# Come orientarsi tra contropulsatore, Impella e ossigenazione a membrana extracorporea

Francesco Burzotta, Giulio Russo, Eloisa Basile, Cristina Aurigemma, Antonio Maria Leone, Giampaolo Niccoli, Italo Porto, Piergiorgio Bruno, Massimo Massetti, Filippo Crea, Carlo Trani

Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

The use of percutaneous mechanical circulatory support systems in the setting of both high-risk percutaneous coronary intervention (PCI) and cardiogenic shock is an emerging, controversial issue in contemporary clinical cardiology. The most common devices are the intra-aortic balloon pump (IABP), the Impella and the extracorporeal membrane oxygenator (ECMO). Technical progress, equipment improvement and growing cath-lab team expertise are allowing to offer critical patients different levels of assistance according to the selected device. Indeed, they are extremely different and the selection of the proper device for each clinical scenario might be tricky.

In high-risk PCI, mechanical hemodynamic support serves the purpose of preventing hemodynamic collapse during the procedure. According to baseline risk stratification, IABP or Impella are usually considered whereas ECMO is seldom considered as a third option for highly selected patients.

Cardiogenic shock and cardiac arrest are still associated with high mortality rates. In these conditions mechanical support may be promising. The lack of benefit observed with the systematic use of the IABP (combined with the increased mortality associated with higher number of inotropic drugs) is actually prompting to increasingly consider Impella and ECMO use in critically ill patients.

The development of multidisciplinary local protocols is considered pivotal to improve management and outcome of those patients requiring percutaneous circulatory support devices.

**Key words.** Extracorporeal membrane oxygenation; Impella; Intra-aortic balloon pump; Mechanical circulatory support; Percutaneous coronary intervention.

G Ital Cardiol 2018;19(6 Suppl 1):5S-13S

# **INTRODUZIONE**

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

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

© 2018 Il Pensiero Scientifico Editore

F.B., C.A., A.M.L., C.T., G.N. e I.P. dichiarano di aver ricevuto onorari per relazioni da Abiomed. Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Francesco Burzotta** Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario A. Gemelli, Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma

e-mail: francesco.burzotta@unicatt.it

- contropulsatore (intra-aortic balloon pump, IABP), consistente in un pallone posizionato in aorta toracica discendente che si gonfia (diastole) e sgonfia (sistole) comportando un aumento della perfusione coronarica e una riduzione del postcarico¹;
- Impella, una pompa coassiale che viene posizionata per via retrograda in posizione transvalvolare aortica e funziona aspirando il sangue dal ventricolo sinistro per espellerlo direttamente in aorta ascendente<sup>2</sup>;
- ossigenazione a membrana extracorporea (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), un sistema in grado di vicariare contemporaneamente la funzione di pompa del cuore (pompa esterna collegata con cannule variamente configurabili) e di ossigenazione dei polmoni<sup>3</sup>.

La descrizione dettagliata dei tre sistemi esula dal presente manoscritto, ma la Figura 1 fornisce una schematizzazione della classica configurazione di impianto percutaneo ottenibile per via percutanea transfemorale con ciascun sistema.

La corretta scelta del sistema, del timing di impianto, la durata del supporto e la prevenzione delle eventuali complicanze rappresentano i punti fondamentali della gestione dei pazienti in cui si decide di impiantare un sistema di supporto meccanico. Purtroppo, le evidenze scientifiche sono estremamente controverse e attualmente il comportamento attuato da diversi centri è per lo più basato su orientamenti ed esperienze locali così da risultare estremamente variabile. Nelle di-

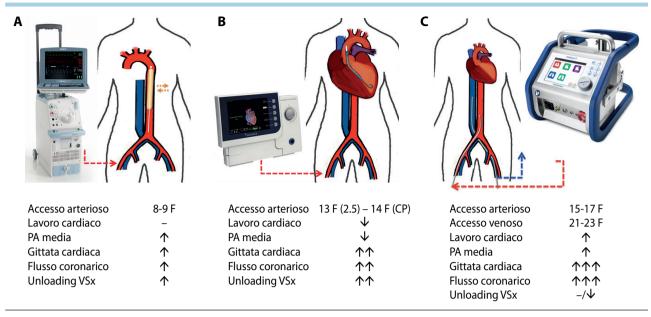


Figura 1. I principali dispositivi di supporto emodinamico: contropulsatore aortico (A), Impella (B), sistema di ossigenazione a membrana extracorporea (C).

