircolo consiste nel drenare il sangue ossigenato attraverso la cannula di ritorno senza che passi attraverso la circolazione sistemica. Per ridurre al minimo il verificarsi del fenomeno di ricircolo, la cannula di drenaggio venoso femorale dovrebbe idealmente essere posizionata a livello della vena cava inferiore, mantenendo una distanza minima tra le estremità distali delle cannule di drenaggio e di ritorno maggiore di 10 cm.

Le cannule di drenaggio e ritorno possono essere realizzate in filo metallico o plastica. Le cannule a filo sono preferibilmente utilizzate perché hanno meno probabilità di piegarsi,

³⁴ Vascular access for extracorporeal life support: tips and tricks. Reeb J, Olland A, Renaud S, Lejay A, Santelmo N, Massard G, Falcoz PE
J Thorac Dis. 2016 Apr; 8(Suppl 4):S353-63.

specialmente durante il movimento dei pazienti. Nei pazienti adulti, le cannule venose utilizzate di solito hanno una lunghezza da 50 a 70 cm e un diametro da 19 a 25 Fr e sono multiperforate all'estremità distale. Le cannule arteriose sono generalmente più piccole delle cannule venose, con lunghezze comprese tra 20 e 40 cm, diametri da 17 a 22Fr. Il diametro della cannula di drenaggio è particolarmente importante perché la resistenza al flusso sanguigno è inversamente proporzionale al diametro della cannula di ritorno. Pertanto, è necessario utilizzare cannule con il diametro più grande possibile per ottimizzare il flusso sanguigno. Il circuito ECMO può essere configurato come VV-ECMO o come VA-ECMO

- VV-ECMO, la cannula di drenaggio viene solitamente inserita nella vena femorale destra e la cannula di ritorno nella vena giugulare interna destra (Figura 3). In alternativa, la cannula di drenaggio può essere inserita nella vena giugulare e la cannula di ritorno nella vena femorale (fig.3).³⁵ L'uso di una cannula a doppio lume consente il drenaggio del sangue e le funzioni di ritorno attraverso lo stesso accesso venoso, offrendo una maggiore mobilità del paziente.

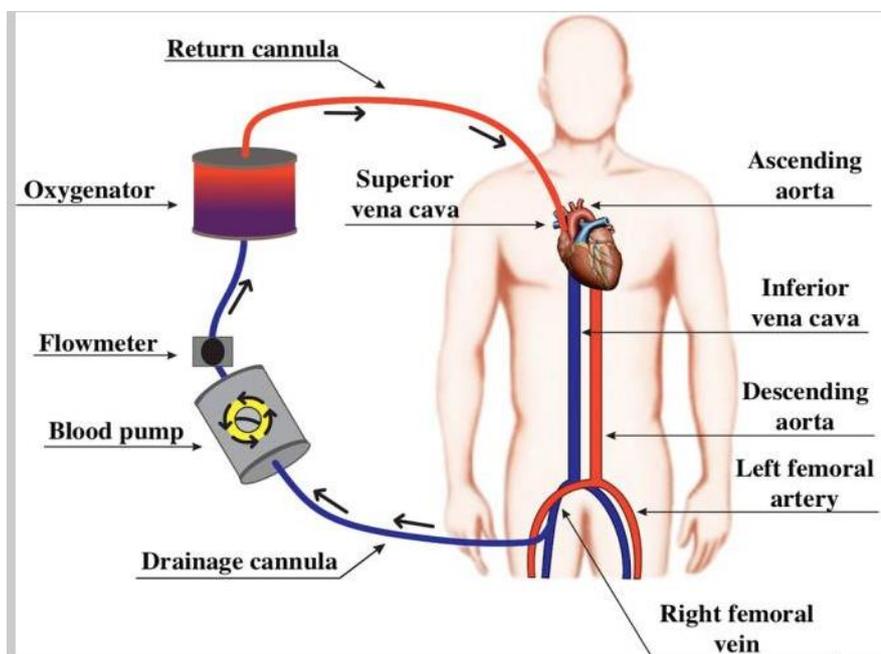


Fig.3 (A prospective comparison of atrio-femoral and femoro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. Rich PB, Awad SS, Crotti)

³⁵ A prospective comparison of atrio-femoral and femoro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. Rich PB, Awad SS, Crotti S, Hirsch RB, Bartlett RH, Schreiner RJ J Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Oct; 116(4):628-32.

- In VA-ECMO, la cannula di drenaggio viene inserita in un accesso venoso e la cannula di ritorno in un accesso arterioso. VA-ECMO può essere classificata come centrale o periferica, a seconda dei vasi cannulati (Figura 4). Nella configurazione centrale, la cannula di drenaggio può essere inserita direttamente nell'atrio destro e la cannula di ritorno nel segmento ascendente dell'aorta. Nella configurazione periferica, il sangue può essere drenato attraverso le vene femorali o giugulari e ritorna al paziente attraverso le arterie carotide, ascellare o femorale (fig. 4).³⁶ Pertanto, una caratteristica del VA-ECMO è l'esclusione della circolazione polmonare.

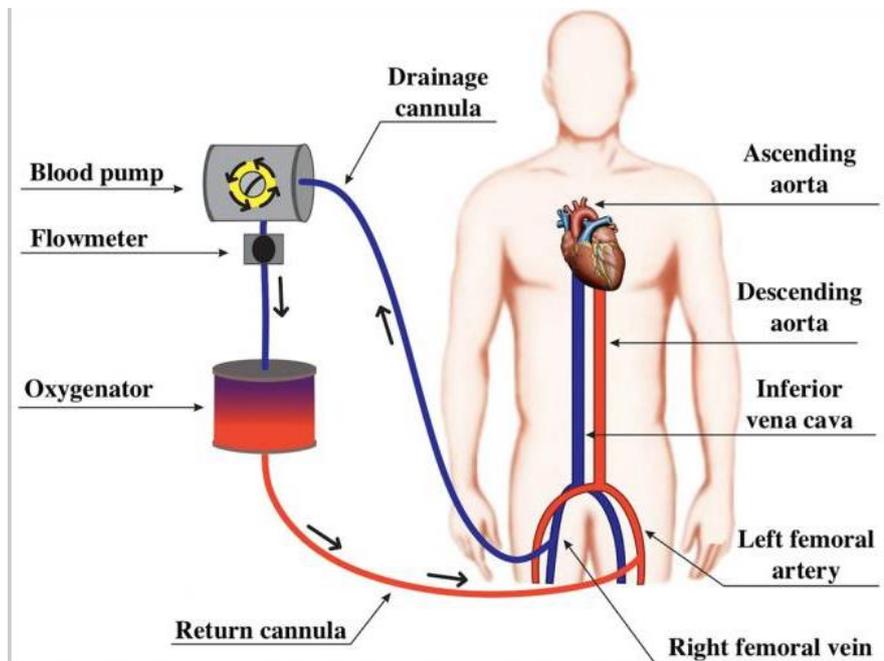


Fig. 4 (Reeb J, Olland A, Renaud S, Lejay A, Santelmo N, Massard G, et al. Vascular access for extracorporeal life support: tips and tricks.)

³⁶ Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence. Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM
J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Jul; 152(1):20-32

2.3 Trattamento

Di solito, la maggior parte dei pazienti che hanno iniziato l'ECMO si trovano in vari stati di disordine metabolico. Pazienti con grave sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) senza miglioramento della ventilazione ottimizzata e della terapia di supporto sono potenziali candidati per l'ECMO. Le controindicazioni sono relative e devono essere prese in considerazione dopo aver valutato il rapporto rischio-beneficio individuale. L'ECMO team è formato dal cardiocirurgo; perfusionista; infermieri; anestesista rianimatore; nutrizionista e fisioterapista. Durante il trattamento bisogna valutare attentamente le funzioni vitali del paziente, la gestione delle linee infusive, gestione delle apparecchiature, somministrazione della terapia, valutare eventuali segni ischemici, effettuare l'igiene personale. Il fattore determinante nella scelta di una procedura di scambio gassoso extracorporeo è il flusso sanguigno. Per una sostituzione più o meno completa della funzione di scambio gassoso dei polmoni, sono solitamente necessari flussi sanguigni elevati dipendenti dalla gittata cardiaca (CO) del paziente. Maggiore è la CO, maggiore è la miscela di sangue di ritorno venoso al flusso sanguigno dopo l'ossigenazione della membrana extracorporea (ECMO) nel cuore destro, che si traduce in un minore effetto di ossigenazione per la circolazione arteriosa. Il flusso sanguigno richiesto durante l'approccio veno-venoso per ottenere un'ossigenazione arteriosa accettabile è solitamente compreso tra 3 e 6 L / min.³⁷

Nei primi giorni sarà indispensabile per migliorare l'efficacia dell'ECMO una sedazione profonda, che sarà comunque ridotta in modo graduale tenendo conto della situazione clinica del paziente. Durante le prime 24-48 ore i pazienti sperimentano una fase oligurica poiché il circuito ECMO innesca una reazione infiammatoria acuta. Ciò porta a perdita capillare e deplezione del volume intravascolare con conseguente necrosi tubulare acuta. Dopo 48 ore inizia la fase diuretica (che è uno dei primi segni di ripresa). Se l'oliguria persiste per 48-72 ore,

³⁷ Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T Crit Care. 2011; 15(6):243.

spesso sono necessari diuretici per ridurre l'edema. Quando l'insufficienza renale non migliora, è possibile aggiungere al circuito la terapia sostitutiva renale continua (CRRT).³⁸

Lo stato del volume per quanto riguarda la gestione vascolare può essere valutato clinicamente in base alla produzione di urina, alla pressione venosa centrale, ai segni fisici di perfusione e al peso corporeo.