PA, pressione arteriosa; VSx, ventricolo sinistro.

verse realtà cliniche, le modalità di impianto e le figure professionali che si prendono carico della decisione circa impianto/ rimozione sono molto variabili. All'interno di tale variabilità, tuttavia, l'impianto percutaneo effettuato in sala di emodinamica appare estremamente promettente. Inoltre, tra i vari scenari clinici in cui il supporto emodinamico meccanico può avere un ruolo, l'angioplastica (percutaneous coronary intervention, PCI) ad alto rischio e lo shock cardiogeno rappresentano due identità completamente differenti e chiaramente individuabili.

In questo manoscritto, abbiamo cercato di accettare la sfida di riflettere sulla nostra esperienza clinica e sui dati scientifici disponibili al fine di condividere il razionale per la scelta dell'uso di sistemi di assistenza meccanica percutanea nella PCI ad alto rischio e nello shock cardiogeno.

# SCELTA DELL'ASSISTENZA MECCANICA PERCUTANEA NELL'ANGIOPLASTICA AD ALTO RISCHIO

## Definizione di angioplastica ad alto rischio

La definizione di PCI ad alto rischio rappresenta un concetto in continua evoluzione. Gli score di rischio clinico (come EuroSCORE e STS score) sono derivati da studi in ambito cardiochirurgico e sono entrati nella pratica clinica al fine di facilitare l'individuazione dei pazienti a maggior rischio in caso di intervento chirurgico<sup>4</sup>. Non sorprendentemente, gli stessi score sono in grado di stratificare la prognosi dei pazienti che vengono sottoposti a PCI<sup>5,6</sup>. In altre parole, l'alto rischio chirurgico si traduce in caso di rivascolarizzazione percutanea, in alto rischio di eventi avversi durante e dopo la PCI. Tale rischio è probabilmente inferiore a quello associato a chirurgia e questo porta spesso a considerare la PCI come una buona opzione per pazienti ad alto rischio chirurgico. Nella programmazione di una procedura di PCI però altri fattori, quali la complessità del quadro anatomico e il programma di rivascolarizzazione da mettere in atto, contribuiscono in maniera decisiva alla complessità attesa per la PCI. La Tabella 1 riassume gli aspetti che possono concorrere alla definizione di una PCI ad alto rischio. I sistemi di assistenza meccanica possono avere un ruolo protettivo dalle conseguenze dell'ischemia miocardica associata alle manovre della PCI e pertanto il loro impiego profilattico può essere considerato in quei pazienti in cui il rischio di intolleranza emodinamica e/o complicanze ischemiche è stato individuato come alto prima della procedura.

Tabella 1. Fattori che concorrono a determinare un alto rischio nell'angioplastica.

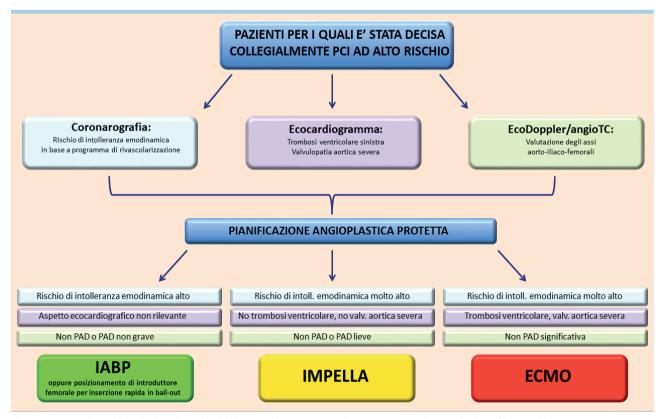
Coronaropatia	Aspetti clinici	Aspetti emodinamici
<ul> <li>Malattia multivasale e/o tronco comune non protetto</li> <li>Occlusioni croniche totali</li> <li>Rivascolarizzazione estesa</li> <li>Numero di gonfiaggi di palloni/stent</li> <li>Impiego di dispositivi aggiuntivi (rotablator)</li> </ul>	Comorbilità e condizioni cardiologiche che riducono la tolleranza all'ischemia miocardica quali:  – Età avanzata  – Diabete  – Insufficienza cardiaca  – Vasculopatia periferica	<ul> <li>Disfunzione ventricolare sinistra</li> <li>Instabilità emodinamica transitoria</li> <li>Scompenso cardiaco congestizio</li> </ul>