Le linee guida ELSO raccomandano l'interruzione del trattamento ECMO "Se non c'è speranza di sopravvivenza in buone condizioni, la cessazione dell'ECMO è giustificata".³⁹ Ne sono un esempio un grave danno cerebrale o nessuna prospettiva di miglioramento cardiaco o polmonare. Tuttavia, la valutazione della capacità di recupero dei polmoni può essere difficile ed è definita in modo diverso dai centri ECMO. Ci sono centri che interrompono la terapia non qualora non ci fosse alcun miglioramento dopo 2 o 4 settimane di terapia ECMO senza la possibilità di un trapianto. Altri centri considerano la situazione individuale del paziente indipendentemente dalla durata della terapia ECMO. Secondo il registro dell'ELSO il periodo di utilizzo più lungo di un ECMO respiratorio è di 315 giorni.⁴⁰

2.4 Complicazioni

Le complicanze dell'ECMO sono molto comuni e, sono associate a un aumento significativo della morbilità e della mortalità. Queste complicazioni possono essere correlate alle patologie del paziente in seguito ad un peggioramento della condizione clinica o possono ricondursi all'utilizzo dell'ECMO (inserimento chirurgico, tubi del circuito, anticoagulazione ecc.).

L'ECMO inserito per supporto polmonare ha meno complicazioni rispetto all'ECMO inserito per supporto cardiogeno. La complicanza più frequente durante l'ECMO è l'emorragia, compresa tra il 10-30%.⁴¹ Il sanguinamento può verificarsi nel sito chirurgico, nel sito della cannula o nel sito di una precedente procedura invasiva, intratoracica, addominale o può

³⁸ Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy.

Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, Hadem J, Reising A, Haverich A, Kühn C, Fischer S Nephrol Dial Transplant. 2013 Jan; 28(1):86-90.

³⁹ Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) (2013) Linee guida per l'insufficienza respiratoria degli adulti.

⁴⁰ Rapporto internazionale ELSO (2017) <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> . 26 febbraio 2017

⁴¹ Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. Bartlett RH, Gattinoni L Minerva Anestesiol. 2010 Jul; 76(7):534-40.

verificarsi anche emorragia retroperitoneale. Il sanguinamento può aumentare a causa dell'eparina sistemica, della disfunzione piastrinica e dell'emodiluizione del fattore di coagulazione. Il sanguinamento viene gestito riducendo o interrompendo l'eparina e l'infusione di piastrine e fattori di coagulazione.

L'emorragia polmonare è osservata comunemente nei pazienti in ECMO. La gestione include il controllo del sanguinamento, l'uso di steroidi e una frequente broncoscopia per liberare le vie aeree. Nei pazienti che ricevono ECMO può verificarsi trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Quando HIT è dimostrato, l'infusione di eparina deve essere sostituita da un anticoagulante non eparinico come la Bivalirudina.

Le complicanze neurologiche sono altamente variabili tra il 4-37%, l'incidenza della maggiore morbilità neurologica nei pazienti cardiopatici come riportato da ELSO è più alta nei neonati, con il 7% che soffre di convulsioni, 3,5% infarto e emorragia intracranica dell'11%. I bambini hanno un'incidenza leggermente inferiore di convulsioni ed emorragie e un'incidenza leggermente superiore di infarto. In tutte le fasce d'età i pazienti che soffrono di complicanze neurologiche maggiori hanno una sopravvivenza ospedaliera inferiore.⁴²

Le aritmie possono verificarsi a seguito di ipossia e squilibrio elettrolitico o di una patologia cardiaca evidenziata.

Complicazioni settiche: perché il circuito ECMO rappresenta un grande corpo estraneo intravascolare e la manipolazione frequente aumenta il rischio di infezione, sono necessarie quindi rigorose precauzioni asettiche. La presenza di infezione viene monitorata ottenendo colture dal circuito almeno una volta alla settimana o quando si sospetta un'infezione. Sulla base dell'esperienza istituzionale, la frequenza del protocollo può variare.

Le complicanze metaboliche: includono squilibri elettrolitici e ipo o iperglicemia. L'ECMO può alterare la concentrazione sierica dei farmaci a causa dell'aumento del volume di

⁴² Neurologic complications and neurodevelopmental outcome with extracorporeal life support. Mehta A, Ibsen LM World J Crit Care Med. 2013 Nov 4; 2(4):40-7.

distribuzione e della ridotta funzionalità renale o epatica. È necessaria cautela quando vengono somministrati farmaci terapeutici ristretti e possono essere necessarie modifiche della dose.⁴³

Complicanze meccaniche: i coaguli nel circuito sono la complicanza meccanica più comune (19%). I grossi coaguli possono causare fallimento dell'ossigenatore, coagulopatia da consumo ed emboli polmonari o sistemici. Più recentemente, sono stati utilizzati sistemi ECMO rivestiti di eparina per diminuire la frequenza di questa complicanza.

Fluidi, elettroliti e nutrizione: i pazienti in ECMO richiedono un attento monitoraggio di fluidi ed elettroliti (potassio, magnesio, fosforo e calcio ionizzato). I requisiti ad alta energia dovrebbero essere soddisfatti utilizzando tecniche di iperalimentazione. Il peso del paziente aumenta nei primi 1-3 giorni in ECMO a causa della necessità di rianimazione con liquidi, ritenzione di liquidi e fase oligurica.

Gestione del sistema cardiovascolare: devono essere mantenuti a livelli accettabili la perfusione sistemica e il volume intravascolare. Una buona gittata cardiaca dovrebbe essere ottenuta con agenti inotropi. L'ecocardiografia deve essere eseguita per valutare le condizioni del cuore e il recupero del cuore, escludere la trombosi e deve essere ripetuta in caso di cambiamenti significativi nel flusso ECMO o deterioramento dell'emodinamica del paziente.

Gestione del sistema polmonare: l'ECMO viene utilizzato temporaneamente in attesa del recupero polmonare. In alcuni centri è stata utilizzata una PEEP alta per evitare l'atelettasia. L'igiene polmonare è rigorosa e richiede frequenti cambi di posizione, aspirazione endotracheale ogni 4 ore a seconda delle secrezioni, e broncoscopia quando necessario.

2.5 Decapneizzazione

Uno studio recente ha mostrato che l'ipercapnia acuta nell'ARDS era associata ad un aumento della mortalità. L'ipercapnia acuta può avere conseguenze emodinamiche e portare a

⁴³ Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. J Crit Care. 2012 Dec; 27(6):741.e9-18.

ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca destra⁴⁴. Per evitare i problemi associati all'ipercapnia sono stati creati sistemi di rimozione extracorporea di CO₂ (ECCO 2 R). L'ECCO 2 R ha consentito la ventilazione in modo protettivo senza le conseguenze di ipercapnia e acidosi.

La decapneizzazione può essere considerata come una tecnica terapeutica intermedia tra la ventilazione meccanica invasiva e l'ECMO. Questo sistema riesce a funzionare con un basso flusso ematico (tratta circa 400 ml al minuto). Pur non correggendo completamente le ipossie gravi riesce a ridurre il volume e le pressioni esercitati dal ventilatore in modo tale da ridurre il danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI)

Questo semplice sistema a basso flusso grazie alla presenza di un ossigenatore e di un emofiltro consente la rimozione extracorporea da 20 a 70% di anidride carbonica (CO₂).⁴⁵ Questo metodo si è dimostrato efficace anche nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) specialmente nei pazienti con acidosi respiratoria.

Per l'accesso vascolare, vengono utilizzate diverse cannule. I sistemi a flusso molto basso utilizzano spesso cateteri per dialisi a doppio lume. Sebbene il prezzo sia molto basso, il tasso di ricircolo è alto con questi cateteri limitando l'efficienza della rimozione della CO₂. Per velocità di flusso sanguigno più elevate, è possibile utilizzare cannule a doppio lume appositamente progettate, di solito nell'intervallo da 14,5 a 20 Fr. È importante notare che gli adattatori per queste cannule più piccole sono spesso 0,6 cm, mentre le cannule più grandi (> 20 Fr) di solito utilizzano adattatori di 1 cm, come viene utilizzato per ECMO ad alto flusso. In alternativa alle cannule a doppio lume costose e specificamente progettate, è possibile utilizzare due piccole cannule a lume singolo che offrono il vantaggio di minori rischi e costi di impianto e quasi nessun ricircolo, mentre lo svantaggio principale è che devono essere cannulati due vasi.

Come accennato in precedenza, i sistemi ECCO 2 R con velocità di flusso sanguigno comprese tra 200 e 400 mL / min sono tipicamente azionati da pompe a rulli, ad eccezione del sistema

⁴⁴ Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2017 Feb;43(2):200–8.