#### Ruolo dei sistemi di supporto emodinamico

Nell'ambito delle PCI ad alto rischio, i sistemi di supporto emodinamico più impiegati sono l'IABP e l'Impella. Per quanto riguarda l'ECMO, i dati nel contesto della PCI ad alto rischio sono limitati a pochi casi clinici<sup>7-9</sup>. Recentemente uno studio monocentrico<sup>10</sup> ha descritto l'outcome in 12 pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio mediante supporto con ECMO. Non sono stati riscontrati eventi cardiaci e cerebrovascolari maggiori intraospedalieri e a 6 mesi dalla procedura soltanto 2 pazienti hanno richiesto un'ulteriore procedura di rivascolarizzazione, mentre uno ha sviluppato insufficienza renale con necessità di emodialisi cronica.

Le linee guida americane<sup>11</sup> raccomandano l'utilizzo di un appropriato dispositivo per il supporto emodinamico in pazienti ad alto rischio attentamente selezionati (classe IIb. livello di evidenza C), senza tuttavia specificare quale dispositivo impiegare. Alcuni studi<sup>12,13</sup> avevano dimostrato l'utilità dell'impiego elettivo di IABP nelle PCI ad alto rischio documentando una riduzione della mortalità intraospedaliera ed a 6 mesi. Successivamente, il trial BCIS-1<sup>14</sup>, studio randomizzato multicentrico condotto in 301 pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione ≤30%) e severa malattia coronarica (British Cardiovascular Intervention Society jeopardy score, BCIS-JS, ≥8), ha chiarito che non esistono differenze significative in termini di eventi cardiaci e cerebrovascolari maggiori intraospedalieri tra le procedure con IABP ("planned IABP") e le procedure senza IABP o con IABP posizionato in caso di necessità durante la procedura ("no planned IABP"). Tuttavia, nel medesimo studio di follow-up a lungo termine<sup>15</sup> (mediana di 51 mesi) è emersa una riduzione relativa del 34% della mortalità da tutte le cause nel gruppo "planned IABP", suggerendo l'importanza di una corretta pianificazione della PCI e dell'impianto di IABP prima della procedura di rivascolarizzazione. Alcuni operatori, nei casi in cui esiste incertezza circa il rapporto rischio/beneficio dell'assistenza, usano guadagnare l'acceso femorale mediante posizionamento di un introduttore a basso "frenchaggio". Questa tecnica permette di ridurre i tempi di impianto dell'assistenza in caso di necessità (Figura 2).

L'introduzione sul mercato dell'Impella ha ampliato il panorama dei sistemi di supporto ventricolare mettendo a disposizione un sistema con caratteristiche ideali per la PCI ad alto rischio di intolleranza emodinamica. Un grande studio prospettico multicentrico randomizzato (PROTECT II16) ha confrontato IABP e Impella 2.5 in una coorte di 448 pazienti con criteri di inclusione simili al BCIS-1 ma esplorando come endpoint primario un composito di eventi avversi estremamente eterogenei. Nel follow-up a 90 giorni dei pazienti PROTECT II, l'Impella è risultato associato ad una significativa riduzione dei classici eventi cardiaci maggiori rispetto all'IABP (p=0.023) con una riduzione del rischio relativo pari al 22%. Oltre ad un possibile maggior ruolo protettivo nei confronti del danno ischemico periprocedurale, la maggiore efficacia emodinamica dell'Impella ha comportato in questo trial una differente conduzione della PCI rispetto ai pazienti randomizzati ad IABP. In particolare, con Impella, l'uso del rotablator è stato più estensivo. l'uso di inibitori Ilb/Illa è stato ridotto e l'assistenza è stata terminata più precocemente.



**Figura 2.** Possibili considerazioni per la scelta del tipo di assistenza meccanica percutanea nell'angioplastica ad alto rischio. ECMO, sistema di ossigenazione a membrana extracorporea; IABP, contropulsatore aortico; PAD, arteriopatia periferica; PCI, angioplastica coronarica; TC, tomografia computerizzata.

Ai dati del PROTECT II hanno fatto seguito quelli di due grandi registri, l'Europella<sup>17</sup> e lo USpella<sup>18</sup>, che hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di tale sistema di supporto in pazienti più eterogenei.

In Italia, l'uso di Impella nella PCI ad alto rischio è stato adottato in alcuni centri molto precocemente<sup>19</sup>. Più recentemente, i dati raccolti in un registro bicentrico<sup>20</sup> hanno mostrato come il tasso di complicanze vascolari possa essere estremamente contenuto usando tecniche endovascolari di controllo dell'emostasi e la PCI con assistenza di Impella sia non solo associata a bassa mortalità ma possa indurre un significativo miglioramento della frazione di eiezione nei pazienti trattati (da 31±9% a 39±9%, p<0.001).

In conclusione, IABP, Impella ed ECMO sono sistemi dotati di differente efficacia ed invasività. Teoricamente, nella pratica clinica si dovrebbe cercare di selezionare in ciascun paziente il sistema dotato di minor invasività ma in grado di garantire il supporto necessario a condurre con successo la procedura di rivascolarizzazione. L'integrazione tra stratificazione del rischio della PCI e del rischio derivante dall'uso del sistema di assistenza dovrebbe guidare la scelta del tipo di assistenza nel singolo paziente. Lo scenario della PCI ad alto rischio, grazie all'assenza di uno stato di emergenza che forzi le scelte, dovrebbe pertanto prevedere, come raffigurato nella Figura 2, una riflessione su diversi parametri al fine di ottimizzare il rapporto costo/beneficio nella scelta del supporto emodinamico meccanico più idoneo.

# SCELTA DELL'ASSISTENZA MECCANICA NELLO SHOCK CARDIOGENO

# Definizione di shock cardiogeno e potenzialità dell'assistenza meccanica

Lo shock cardiogeno è caratterizzato da una disfunzione contrattile del miocardio che determina l'incapacità del cuore a mantenere un'adeguata gittata cardiaca associata a segni clinici di ipoperfusione tissutale (Tabella 2)<sup>21-23</sup>. Lo shock cardiogeno può essere causato da disfunzione del ventricolo sinistro, del ventricolo destro o di entrambi i ventricoli e la causa più comune è l'infarto acuto del miocardio.

Nonostante i progressi delle tecnologie e delle tecniche di rivascolarizzazione miocardica nonché della terapia antitrombotica, la mortalità dello shock cardiogeno rimane ad oggi elevatissima e molti tentativi di ridurla non hanno dato i risultati sperati.

Teoricamente, l'assistenza meccanica ha la potenzialità teorica di incidere nella storia naturale dello shock cardiogeno e, sebbene le evidenze scientifiche siano controverse, è attualmente un presidio citato ripetutamente nelle linee guida internazionali (Tabella 3)<sup>11,21,24-27</sup>.

Lo shock però è un processo che può divenire rapidamente irreversibile. Per tale motivo l'efficacia di qualsiasi trattamento è dipendente dal timing con il quale viene applicato e una delle problematiche principali (nel disegno degli studi come nella pratica clinica) è la corretta selezione di interventi terapeutici in base alla stratificazione del rischio del paziente. Ad oggi disponiamo di numerosi predittori di mortalità<sup>28-30</sup>. I pazienti ad alto rischio rappresentano in generale il bersaglio ideale per trattamenti complessi e costosi come l'assistenza ventricolare, ma nei pazienti con shock profondo è molto improbabile che qualsiasi trattamento, per quanto efficace, si traduca in un beneficio clinico. Pertanto un passo fondamentale è rappresentato dall'identificazione precoce di:

- potenziale reversibilità delle cause che hanno portato allo shock cardiogeno;
- severità della compromissione d'organo;
- presenza di condizioni che configurino la "futility" di un eventuale trattamento.

Attualmente i principali dispositivi di supporto emodinamico nello shock cardiogeno e nell'arresto cardiaco refrattario sono rappresentati dall'IABP, dall'Impella e dall'ECMO. Sebbene non esista univocità circa l'impiego di questi dispositivi nello shock cardiogeno, la scelta può essere legata alla gravità del quadro clinico, alla cause di shock e alle caratteristiche del paziente (Figura 3).