⁴⁵ Goligher EC, Amato MBP, Slutsky AS. Applying precision medicine to trial design using physiology. Extracorporeal CO₂ removal for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:558–568. doi: 10.1164/rccm.201701-0248CP.

Hemolung RAS (ALung Technologies, Pittsburgh, PA, USA) appositamente progettato e quelli con le velocità di flusso sanguigno superiori a 500 ml / min sono generalmente azionate da pompe centrifughe, chiamate anche pompe rotative del sangue. Un confronto diretto del potenziale di emolisi, coagulazione e risposta infiammatoria, e quindi una preferenza universale tra pompe a rulli e pompe centrifughe, appare difficile a causa dei vari sistemi e campi di applicazione versatili. Tuttavia, le pompe centrifughe svolgono un ruolo importante nei sistemi di assistenza polmonare extracorporea, soprattutto per la loro capacità di aumentare il flusso sanguigno ben oltre i 400 ml / min, se necessario.

La quantità di rimozione di CO₂ dipende dagli obiettivi del trattamento per il paziente. Una velocità del flusso sanguigno di 1000 ml / min rimuove metà della CO₂ e può correggere anche l'acidosi respiratoria grave ⁴⁶, mentre velocità del flusso sanguigno molto basse hanno un effetto meno pronunciato. Pertanto, basse velocità di flusso possono essere più appropriate nei pazienti con acidosi respiratoria meno grave o per ridurre l'invasività della ventilazione meccanica nell'ARDS. Tuttavia, attualmente non ci sono dati di alta qualità per una raccomandazione basata sull'evidenza nella BPCO o nell'ARDS. Gli autori pertanto raccomandano di tentare di includere tutti i pazienti con potenziali indicazioni per ECCO 2R in ampi registri osservazionali o sperimentazioni cliniche quando possibile.

La velocità del flusso sanguigno è il principale determinante e il modo più semplice per aumentare la velocità di rimozione della CO₂. Alcuni studi dimostrano che una velocità di flusso di sangue di 250 mL / min rimuove 40-60 ml di CO₂ / min, pari al 20-25% del totale di CO₂ della produzione nei pazienti a riposo, mentre un aumento la velocità del flusso sanguigno fino a 1000 mL / min rimuove circa 150 mL di CO₂ / min⁴⁷

Nella maggior parte dei pazienti, questa velocità di flusso sanguigno è sufficiente per rimuovere circa il 50-60% della CO₂ totale, che può essere associata a un importante impatto clinico.

⁴⁶ Venovenous extracorporeal CO₂ removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations. Karagiannidis C, Kampe KA, Sipmann FS, Larsson A, Hedenstierna G, Windisch W, Mueller T Crit Care. 2014 Jun 17; 18(3):R124.

⁴⁷ Venovenous extracorporeal CO₂ removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations. Karagiannidis C, Kampe KA, Sipmann FS, Larsson A, Hedenstierna G, Windisch W, Mueller T Crit Care. 2014 Jun 17; 18(3):R124.

Nella vena femorale viene inserito un catetere a doppio lume la quale una volta aspirato, il sangue viene spinto all'interno del decapneizzatore attraverso il quale viene rimossa la CO₂ per mezzo di una membrana semipermeabile. Il sangue ossigenato passa successivamente nell'emofiltro che ha il compito di separare in parte l'acqua plasmatica, il sangue che esce dall'emofiltro viene reinfuso nel paziente. L'acqua plasmatica ottenuta permette la diluizione del sangue all'interno del Decapneizzatore permettendo una maggiore estrazione di CO₂; (fig.5) inoltre la diluizione riesce a ridurre il dosaggio di anticoagulante mentre per quanto concerne la funzionalità dell'emofiltro impedisce il passaggio diretto dell'ossigeno scongiurando di fatto la formazione di bolle.



Fig. 5 (MJ source © 2007)

CAPITOLO 3

Supporto vitale extracorporeo: revisione della letteratura

3.1 Introduzione

Nonostante l'uso di strategie di ventilazione protettiva polmonare (LPV) (tecniche di ventilazione a bassa pressione e volume ridotto) per ridurre il danno polmonare indotto dalla ventilazione, una forma grave di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è stata associata a tassi di mortalità, talvolta superiori al 60%.⁴⁸ Per le forme più refrattarie di insufficienza respiratoria, l'ossigenazione della membrana extracorporea venosa (VV-ECMO) è la configurazione preferita per il supporto vitale extracorporeo (ECLS), mentre nelle forme meno gravi di ARDS, la rimozione di anidride carbonica extracorporea a basso flusso (ECCO 2 R) potrebbe essere applicato, consentendo ultra-LPV con pressioni inferiori delle vie aeree.⁴⁹ L'ECMO venoarterioso (VA-ECMO) è solitamente limitato ai pazienti con insufficienza ventricolare sinistra o destra. Tuttavia, recentemente, importanti miglioramenti tecnici sono stati applicati ai sistemi ECMO⁵⁰, ma poiché queste tecniche sono costose e sono associate a eventi avversi molto gravi, è necessaria un'evidenza di alta qualità, soprattutto da studi randomizzati controllati (RCT), prima che queste tecniche possano diventare il "il fulcro" nella gestione dell'ARDS da moderata a grave e refrattaria ipossiémica. Sfortunatamente, la valutazione di precedenti RCT e studi osservazionali ha rivelato importanti problemi metodologici.

⁴⁸ Bellani G., Laffey J. G., Pham T., et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788–800. doi: 10.1001/jama.2016.0291

⁴⁹ Combes A, Pesenti A, Ranieri VM
Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 1; 195(9):1161-1170.

Position paper for the organization of ECMO programs for cardiac failure in adults.

⁵⁰ Position paper for the organization of ECMO programs for cardiac failure in adults.

Abrams D, Garan AR, Abdelbary A, Bacchetta M, Bartlett RH, Beck J, Belohlavek J, Chen YS, Fan E, Ferguson ND, Fowles JA, Fraser J, Gong M, Hassan IF, Hodgson C, Hou X, Hryniewicz K, Ichiba S
Intensive Care Med. 2018 Jun; 44(6):717-729.

3.2 Obiettivo dello studio

In questo studio, l'intento, è quello di determinare l'efficacia di ECMO ed ECCO 2 R nei pazienti con ARDS da moderata grave. In particolar modo si andrà a stimare il tasso di mortalità dei pazienti trattati con ECLS rispetto ai pazienti trattati con ventilazione meccanica invasiva.

3.3 Materiali e metodi

Due revisori (DA e VK) hanno cercato studi clinici in modo sistematico e indipendente utilizzando combinazioni dei seguenti termini di ricerca: "supporto vitale extracorporeo", "ossigenazione extracorporea della membrana", "rimozione extracorporea di anidride carbonica", "ipossiemia", "distress respiratorio acuto sindrome", " mortalità "e" esito ". La US National Library of Medicine (PubMed), Web of Science, Cochrane Library e Excerpta Medical Database (EMBASE) sono state incluse nella ricerca, che inizialmente ha avuto luogo nella prima settimana di settembre 2018 e poi è stata aggiornata con ulteriori informazioni nella seconda settimana di novembre 2018 e l'ultima settimana di maggio 2019. Innanzitutto, gli studi recuperati sono stati selezionati in base ai titoli e agli abstract. Solo gli studi sugli esseri umani e che avevano un abstract in inglese sono stati inclusi per lo screening. Secondo, il testo completo degli articoli selezionati è stato valutato per prendere una decisione finale per l'inclusione. Infine, gli elenchi di riferimento degli articoli ammissibili sono stati controllati per articoli potenzialmente rilevanti (non inclusi nelle prime ricerche online). I testi integrali di questi articoli aggiuntivi sono stati studiati anche per l'ammissibilità e l'eventuale inclusione. Eventuali discrepanze tra i due revisori sono state discusse con un terzo revisore (FF) fino a quando non è stato raggiunto un consenso .

In totale, 20 studi clinici pubblicati sono stati inclusi nella revisione corrente. La prima ricerca elettronica in un database online ha rivelato 2.155 articoli per la valutazione, di cui 271 articoli full-text sono stati recuperati per ulteriore aggiudicazione e revisione full-text dopo la rimozione di duplicati e recensioni e dopo la selezione del titolo e dell'abstract. Infine, 17 articoli hanno soddisfatto i criteri della revisione, mentre altri tre articoli sono stati recuperati dall'elenco di

riferimento degli articoli pertinenti, che sono stati poi inclusi anche nella revisione finale (per un totale di 20).