# Contropulsatore nello shock cardiogeno

Le attuali linee guida europee controindicano l'utilizzo sistematico dell'IABP nello shock cardiogeno (classe III, livello di evidenza B) mentre il suo utilizzo dovrebbe essere considerato nei pazienti con instabilità emodinamica e shock cardioge-

Tabella 2. Definizione di shock cardiogeno nelle linee guide europee e nei trial recenti.

Linee guida ESC <sup>21</sup>	IABP-SHOCK II <sup>22</sup>	SHOCK Trial <sup>23</sup>
PAS ≤90 mmHg con adeguata volemia e segni clinici/laboratoristici di ipoperfusione	PAS ≤90 mmHg per almeno 30 min o necessità di catecolamine per mantenere PAS ≥90 mmHg	PAS ≤90 mmHg per almeno 30 min o necessità di supporto per mantenere PAS≥90 mmHg
Segni clinici di ipoperfusione:  - Estremità fredde  - Oliguria  - Confusione mentale  - Vertigini	+ Segni di congestione polmonare	+ Segni di ipoperfusione periferica:  - Cute fredda/umida  - Diuresi <30 ml/h
Segni laboratoristici di ipoperfusione:  - Acidosi metabolica  - Lattacidemia aumentata  - Creatininemia aumentata	+ Segni di ipoperfusione periferica:  - Stato mentale alterato - Cute fredda/umida - Diuresi <30 ml/h - Lattati >2.0 mmol/l	+ Criteri emodinamici: - CI ≤2.2 l/min/m - PCWP ≥15 mmHg

CI, indice cardiaco; PAS, pressione arteriosa sistolica; PCWP, pressione di incuneamento capillare polmonare.

Tabella 3. Citazioni relative all'uso dei sistemi di supporto emodinamico nelle principali linee quida internazionali.

Sistema di supporto emodinamico	Contesto clinico	Linee guida	Classe <sup>a</sup> e Livello <sup>b</sup>	Raccomandazione
IABP				
	Shock cardiogeno post-infartuale	STEMI ACC/AHA 2013 <sup>26</sup>	lla B	Shock cardiogeno post-infartuale che non migliora prontamente dopo terapia medica
	Shock cardiogeno post-infartuale	Scompenso cardiaco ESC 2016 <sup>21</sup> STEMI ESC 2017 <sup>24</sup> SCA-NSTE ESC 2015 <sup>25</sup>	lla C	Instabilità emodinamica/shock cardiogeno dovuto a complicanze meccaniche post- infartuali
	Shock cardiogeno	Scompenso cardiaco ESC 2016 <sup>21</sup> STEMI ESC 2017 <sup>24</sup> SCA-NSTE ESC 2015 <sup>25</sup>	III B	Utilizzo routinario nello shock cardiogeno
Supporto meccanico (a breve termine)				
	Shock cardiogeno	Scompenso cardiaco ESC 2016 <sup>21</sup> Scompenso cardiaco ACC/AHA 2013 <sup>27</sup>	IIb C IIa B	Shock cardiogeno refrattario, in relazione all'età, alle comorbilità e allo status neurologico, fino alla stabilizzazione dei parametri emodinamici e della perfusione sistemica, come "bridge to decision" e "bridge to bridge" (esclusione di controindicazioni per dispositivi di assistenza a lungo termine come il danno anossico cerebrale post-arresto e valutazione di soluzioni come VAD impiantabili o trapianto)
	PCI ad alto rischio	Rivascolarizzazione ACC/AHA 2011 <sup>11</sup>	IIb C	Utilizzo del sistema di supporto emodinamico ritenuto più idoneo per il paziente in caso di PCI ad alto rischio (tronco comune, "lastremaining" vessel)

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ESC, Società Europea di Cardiologia; PCI, angioplastica coronarica; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare.

no legati a complicanze meccaniche post-infartuali (classe Ila, livello di evidenza C) e nei pazienti con miocardite acuta severa<sup>21,24,25</sup>. Tali raccomandazioni sono il risultato di numerosi studi che non hanno dimostrato un beneficio in termini di mortalità nei pazienti con shock cardiogeno secondario a infarto miocardico<sup>31</sup>. Recentemente, il trial multicentrico randomizzato SHOCK-IABP II ha analizzato la mortalità da tutte le cause in 600 pazienti con shock cardiogeno post-infartuale randomizzati a trattamento con o senza IABP. Non è emersa alcuna differenza tra i due gruppi in termini di mortalità a 30 giorni e a 12 mesi<sup>22,32</sup>, né sono state evidenziate differenze significative tra gli endpoint secondari (durata della degenza in terapia intensiva, lattati, dosi e durata della terapia con inotropi, funzione renale) e nelle complicanze ischemiche, emorragiche e infettive. Va sottolineato tuttavia, che nel gruppo di pazienti non randomizzati a IABP, è stato comunque registrato un utilizzo non trascurabile di sistemi di supporto emodinamico meccanico (IABP e assistenze ventricolari). In altre parole, questo studio ha documentato la non utilità dell'utilizzo sistematico precoce dell'IABP, ma non ha escluso un ruolo per IABP ed assistenza ventricolare nella pratica clinica.

In merito al timing dell'impianto di IABP i dati provenienti da due studi osservazionali hanno mostrato risultati contrastanti<sup>33,34</sup>. Nel trial SHOCK-IABP II non sono state registrate differenze tra l'impianto pre- e post-PCI. Per tale motivo, l'uso precoce dell'IABP non sembra essere efficace mentre potrebbe aumentare il rischio di ritardo nella rivascolarizzazione

L'ampia disponibilità nei laboratori di emodinamica, i costi contenuti, la facilità di utilizzo e il relativo basso tasso di complicanze rendono l'IABP uno strumento utile nella nostra pratica quotidiana. In particolare, le condizioni cliniche che non richiedono un elevato grado di supporto emodinamico (condizioni di pre-shock in pazienti ad alto rischio di deterioramento) e quelle con elevata probabilità di recupero precoce, sembrano essere situazioni nelle quali l'IABP può servire a ridurre l'utilizzo di farmaci inotropi e vasopressori e a proteggere dall'eventuale rapido declino della perfusione sistemica (Figura 3). Infine, la limitata invasività dell'IABP permette la sua applicabilità in pazienti con anatomia non idonea a ricevere supporto con Impella o ECMO (es. a causa della presenza di severa malattia aterosclerotica periferica o di elevato rischio emorragico).

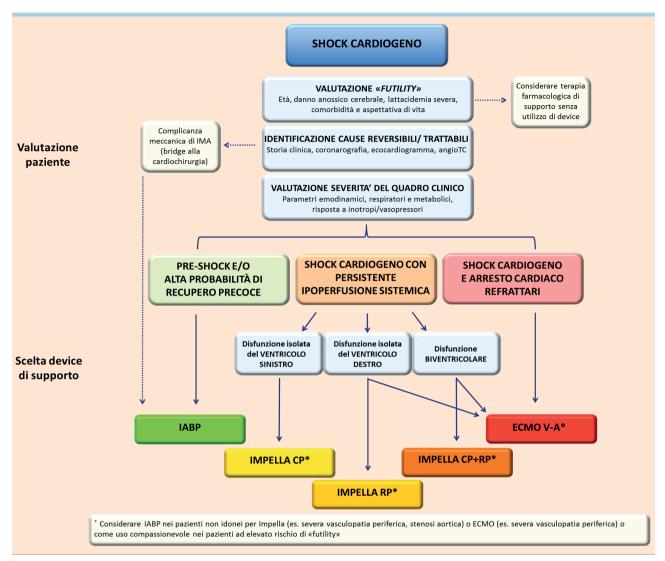
#### Impella nello shock cardiogeno

I dispositivi Impella sono stati approvati per l'utilizzo di breve durata (<4 giorni per Impella 2.5 and Impella CP) nei pazienti con shock cardiogeno insorto rapidamente (<48 h) dopo infarto acuto o cardiochirurgia, a causa di una disfunzione isolata del ventricolo sinistro, non responsiva alle misure terapeutiche convenzionali.

I trial randomizzati ISAR-SHOCK<sup>35</sup> e IMPRESS<sup>36</sup> hanno confrontato l'utilizzo di IABP e di Impella (rispettivamente Impella 2.5 e CP) nei pazienti con infarto acuto del miocardio complicato da shock cardiogeno dimostrando l'assenza di differenze

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Classe di raccomandazione.

bLivello di evidenza.