Il principale risultato di interesse era la mortalità ospedaliera e, nello specifico è stata valutata la mortalità in terapia intensiva a 6 mesi. Per trovare un eventuale conclusione, anche se rischiosa, è stato deciso di mettere in comune i risultati delle otto prove VV-ECMO (due RCT più recente, due quasi-RCT, e quattro studi osservazionali prospettici) insieme.⁵¹ Sono state condotte tre analisi di sottogruppi limitate a studi con alta evidenza metodologica e un basso rischio di bias: (1) analisi di sottogruppi VV-ECMO (quattro studi, due RCT e due quasi-RCT), (2) analisi di sottogruppi VV-ECMO in due RCT più recenti e (3) ECCO 2 R Analisi del sottogruppo R (due RCT). Inoltre, i due RCT ECCO 2 R sono stati analizzati quantitativamente separatamente. E' stata fatta una distinzione tra ECMO ed ECCO 2 R nella presentazione degli studi. Questa distinzione potrebbe essere considerata in qualche modo discutibile in quanto non esiste un ampio consenso o una standardizzazione su questo tema e vi è una considerevole sovrapposizione tra le due tecniche. Tuttavia, sebbene l'ECMO rimanga la prima scelta nei pazienti con ipossiemia refrattaria, l'ECCO 2 R viene solitamente utilizzato nei casi meno gravi di ARDS nel tentativo di facilitare o estendere la ventilazione a basso volume e a bassa pressione. La differenza fondamentale tra le due tecniche è la velocità del flusso sanguigno. Nella tecnica ECCO 2 R, vengono utilizzate basse velocità di flusso sanguigno (0,4–1 lt / min), con supporto respiratorio parziale e senza effetti significativi sull'ossigenazione del sangue. Invece, nella tecnica ECMO, vengono utilizzati flussi sanguigni di 3-7 lt / min, fornendo un supporto respiratorio totale con una significativa ossigenazione e rimozione di CO₂. Inoltre, rispetto all'ECMO, le cannule ECCO 2 R sono più piccole (tra 13 e 19 Fr) e concettualmente identiche ai cateteri per dialisi. In generale, la procedura ECCO 2 R è più semplice e con meno eventi avversi.⁵² I risultati sono stati riportati utilizzando gli odds ratio (OR) e i loro intervalli

⁵¹ Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.

Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. N Engl J Med. 2018 May 24; 378(21):1965-1975.

⁵² Extracorporeal techniques in acute respiratory distress syndrome.

di confidenza al 95% (IC). L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando lo strumento Meta-Essentials per la meta-analisi⁵³ e SPSS versione 22 (IBM SPSS Statistics per Mac, Armonk, NY, USA).

3.4 Prove di valutazione dell'ECMO

Attualmente, tre RCT stanno valutando l'efficacia dell'ECMO. Lo studio RCT prospettico di Combes et al., ha valutato l'efficacia di VV-ECMO in pazienti con ARDS grave (studio EOLIA),⁵⁴ ma molte conclusioni della loro analisi hanno diverse problematiche. In primo luogo, secondo i risultati dello studio, gli autori hanno concluso che, tra i pazienti con ARDS grave, non c'era una differenza statisticamente significativa con l'uso di ECMO rispetto a una strategia di ventilazione meccanica convenzionale (44 su 124 pazienti (35%) e 57 di 125 (46%) sono morti rispettivamente nel gruppo ECMO e nel gruppo di controllo (rischio relativo, 0,76; intervallo di confidenza al 95% (CI), da 0,55 a 1,04; P= 0,09)). La differenza dell'11% nella mortalità a 60 giorni tra i gruppi, sebbene non statisticamente significativa, sia certamente clinicamente importante, considerando il 95% CI, che per lo più è inferiore a 1, e il fatto che i pazienti molto malati passano all'ECMO, probabilmente uno studio statisticamente significativo avrebbe favorito l'ECMO. Questa convinzione è rafforzata non solo dai risultati dell'endpoint secondario dello studio (fallimento del trattamento a 60 giorni (RR, 0,62; IC 95%, da 0,47 a 0,82; P<0.001)) ma anche da un'analisi bayesiana post hoc pubblicata di recente dello studio EOLIA.⁵⁵ Secondo tale analisi, la probabilità di qualsiasi beneficio (rischio relativo <1) con l'uso precoce di ECMO è alta, compresa tra l'88% e il 99%. Inoltre, le probabilità di una

Parekh M, Abrams D, Brodie D
Ann Transl Med. 2017 Jul; 5(14):296.

⁵³ Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: A free and simple tool for meta-analysis.

Suurmond R, van Rhee H, Hak T
Res Synth Methods. 2017 Dec; 8(4):537-553.

⁵⁴ Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.

Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet.
N Engl J Med. 2018 May 24; 378(21):1965-1975.

⁵⁵ Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial.

Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Jüni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A
JAMA. 2018 Dec 4; 320(21):2251-2259.

riduzione della mortalità con l'uso precoce di ECMO, dato lo studio EOLIA e i risultati di studi precedenti su pazienti con ARDS grave, sono molto incoraggianti. In secondo luogo, una grande preoccupazione deriva dal fatto che i ricercatori, anche nel gruppo di ventilazione meccanica convenzionale, hanno incluso l'ECMO come terapia di salvataggio (questione etica), rendendo molto difficile trarre conclusioni definitive sull'utilità dell'ECMO.

Un altro RCT prospettico, lo studio CESAR, è stato condotto nel Regno Unito dal 2001 al 2006 (pubblicato nel 2009) per valutare VV-ECMO per l'ARDS grave.⁵⁶ In questo studio, i pazienti con ARDS refrattaria sono stati assegnati a un unico centro esperto per la valutazione VV-ECMO, mentre i pazienti randomizzati nel gruppo di controllo sono stati trattati in centri designati utilizzando LPV. Lo studio ha arruolato pazienti da 68 centri e ha prodotto risultati promettenti: la mortalità a 6 mesi o la disabilità grave (entrambi erano esiti primari) era significativamente inferiore nei 90 pazienti del gruppo VV-ECMO (37% contro 53%, $P=0,03$). Gli autori hanno concluso che i pazienti con ARDS ipossiemicici gravi trasferiti in un centro ECMO specializzato hanno mostrato un miglioramento significativo nella sopravvivenza senza grave disabilità a 6 mesi. Sfortunatamente, lo studio ha sofferto di importanti problemi metodologici che limitano queste conclusioni finali. In primo luogo, LPV non era standardizzato, soprattutto per il gruppo di controllo, mentre i pazienti VV-ECMO trascorrevano molto più tempo sotto LPV. In secondo luogo, 22 pazienti randomizzati nel gruppo VV-ECMO non hanno ricevuto affatto l'ECMO. In terzo luogo, cinque pazienti del gruppo VV-ECMO sono morti durante il trasporto al centro ECMO prima di ricevere l'ECMO.

Nel 2009, durante la pandemia di influenza A (H1N1), i pazienti con grave insufficienza respiratoria che hanno ricevuto la terapia ECMO hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza, ma gli studi in cui sono stati inclusi non sono stati randomizzati. Tuttavia, due quasi RCT hanno valutato l'ECMO durante quel periodo. Innanzitutto, uno studio osservazionale di controllo abbinato con 75 pazienti del Regno Unito ha riportato un tasso di

⁵⁶ Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, CESAR trial collaboration. Lancet. 2009 Oct 17; 374(9698):1351-63.

mortalità inferiore impressionante nei pazienti con ARDS affetti dall' influenza A H1N1 trattati con VV-ECMO rispetto ai pazienti con ARDS senza terapia ECMO (23,7% contro 52,5% , P = 0,006, per la corrispondenza individuale; 24% contro 46,7%, P = 0,008, per la corrispondenza del punteggio di propensione; e 24% contro 50,7%, P = 0,001, per la corrispondenza GenMatch).⁵⁷ Lo studio ha utilizzato tre diverse forme di corrispondenza dei casi attraverso dati osservazionali per ridurre al minimo i fattori di confusione nella stima dell'efficacia della terapia.⁵⁸

In secondo luogo, nel 2013, un nuovo studio proveniente dalla Francia – il più grande studio di coorte di ARDS correlata all'influenza A- (H1N1-) trattata con ECMO - non è riuscita a dimostrare un risultato efficace nel migliore i pazienti trattati con ECMO. Nello studio, 103 pazienti con ARDS che hanno ricevuto ECMO entro la prima settimana di ventilazione meccanica sono stati confrontati con 157 pazienti che avevano ARDS grave ma non hanno ricevuto ECMO. Questo è stato anche uno studio caso-controllo abbinato in cui solo i pazienti più giovani trattati con ECMO e gravemente ipossemici hanno mostrato tassi di mortalità inferiori. Generalmente utilizzando un sottogruppo di pazienti ben abbinato, non esistevano differenze di mortalità tra i pazienti trattati con ECMO⁵⁹ e quelli trattati convenzionalmente (50% vs. 40%, P= 0,32). I ricercatori hanno concluso che il trattamento con ECMO potrebbe non essere generalizzabile a tutti i pazienti con ARDS per varie cause. In effetti, l'efficacia e la sicurezza di VV-ECMO nei pazienti con ARDS rimangono una questione aperta. Secondo i risultati nei pazienti ECMO, potrebbe essere necessaria una strategia ultra-LPV per migliorare i risultati.

⁵⁷ Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM
JAMA. 2011 Oct 19; 306(15):1659-68.

⁵⁸ Stratification-score matching improves correction for confounding by population stratification in case-control association studies.

Epstein MP, Duncan R, Broadaway KA, He M, Allen AS, Satten GA
Genet Epidemiol. 2012 Apr; 36(3):195-205.

⁵⁹ Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis.

Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, Mourvillier B, Ara-Somohano C, Bastien O, Zogheib E, Clavel M, Constan A, Marie Richard JC, Brun-Buisson C, Brochard L, REVA Research Network.
Am J Respir Crit Care Med. 2013 Feb 1; 187(3):276-85

Inoltre, l'ECMO è stato valutato in quattro studi osservazionali prospettici. Nel 2010, in uno studio prospettico osservazionale su pazienti trattati per ARDS confermata correlata all'influenza A (H1N1-), i ricercatori hanno concluso che l'ECMO può essere un trattamento di salvataggio efficace, specialmente per i pazienti che presentano insufficienza respiratoria refrattaria rapida, in particolare se presentata precocemente. presso un centro di riferimento specializzato .⁶⁰

Quattro anni prima, nel 2006, in uno studio prospettico osservazionale, il trattamento con ECMO non mostrava alcun beneficio in termini di mortalità .⁶¹ In quello studio, la mortalità nei pazienti trattati con ECMO tendeva ad essere superiore a quella con trattamento conservativo (46,9% vs 28,8%, P = 0,059), ma questi pazienti erano anche significativamente più malati.

Nel 2000, in un altro studio osservazionale prospettico non controllato, i ricercatori hanno presentato i loro 10 anni di esperienza di lavoro con ECMO⁶². Dei 245 pazienti che hanno sofferto di ARDS grave, 62 sono stati trattati con ECMO. Il tasso di sopravvivenza nei pazienti non trattati con ECMO è stato del 61% (non significativamente diverso da quello dei pazienti trattati con ECMO).

Nel 1997, in uno studio osservazionale prospettico non controllato, è stato raggiunto un alto tasso di sopravvivenza in 122 pazienti con ARDS utilizzando un algoritmo clinico che include l'ECMO.⁶³ Nei pazienti non ECMO, il tasso di sopravvivenza era dell'89%, mentre nei pazienti ECMO, il tasso di sopravvivenza era del 55%.

Molti studi osservazionali retrospettivi hanno valutato anche l'ECMO. In uno studio di coorte di recente pubblicazione, multicentrico, retrospettivo senza eguali e abbinati, l'uso di VV-ECMO è

⁶⁰Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study.

Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, Dizier S, Forel JM, Guervilly C, Gariboldi V, Collart F, Michelet P, Perrin G, Charrel R, Papazian L
Intensive Care Med. 2010 Nov; 36(11):1899-905.

⁶¹ Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange.

Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J
Intensive Care Med. 2006 Oct; 32(10):1627-31.

⁶² Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A

Sono J Surg. 2000 Aug; 180 (2): 144-54.

⁶³ High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation.

Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, Frey DJ, Hoffmann O, Keske U, Falke KJ
Intensive Care Med. 1997 Aug; 23(8):819-35.

stato confrontato con la ventilazione meccanica convenzionale in pazienti ipossiemicici gravi che mostravano un rischio di mortalità inferiore e una durata maggiore della degenza in terapia intensiva .⁶⁴

Nel 2015, in uno studio retrospettivo, i pazienti affetti da ARDS trattati con ECMO avevano tassi di sopravvivenza ospedaliera più elevati rispetto ai pazienti con un punteggio di gravità della malattia simile e di età simile che non erano stati trattati con ECMO.⁶⁵

Nel 2011 è stata pubblicata l'esperienza della rete ECMO italiana durante la pandemia di influenza A (H1N1) del 2009 .⁶⁶ Nel complesso, la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera è stata del 68,3% (41 pazienti). È interessante notare che il tasso di complicanze maggiori associate all'ECMO era basso, il tasso di sopravvivenza era più alto nei pazienti che avevano ricevuto ECMO prima. Infine, nel gennaio 2018 in uno studio osservazionale retrospettivo, sono stati valutati gli esiti a 6 mesi di pazienti con ARDS grave immunocompromessi salvati dall'ECMO.⁶⁷ I ricercatori hanno concluso che un basso tasso di sopravvivenza a 6 mesi dei pazienti immunocompromessi supporta la restrizione ECMO per i pazienti con una prognosi più realistica, uno stato funzionale accettabile e pochi fattori di rischio di mortalità pre-ECMO.

⁶⁴ Early veno-venous extracorporeal membrane oxygenation is associated with lower mortality in patients who have severe hypoxemic respiratory failure: A retrospective multicenter cohort study. Kanji HD, McCallum J, Norena M, Wong H, Griesdale DE, Reynolds S, Isac G, Sirounis D, Gunning D, Finlayson G, Dodek P J Crit Care. 2016 Jun; 33():169-73.

⁶⁵ Severe Acute Respiratory Distress Syndrome With and Without Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Score Matched Study. Tsai HC, Chang CH, Tsai FC, Fan PC, Juan KC, Lin CY, Yang HY, Kao KC, Fang JT, Yang CW, Chang SW, Chen YC Ann Thorac Surg. 2015 Aug; 100(2):458-64.

⁶⁶ The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, Iotti GA, Arcadipane A, Panarello G, Ranieri VM, Terragni P, Antonelli M, Gattinoni L, Oleari F, Pesenti A Intensive Care Med. 2011 Sep; 37(9):1447-57

⁶⁷ Schmidt M., Schellongowski P., Patroniti N., et al. Six-month outcome of immunocompromised patients with severe acute respiratory distress syndrome rescued by extracorporeal membrane oxygenation. An international multicenter retrospective study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;197(10):1297–1307. doi: 10.1164/rccm.201708-1761oc.

Nella tabella seguente sono riassunti gli studi della revisione:

TEST CLINICO	Progettazione Studio	Ventilazione protettiva polmonare ECLS	Ventilazione protettiva polmonare gruppo di controllo	Rischio Bias	Risultato
Morris et al.	40 pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica acuta trattati con ventilazione a rapporto inverso rispetto a VV-ECCO 2 R	No	No	Basso	Nessuna differenza significativa nella mortalità, 67% di mortalità nel gruppo ECCO 2 R.
Peek et al. Studio CESAR	180 pazienti trattati con ARDS trattati con ventilazione meccanica invasiva rispetto a VV-ECMO	Si	Si	Basso	Mortalità significativamente ridotta (37% contro 53% nel gruppo di controllo)
Bein et al. Prova Xtravent	79 pazienti con ARDS trattati con ventilazione polmonare ultraprotettiva mediante ECCO 2 R rispetto a IMV convenzionale	Si	Si	Basso	Favorisce l'ECCO 2 R rispetto all'IMV convenzionale. Più giorni senza ventilatore in pazienti con rapporto P / F <150
Combes et al. Studio EOLIA	249 pazienti con ARDS grave trattati con IMV rispetto a VV-ECMO	Si	Si	Basso	Nessuna differenza significativa nella mortalità dei 2 gruppi

STUDIO OSSERVAZIONALE	Progettazione studio	Ventilazione protettiva polmonare nel gruppo ECLS	Ventilazione protettiva polmonare gruppo controllo	Rischio bias	Risultato
Lewandowski et al.	Studio osservazionale prospettico di coorte: 73 pazienti con ARDS grave trattati con ECMO contro 49 pazienti trattati con IMV	N/A	Si	Alto	L'ECMO non era associato a un tasso di mortalità inferiore
Mols et al	Studio osservazionale prospettico di coorte: 245 pazienti con ARDS grave, di cui 62 trattati con ECMO	Si	Si	Alto	L'ECMO era associato a un tasso di mortalità inferiore
Beiderlinden et al.	Studio osservazionale prospettico di coorte: 150 pazienti con ARDS grave, di cui 32 trattati con ECMO vs 118 trattati con IMV	Si	N/A	Alto	La mortalità nei pazienti ECMO tendeva ad essere superiore a quella nei pazienti con trattamento conservativo
Patroniti et al.	Studio osservazionale retrospettivo: 153 pazienti affetti da ARDS per influenza A (H1N1), di cui 60 trattati con ECMO vs. nessuna terapia con ECMO	N/A	N/A	Alto	L'ECMO può essere un efficace trattamento di salvataggio nei pazienti con ARDS
Noah et al.	Studio osservazionale prospettico di coorte: 75 coppie abbinate di pazienti affetti da ARDS dovuta all'influenza A (H1N1), trattati con VV-ECMO vs. nessuna terapia ECMO	Si	N/A	Basso	L'uso di ECMO è stato associato a una mortalità inferiore rispetto ai pazienti corrispondenti non inviati all'ECMO
Tsai et al.	Studio retrospettivo osservazionale abbinato caso-controllo: pazienti con ARDS, trattati con ECMO vs. nessuna terapia ECMO	N/A	Si	Alto	L'uso di ECMO era associato a un minor rischio di mortalità

3.5 Prove di valutazione di ECCO 2 R

Attualmente, due RCT valutano ECCO 2 R. L' ECCO 2 R a basso flusso compresa la ventilazione inversa a pressione controllata, è stato utilizzato in un RCT nel 1990, ma il processo interrotto precocemente dopo che 40 pazienti erano stati arruolati.⁶⁸ Tra i 21 pazienti randomizzati al gruppo ECCO 2 R, la sopravvivenza a 30 giorni è stata del 33% contro il 42% nel gruppo di ventilazione meccanica di controllo (P = 0,8), mentre numerose complicanze emorragiche erano presenti anche nel gruppo ECCO 2 R, la quale è stata la principale critica allo studio. Lo studio è stato interrotto dopo la seconda analisi e dopo che erano stati inclusi 40 pazienti. Gli autori hanno concluso che ECCO 2 R non dovrebbe essere un'opzione nei pazienti con ARDS.

Il metodo AV-ECCO 2 R è stato rivalutato in un RCT prospettico con 79 pazienti (lo studio Xtravent).⁶⁹ Nello studio, i ricercatori hanno confrontato la strategia del volume corrente inferiore (3 ml / kg) combinata con la rimozione di AV-ECCO 2 R rispetto alla LPV "convenzionale" (6 ml / kg, strategia ARDSNet) nell'ARDS grave. A 60 giorni, non vi era grande differenza per quanto riguarda il numero di giorni senza ventilatore (33,2 per il gruppo di studio vs 29,2 per il gruppo di controllo, P = 0,47). L'analisi post hoc dei sottogruppi, tuttavia, ha rivelato che i pazienti con un rapporto PaO₂ / FiO₂ ≤150 mmHg alla randomizzazione ha avuto un numero significativamente maggiore di giorni senza ventilatore a 28 e 60 giorni e ha avuto uno svezzamento più rapido dalla ventilazione meccanica. Il tasso di mortalità era basso e non differiva tra i gruppi (16,5%). I ricercatori hanno concluso che AV-ECCO 2 R potrebbe essere uno strumento prezioso nei pazienti con ARDS grave perché consente l'uso di volumi correnti molto bassi. Le gravi complicanze che si verificano durante

⁶⁸ Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome.

Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmussen B
Am J Respir Crit Care Med. 1994 Feb; 149(2 Pt 1):295-305.

⁶⁹ Lower tidal volume strategy (≈3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study.

Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke KD, Lubnow M, Slutsky AS
Intensive Care Med. 2013 May; 39(5):847-56.

l'uso di AV-ECCO 2 R sono sempre state una preoccupazione, ma nello studio si sono verificate solo complicazioni moderate in tre pazienti (7,5%) e nessuna di queste complicanze ha portato a una compromissione permanente.

Recentemente, la fattibilità e la sicurezza dell'ECCO 2 R sono state valutate in uno studio a braccio singolo (lo studio SUPERNOVA).⁷⁰ In quello studio prospettico, multicentrico, internazionale, sono stati arruolati 95 pazienti e 78 di loro (82%) hanno raggiunto la ventilazione ultraprotettiva entro 24 ore. Questo studio ha dimostrato che l'ECCO 2 R potrebbe essere utilizzato per ridurre al minimo l'acidosi respiratoria applicando una strategia ventilatoria ultraprotettiva nei pazienti con ARDS moderata. Tuttavia, considerando i livelli relativamente alti di eventi avversi, i ricercatori hanno concluso la necessità di RCT per valutare se i benefici della tecnica superano i suoi rischi.

3.6 Risultati

La maggior parte degli studi presenta importanti limitazioni per quanto riguarda la qualità e il design, con una sostanziale eterogeneità qualitativa tra di loro. Nei 20 studi inclusi (2.956 pazienti), 1.185 pazienti hanno ricevuto ECLS. Di questi, 976 pazienti hanno ricevuto ECMO e 209 pazienti hanno ricevuto ECCO 2 R. Quando è stato utilizzato ECMO, i ricercatori hanno utilizzato principalmente VV-ECMO, ma in un piccolo numero di pazienti è stato utilizzato anche VA-ECMO. Sette studi (428 pazienti ECMO) avevano arruolato principalmente pazienti affetti da ARDS associata a H1N1, mentre uno studio (203 pazienti) ha arruolato pazienti immunocompromessi. Il livello di bias è stato stimato utilizzando lo strumento di rischio di bias Cochrane Collaboration⁷¹. In generale, c'era un livello significativo di eterogeneità tra gli studi

⁷⁰ Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study.

Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the “Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal for New-Onset moderate to severe ARDS” (SUPERNOVA) investigators.

Intensive Care Med. 2019 May; 45(5):592-600.

⁷¹ The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA, Cochrane Bias Methods Group., Cochrane Statistical Methods Group.

BMJ. 2011 Oct 18; 343():d5928.

clinici, il che ha reso rischioso raggruppare i dati in una meta-analisi. Anche i Cochrane Collaborative Review Groups hanno concluso questo in una recente revisione sistematica.⁷² Tuttavia, ad eccezione della revisione narrativa degli studi più importanti, sono stati analizzati quantitativamente anche quelli di alta evidenza metodologica.

3.6.1 Valutazione qualitativa dello studio e dei bias

I tassi di mortalità nel gruppo ECLS erano altamente variabili negli studi inclusi (range, 24-90%) con i tassi di mortalità più bassi riportati negli studi pubblicati negli anni più recenti. La ventilazione protettiva polmonare (LPV) sia nel gruppo ECLS che nel gruppo di controllo è stato indicato in sei studi,⁷³ mentre in due studi, LPV è stato riferito solo nel gruppo ECLS.⁷⁴

Un basso rischio di bias è stata stimata per i cinque RCT (tre valutavano l'ECMO e due l'ECCO 2 R) e le due quasi-RCT, mentre tutti gli altri studi osservazionali avevano pazienti più gravi nel gruppo ECLS, limitando il confronto delle due diverse modalità in un gruppo simile di pazienti.

I 5 studi clinici randomizzati possiamo così sintetizzarli:

- Zapol et al: 90 pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica acuta trattati con ventilazione meccanica invasiva e VA-ECMO, La LPV non è stata applicata nel gruppo di controllo e neanche nel gruppo ECLS. Nessun miglioramento con l'uso di ECMO, mortalità complessiva > 90%.⁷⁵

⁷² Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 22; 1():CD010381.

⁷³ Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoué A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. *N Engl J Med.* 2018 May 24; 378(21):1965-1975.

⁷⁴ Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J. *Intensive Care Med.* 2006 Oct; 32(10):1627-31.

⁷⁵ Zapol WM, Snider MT, Donald Hill JD, et al. Ossigenazione extracorporea della membrana per insufficienza respiratoria acuta grave. Uno studio prospettico randomizzato. *Il Journal of the American Medical Association*. 1979; 242 (2): 2193-2196. doi: 10.1001/jama.1979.03300200023016.

- Morris et al: 40 pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica acuta trattati con ventilazione a rapporto inverso (IRV) IMV vs IMV con VV-ECCO 2 R. Nessuna differenza significativa nella mortalità, 67% di mortalità nel gruppo ECCO 2 R.⁷⁶
- Peek et al. Studio CESAR: 180 pazienti con ARDS trattati con IMV e VV-ECMO. Adotta la ventilazione protettiva polmonare sia nel gruppo di controllo sia nel ECLS. Mortalità significativamente ridotta (37% contro 53% nei controlli).⁷⁷
- Bein et al. Prova Xtravent: 79 pazienti con ARDS trattati con ventilazione polmonare ultraprotettiva mediante ECCO 2 R rispetto a IMV convenzionale. Adotta la ventilazione protettiva polmonare sia nel gruppo di controllo sia nel. Favorisce l'ECCO 2 R rispetto all'IMV convenzionale. Più giorni senza ventilatore in pazienti con rapporto P / F <150.⁷⁸
- Combes et al. Studio EOLIA: 249 pazienti con ARDS grave trattati con IMV e con VV-ECMO. Adotta la ventilazione protettiva polmonare sia nel gruppo di controllo sia nel ECLS. Nessuna differenza significativa nella mortalità a 60 giorni tra i 2 gruppi.⁷⁹

3.6.2 Valutazione quantitativa

La mortalità ospedaliera è stata riportata in 11 studi. Di questi, 10 studi inclusi nei risultati aggregati (su 1.497 pazienti, 1.040 hanno ricevuto ECLS). I principali studi che sono stati valutati sono due RTC;⁸⁰ due quasi-RTC⁸¹ e quattro studi osservazionali,⁸² l'ECMO non ha mostrato

⁷⁶ Morris A. H., Wallace C. J., Menlove R. L., et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;149(21):295–305. doi: 10.1164/ajrcm.149.2.8306022

⁷⁷ Peek G. J., Mugford M., Tiruvoipati R., et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9698):1351–1363. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61069-2.

⁷⁸ Bein T., Weber-Carstens S., Goldmann A., et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(5):847–856. doi: 10.1007/s00134-012-2787-6

⁷⁹ Combes A., Hajage D., Capellier G., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(21):1965–1975. doi: 10.1056/nejmoa1800385.

⁸⁰ Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebretton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. *N Engl J Med*. 2018 May 24; 378(21):1965-1975.

⁸¹ Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM

alcun beneficio per quanto riguarda la sopravvivenza nei pazienti affetti da ARDS grave. Infine, i risultati dei due RCT che hanno valutato l'ECCO 2 R⁸³ non hanno mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza nel gruppo ECCO 2 R rispetto al gruppo di controllo.