**Figura 3.** Possibili considerazioni per la scelta del tipo di assistenza meccanica percutanea nello shock cardiogeno. ECMO V-A, sistema di ossigenazione a membrana extracorporea veno-arterioso; IABP, contropulsatore aortico; IMA, infarto miocardico acuto; TC, tomografia computerizzata.

statisticamente significative in termini di mortalità tra i due gruppi (a 30 giorni e a 6 mesi, rispettivamente), a spese di un maggior tasso di sanguinamenti nei pazienti trattati con Impella. Il timing dell'impianto del sistema di assistenza è stato diverso tra i due studi con l'ISAR-SHOCK in cui è stato impiantato dopo la rivascolarizzazione coronarica, mentre nell'IMPRESS il timing dell'impianto del dispositivo veniva lasciato a discrezione dell'operatore (prima, dopo o durante la PCI primaria).

Anche nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiocircolatorio del registro di Manzo-Silberman et al.<sup>37</sup>, i dati relativi al confronto tra IABP e Impella sono risultati in linea con quelli dei precedenti due trial.

Più recentemente sono emerse evidenze in favore dell'impianto sistematico e precoce dell'Impella nei pazienti con infarto miocardico acuto complicato da shock cardiogeno, prima di procedure di rivascolarizzazione e prima dell'utilizzo di inotropi e vasopressori<sup>38-40</sup>.

Nel complesso, le evidenze presenti in letteratura non supportano l'utilizzo routinario di Impella nei pazienti con shock cardiogeno. L'utilizzo dell'Impella deve essere quindi valutato caso per caso e riservato ai pazienti con shock cardiogeno da disfunzione ventricolare sinistra con persistente ipoperfusione sistemica nonostante terapia medica ottimizzata, dopo un'attenta valutazione del quadro clinico ed escludendo quei pazienti in cui l'assistenza circolatoria con Impella potrebbe essere insufficiente (es. arresto cardiaco refrattario), futile (es. pazienti con età avanzata e bassa aspettativa di vita) o inefficace (es. concomitante disfunzione del ventricolo destro).

Recentemente, la famiglia delle pompe Impella si è arricchita di una nuova pompa, l'Impella RP, per il supporto temporaneo del ventricolo destro (<14 giorni) nei pazienti con superficie corporea ≥1.5 m² che sviluppano scompenso cardiaco acuto destro secondario all'utilizzo di un sistema di assistenza ventricolare sinistra, ad infarto acuto del miocardio, a trapianto cardiaco e post-cardiochirurgia. L'Impella RP aspira sangue dalla vena cava inferiore e lo rilascia in arteria polmonare (con un flusso di circa 4 l/min), supportando così la circolazione polmonare e migliorando rapidamente il quadro emodinamico. Il trial RECOVER-RIGHT ha mostrato facilità di

impiego e un profilo di sicurezza accettabile di tale dispositivo, con un tasso di sopravvivenza del 73.3% a 30 giorni in 30 pazienti con insufficienza ventricolare destra refrattaria<sup>41</sup>. L'utilizzo combinato di Impella CP e Impella RP sembra essere una nuova promettente opzione terapeutica nei pazienti con scompenso cardiaco acuto biventricolare<sup>42,43</sup>.

# Sistema di ossigenazione a membrana extracorporea veno-arterioso nello shock cardiogeno

Nel contesto dello shock cardiogeno, il sistema ECMO è stato principalmente studiato nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), nelle miocarditi acute, nello scompenso acuto post-cardiotomia e nell'arresto cardiaco refrattario. Tuttavia i dati a disposizione sono relativi a registri per lo più monocentrici e non vi sono trial clinici multicentrici randomizzati con endpoint di mortalità. Le indicazioni delle linee guida (classe IIb) nello shock cardiogeno refrattario si basano quindi sul consenso degli esperti<sup>21</sup>.

I dati retrospettivi presentati da Sheu et al.<sup>44</sup> e da Chung et al.<sup>45</sup> hanno dimostrato che l'utilizzo dell'ECMO durante PCI primaria nei pazienti con STEMI complicato da shock cardiogeno severo (definito come pressione arteriosa sistolica persistentemente ≤75 mmHg nonostante l'uso di IABP e inotropi) migliora l'outcome a 30 giorni con una mortalità totale del 43%.