3.7 Discussione

La revisione e meta-analisi di 20 studi che includevano 2.956 pazienti non hanno rivelato differenze significative nella mortalità nei pazienti con ARDS trattati con ECLS. Tuttavia, se limitato a studi di qualità superiore, l'ECMO ha ridotto la mortalità intraospedaliera rispetto alle tecniche di ventilazione meccanica convenzionali. Inoltre, i pazienti con ARDS associata a H1N1 hanno mostrato un significativo beneficio di mortalità dall'ECLS, soprattutto quelli più giovani. Il sanguinamento è risultato essere il principale evento avverso associato all'ECLS, mentre il barotrauma era più elevato nei gruppi ECLS. Tuttavia, la nuova generazione di dispositivi sembrano essere più efficienti in quanto biocompatibile e provocano minor complicanze coagulative perché richiedono dosi di anticoagulanti inferiori e sono associati a minori complicazioni emorragiche.⁸⁴ L'inclusione di RCT, quasi RCT e studi osservazionali (prospettivi e retrospettivi) e la loro analisi narrativa insieme alla meta-analisi degli studi di alta qualità consentono una valutazione più solida del potenziale impatto dell'ECLS sull'ARDS. In due revisioni e studi di meta-analisi pubblicati di recente, i risultati erano simili a quelli dello studio attuale.⁸⁵ In questo studio sono stati inclusi due studi importantissimi molto recenti come

JAMA. 2011 Oct 19; 306(15):1659-68.

⁸² Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study.

Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, Dizier S, Forel JM, Guervilly C, Gariboldi V, Collart F, Michelet P, Perrin G, Charrel R, Papazian L
Intensive Care Med. 2010 Nov; 36(11):1899-905.

⁸³ Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study.

Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the "Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal for New-Onset moderate to severe ARDS" (SUPERNOVA) investigators.

Intensive Care Med. 2019 May; 45(5):592-600.

⁸⁴ Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adults: practical aspects of circuits, cannulae, and procedures.

Sidebotham D, Allen SJ, McGeorge A, Ibbott N, Willcox T
J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012 Oct; 26(5):893-909.

⁸⁵ Extracorporeal life support for acute respiratory failure. A systematic review and metaanalysis.

Munshi L, Telesnicki T, Walkey A, Fan E
Ann Am Thorac Soc. 2014 Jun; 11(5):802-10.

lo studio EOLIA e lo studio SUPERNOVA, che valutano la fattibilità e la sicurezza dell'ECCO 2 R per facilitare la ventilazione ultraprotettiva in pazienti con ARDS moderata. In Questo studio purtroppo ci sono dei limiti importanti. Innanzitutto, è stato osservato un'elevata eterogeneità nei risultati, che era prevista considerando i cambiamenti nelle pratiche di terapia intensiva, le differenze nel design, i criteri di inclusione e le tecnologie ECLS nel tempo. Tuttavia lo scopo, era quello di incorporare l'intero corpo di prove. In secondo luogo, i risultati quantitativi sono tratti da un numero limitato di studi, quasi la metà di tutti quelli considerati nella revisione, il che non consente la fiducia nella coerenza dei risultati. Terzo, le tecnologie ECLS cambiano nel tempo, ma non è stato specificato un punto limite per studiare tecniche ECLS più biocompatibili o moderne. Per affrontare i cambiamenti temporali nelle pratiche di terapia intensiva e ECLS sono state considerate le analisi dei sottogruppi, inclusi studi ECMO di alta qualità e strategie LPV, mentre gli studi ECCO2R sono stati analizzati separatamente. Inoltre, sebbene sono stati inclusi una serie di studi osservazionali, che sono più soggetti a bias rispetto agli RCT, la meta-analisi è stata limitata studi con una qualità metodologica superiore. Uno studio internazionale sta attualmente valutando la tecnica ECCO 2 R, che consente l'ultra-LPV nei pazienti con ARDS. Nel Regno Unito, lo studio clinico REST (Clinical Trials.gov NCT02654327) sta valutando pazienti con ARDS trattati con ventilazione a volume corrente inferiore rispetto all'assistenza standard e include 1.120 pazienti con $PaO_2 / FiO_2 < 150$ mmHg.

3.8 Conclusioni

Secondo i risultati, l'uso di ECLS non è associato a un beneficio nel tasso di mortalità nei pazienti con ARDS. Tuttavia, quando limitato a studi di qualità superiore, l'ECMO è responsabile di un significativo supporto temporaneo nell'insufficienza polmonare e / o cardiaca refrattaria rispetto alla gestione clinica convenzionale. Nonostante la recente pubblicazione dello studio EOLIA del 2018⁸⁶ abbiamo ancora urgentemente bisogno di ulteriori RCT adeguatamente progettati che consentano la valutazione meno distorta dell'efficacia dell'ECLS. Fino a quando non sarà possibile ottenere dati di alta qualità, l'ECLS dovrebbe essere lasciata come opzione di terapia di salvataggio per i pazienti con ARDS ipossiémico grave.

⁸⁶ Combes A., Hajage D., Capellier G., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(21):1965–1975. doi: 10.1056/nejmoa1800385

BIBLIOGRAFIA

1. European Lung Foundation(ELF)
2. Acute respiratory distress in adults, augustt 12, 1967. D.Ashbaugh, d.B Bigelow, M.D Colorado, ThomasL. Petty, M.D Colorado, BernaedE. Levine, M.D Michigan.
3. Ferguson D., Eddy, CamporotaL, Antonelli M., Anzueto A. , Beale R., Brochard L., Brower R., Esteban A. , Gattinoni L., Rhodes A., Arthur S; Slutsky, Vincent J.S., Gordon D Rubenfeld, Thompson B.T. , Ranieri V. M., The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material intensive care Med. 2012 Aug; 38(10) 1731-2
4. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH 38 (10): 1573-82.
Intensive Care Med. 2012 Feb; 38(2):210-20.
5. Silverthorn D.U; William C., Claire W.; Andrew C. Human physiology. 3° ediz. Univeristy of Texas; casa editrice Ambrosiana; 2007. 17:476-489
Pulmonary edema. Staub NC Physiol Rev. 1974 Jul; 54(3):678-811.
6. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury.
7. Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA
J Clin Invest. 2009 Nov; 119(11):3450-61.
8. Mechanisms of bacterial virulence in pulmonary infections.
Moskowitz SM, Wiener-Kronish JP Curr Opin Crit Care. 2010 Feb; 16(1):8-12.
9. Fan E.; Brodie D.; slutsky A.; Jama, 2018 Feb 20;319(7):698-710
10. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA 2012; 307:2526-33
11. Huang D, Ma H, Xiao Z, Blaivas M, Chen Y, Wen J, Guo W, Liang J, Liao X, Wang Z, Li H, Li J, Chao Y, Wang XT, Wu Y, Qin T, Su K, Wang S, Tan N. Diagnostic value of cardiopulmonary ultrasound in elderly patients with acute respiratory distress syndrome. BMC Pulm Med. 2018 Aug 13;18(1):136

- 12.**Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*. 2008 May;133(5):1120-7
- 13.**sharma NS, Lal CV, Li JD, Lou XY, Viera L, Abdallah T, King RW, Sethi J, Kanagarajah P, Restrepo-Jaramillo R, Sales-Conniff A, Wei S, Jackson PL, Blalock JE, Gaggar A, Xu X. The neutrophil chemoattractant peptide proline-glycine-proline is associated with acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018 Nov 01;315(5):L653-L661.
- 14.** Chen WL, Lin WT, Kung SC, Lai CC, Chao CM. The Value of Oxygenation Saturation Index in Predicting the Outcomes of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Med*. 2018 Aug 08;7(8)
- 15.** Rawal G, Yadav S, Kumar R. Acute Respiratory Distress Syndrome: An Update and Review. *J Transl Int Med*. 2018 Jun;6(2):74-77
- 16.**Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L., PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 06;368(23):2159-68
- 17.**National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):1997-2008.
- 18.**National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Hite RD, Harabin AL. Confronto di due strategie di gestione dei fluidi nel danno polmonare acuto. *N Engl J Med*. 15 giugno 2006; 354 (24): 2564-75
- 19.** A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A.,

EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975

20. Gadre SK, Duggal A, Mireles-Cabodevila E, Krishnan S, Wang XF, Zell K, Guzman J. Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(17):e0487

21. Monitoraggio della Nutrizione Artificiale, *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale*, 2002 s34-s36;

22. R. Azzolina, G. Arrabito, Regole di comportamento e norme di controllo nella nutrizione enterale del paziente critico, *Acta Medica Mediterranea*, 2005, 19:145;

23. Bellingeri A. Il prontuario per la gestione delle lesioni cutanee. CdG Editore; Pavia 2013: pp.14

24. Nurse24.it

25. Extracorporeal Life Support Registry Report. Available online: <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>, accessed on February 15 2015.

26. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. GIBBON JH Jr *Minn Med*. 1954 Mar; 37(3):171-85; passim.

27. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F
N Engl J Med. 1972 Mar 23; 286(12):629-34

28. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.

Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, CESAR trial collaboration. *Lancet*. 2009 Oct 17; 374(9698):1351-63.

29. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults.

Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J, Leprince P, Combes A. *Intensive Care Med.* 2013 May; 39(5):838-46.

30. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence.

Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM

J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Jul; 152(1):20-32.

31. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ELSO Guidelines for Cardiopulmonary extracorporeal life support. Ann Arbor, MI, USA: ELSO; 2013.

32. Brodie D, Bacchetta M., Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults.

N Engl J Med. 2011 Nov 17; 365(20):1905-14.

33. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1905-14.

34. Reeb J, Olland A, Renaud S, Lejay A, Santelmo N, Massard G, Falcoz PE, Vascular access for extracorporeal life support: tips and tricks, *J Thorac Dis.* 2016 Apr; 8(Suppl 4):S353-63.

35. Rich PB, Awad SS, Crotti S, Hirschl RB, Bartlett RH, Schreiner RJ

A prospective comparison of atrio-femoral and femoro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Oct; 116(4):628-32..

36. Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM, Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Jul; 152(1):20-32

37. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation, *Crit Care.* 2011; 15(6):243.

38. Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, Hadem J, Reising A, Haverich A, Kühn C, Fischer S., Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy, *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jan; 28(1):86-90.

- 39.** Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) (2013) Linee guida per l'insufficienza respiratoria degli adulti.
- 40.** Rapporto internazionale ELSO (2017), raggiungibile al sito <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>. visitato in data 26 febbraio 2017
- 41.** Bartlett RH, Gattinoni L Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure, *Minerva Anesthesiol.* 2010 Jul; 76(7):534-40.
- 42.** Mehta A, Ibsen LM, Neurologic complications and neurodevelopmental outcome with extracorporeal life support, *World J Crit Care Med.* 2013 Nov 4; 2(4):40-7.
- 43.** Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA, Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation, *J Crit Care.* 2012 Dec; 27(6):741.e9-18.
- 44.** Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2017 Feb;43(2):200–8.
- 45.** Goligher EC, Amato MBP, Slutsky AS. Applying precision medicine to trial design using physiology. Extracorporeal CO2 removal for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:558–568. doi: 10.1164/rccm.201701-0248CP.
- 46.** Karagiannidis C, Kampe KA, Sipmann FS, Larsson A, Hedenstierna G, Windisch W, Mueller T., Venovenous extracorporeal CO2 removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations, *Crit Care.* 2014 Jun 17; 18(3):R124.
- 47.** Bellani G., Laffey J. G., Pham T., Combes A, Pesenti A, Ranieri VM, Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA.* 2016;315(8):788–800. doi: 10.1001/jama.2016.0291
Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 1; 195(9):1161-1170.
- 48.** Position paper for the organization of ECMO programs for cardiac failure in adults.
- 49.** Abrams D, Garan AR, Abdelbary A, Bacchetta M, Bartlett RH, Beck J, Belohlavek J, Chen YS, Fan E, Ferguson ND, Fowles JA, Fraser J, Gong M, Hassan IF, Hodgson C, Hou X, Hryniewicz K, Ichiba S., Position paper for the organization of ECMO programs for cardiac failure in adults, *Intensive Care Med.* 2018 Jun; 44(6):717-729.

- 50.** Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome, EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet, *N Engl J Med.* 2018 May 24; 378(21):1965-1975.
- 51.** Parekh M, Abrams D, Brodie D., Extracorporeal techniques in acute respiratory distress syndrome, *Ann Transl Med.* 2017 Jul; 5(14):296.
- 52.** Suurmond R, van Rhee H, Hak T., Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: A free and simple tool for meta-analysis, *Res Synth Methods.* 2017 Dec; 8(4):537-553.
- 53.** Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Jüni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A., Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial, *JAMA.* 2018 Dec 4; 320(21):2251-2259.
- 54.** Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, CESAR trial collaboration, Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial, *The Lancet.* 2009 Oct 17; 374(9698):1351-63.
- 55.** Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM, Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1), *JAMA.* 2011 Oct 19; 306(15):1659-68.
- 56.** Epstein MP, Duncan R, Broadaway KA, He M, Allen AS, Satten GA., Stratification-score matching improves correction for confounding by population stratification in case-control association studies, *Genet Epidemiol.* 2012 Apr; 36(3):195-205.

- 57.** Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, Mourvillier B, Ara-Somohano C, Bastien O, Zogheib E, Clavel M, Constan A, Marie Richard JC, Brun-Buisson C, Brochard L, Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. REVA Research Network, *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 1; 187(3):276-85
- 58.** Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, Dizier S, Forel JM, Guervilly C, Gariboldi V, Collart F, Michelet P, Perrin G, Charrel R, Papazian L., Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med.* 2010 Nov; 36(11):1899-905.
- 59.** Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J., Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange, *Intensive Care Med.* 2006 Oct; 32(10):1627-31.
- 60.** Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, Frey DJ, Hoffmann O, Keske U, Falke KJ, High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation, *Intensive Care Med.* 1997 Aug; 23(8):819-35.
- 61.** Kanji HD, McCallum J, Norena M, Wong H, Griesdale DE, Reynolds S, Isac G, Sirounis D, Gunning D, Finlayson G, Dodek P., Early veno-venous extracorporeal membrane oxygenation is associated with lower mortality in patients who have severe hypoxemic respiratory failure: A retrospective multicenter cohort study. *J Crit Care.* 2016 Jun; 33():169-73.
- 62.** Tsai HC, Chang CH, Tsai FC, Fan PC, Juan KC, Lin CY, Yang HY, Kao KC, Fang JT, Yang CW, Chang SW, Chen YC., Acute Respiratory Distress Syndrome With and Without Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Score Matched Study, *Ann Thorac Surg.* 2015 Aug; 100(2):458-64.
- 63.** Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, Iotti GA, Arcadipane A, Panarello G, Ranieri VM, Terragni P, Antonelli M, Gattinoni L, Oleari F, Pesenti A., The

Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks, *Intensive Care Med.* 2011 Sep; 37(9):1447-57

64. Schmidt M., Schellongowski P., Patroniti N., et al. Six-month outcome of immunocompromised patients with severe acute respiratory distress syndrome rescued by extracorporeal membrane oxygenation. An international multicenter retrospective study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2018;197(10):1297–1307. doi: 10.1164/rccm.201708-1761oc.

65. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmusson B., Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome, *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Feb; 149(2 Pt 1):295-305.

66. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke KD, Lubnow M, Slutsky AS., Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study, *Intensive Care Med.* 2013 May; 39(5):847-56.

67. Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, European Society of Intensive Care Medicine Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. Trials Group and the “Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal for New-Onset moderate to severe ARDS” (SUPERNOVA) investigators. *Intensive Care Med.* 2019 May; 45(5):592-600.

68. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA, Cochrane Bias Methods Group., Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18; 343():d5928.

- 69.** Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C., Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults, *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 22; 1():CD010381.
- 70.** Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet, Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome, *N Engl J Med.* 2018 May 24; 378(21):1965-1975.
- 71.** Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J., Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange, *Intensive Care Med.* 2006 Oct; 32(10):1627-31.
- 72.** Zapol WM, Snider MT, Donald Hill JD, et al. Ossigenazione extracorporea della membrana per insufficienza respiratoria acuta grave. Uno studio prospettico randomizzato. *Il Journal of the American Medical Association* . 1979; 242 (2): 2193–2196. doi: 10.1001 / jama.1979.03300200023016.
- 73.** Morris A. H., Wallace C. J., Menlove R. L., et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1994;149(21):295–305. doi: 10.1164/ajrccm.149.2.8306022
- 74.** Peek G. J., Mugford M., Tiruvoipati R., et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2009;374(9698):1351–1363. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61069-2.
- 75.** Bein T., Weber-Carstens S., Goldmann A., et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus ‘conventional’ protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. *Intensive Care Medicine.* 2013;39(5):847–856. doi: 10.1007/s00134-012-2787-6

- 76.** Combes A., Hajage D., Capellier G., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(21):1965–1975. doi: 10.1056/nejmoa1800385.
- 77.** Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet, *N Engl J Med*. 2018 May 24; 378(21):1965-1975.
- 78.** Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM, Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1), *JAMA*. 2011 Oct 19; 306(15):1659-68.
- 79.** Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, Dizier S, Forel JM, Guervilly C, Gariboldi V, Collart F, Michelet P, Perrin G, Charrel R, Papazian L., Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study, *Intensive Care Med*. 2010 Nov; 36(11):1899-905.
- 80.** Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the “Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal for New-Onset moderate to severe ARDS” (SUPERNOVA) investigators Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study, *Intensive Care Med*. 2019 May; 45(5):592-600.
- 81.** Sidebotham D, Allen SJ, McGeorge A, Ibbott N, Willcox T, Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adults: practical aspects of circuits, cannulae, and procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Oct; 26(5):893-909.

82. Munshi L, Telesnicki T, Walkey A, Fan E., Extracorporeal life support for acute respiratory failure. A systematic review and metaanalysis, *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Jun; 11(5):802-10.

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento particolare innanzitutto alla Dottoressa Tiziana Traini per la stima e la fiducia che ha sempre mostrato nei miei confronti, per il suo sostegno, per aver condiviso con me il suo sapere e le sue conoscenze, per il suo contagioso entusiasmo ed, infine, per l'attenzione che rivolge ai giovani.

Vorrei inoltre ringraziare il Dottor Stefano Marcelli una persona meravigliosa, la quale mi ha dato un grande aiuto e consigli per poter terminare al meglio questo percorso.

Infine ringraziare tutte quelle persone che mi sono sempre state vicino, in particolar modo i miei genitori, che nonostante abbiano passato momenti difficilissimi, hanno sempre creduto in me dandomi la forza di combattere e di raggiungere l'obiettivo che ho sempre desiderato.

Sidorel