Nelle miocarditi fulminati con severo shock cardiogeno, l'ECMO è utilizzato come "bridge to recovery" con una sopravvivenza alla dimissione intorno al 67-71% 46-48 e con outcome a lungo termine sovrapponibile a quello dei pazienti con miocardite acuta non associata a compromissione emodinamica.

Il supporto con ECMO è utilizzato anche in condizioni ad altissimo rischio come lo shock cardiogeno post-cardiotomia, con un tasso di sopravvivenza alla dimissione che oscilla dal 25% al 36% <sup>49-51</sup>. Infine, nell'arresto cardiaco extraospedaliero refrattario, l'utilizzo dell'ECMO si è mostrato superiore alla sola rianimazione cardiopolmonare (sopravvivenza alla dimissione 38% vs 13%)<sup>52</sup>.

Tra tutti i dispositivi percutanei di assistenza al circolo, l'ECMO appare il più promettente in termini di efficacia, fornisce un pieno supporto emodinamico biventricolare (fino a 4 l/min) e garantisce l'ossigenazione tissutale<sup>53</sup>. Le principali limitazioni nel contesto dello shock cardiogeno sono rappresentate dalla mancanza di un effetto cardioprotettivo legato all'aumento del postcarico e dal rischio di complicanze (ischemiche, emorragiche e settiche) legate al sistema stesso. Per tale motivo, l'istituzione di programmi locali con team e protocolli dedicati rappresenta probabilmente la principale sfida per un programma ECMO con le massime probabilità di successo<sup>54</sup>.

Nel complesso, come evidenziato in Figura 3, l'ECMO può rappresentare una reale opportunità per pazienti con shock cardiogeno più grave o arresto cardiaco refrattario. Molti ospedali italiani stanno attualmente cercando di trovare le so-

luzioni organizzative che permettano di estendere l'impiego dell'ECMO.

## **CONCLUSIONI**

I sistemi di supporto emodinamico meccanico ad impianto percutaneo offrono oggi delle opzioni terapeutiche potenzialmente utili nella gestione di pazienti critici. In assenza di chiare evidenze scientifiche, le linee guida internazionali richiamano a considerare l'opportunità di utilizzare questi sistemi in diversi scenari. Tuttavia, il numero di centri in grado di utilizzare soprattutto i sistemi più complessi è limitato. Pertanto, è auspicata l'implementazione dell'uso dei sistemi di supporto meccanico mediante lo sviluppo di protocolli locali.

#### **RIASSUNTO**

Il trattamento dei pazienti cardiologici critici è un argomento di grande attualità ma estremamente controverso. Il progresso tecnologico ha fornito strumenti meccanici in grado di permettere gradi diversi di supporto emodinamico che possano essere impiantati rapidamente anche per via percutanea. I sistemi di supporto emodinamico meccanico più diffusi sono il contropulsatore aortico (IABP, intra-aortic balloon pump), l'Impella e l'ossigenazione a membrana extracorporea (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) e presentano caratteristiche estremamente differenti. La selezione dei pazienti che possano maggiormente giovarsi di ciascuno di tali sistemi è però molto dibattuta.

La pratica clinica di alcuni centri e le linee guida internazionali considerano l'utilizzo di sistemi di supporto emodinamico meccanico in due specifici e differenti contesti clinici: l'angioplastica coronarica (PCI) ad alto rischio e lo shock cardiogeno/arresto cardiaco refrattario

Nella PCI ad alto rischio, il supporto emodinamico meccanico ha la finalità di prevenire il deterioramento emodinamico e l'instaurarsi dello shock cardiogeno durante la procedura. In base alla stratificazione del rischio, può essere selezionato IABP o Impella. Per tale indicazione, esistono evidenze scientifiche che permettano di orientarsi nella scelta del paziente. L'uso profilattico dell'ECMO durante PCI è considerato di solito una seconda scelta.

L'uso di dispositivi di supporto meccanico nello shock cardiogeno/ arresto cardiaco refrattario rappresenta un campo estremamente promettente vista l'elevata mortalità dei pazienti trattati con farmaci inotropi. Nonostante gli studi clinici siano contrastanti, le linee guida internazionali suggeriscono di considerare il supporto emodinamico meccanico nei pazienti con shock cardiogeno. Il fallimento dell'uso sistematico dell'IABP ha di fatto aperto la porta ad un uso più ampio di Impella ed ECMO. Per tale motivo, e vista la complessità associata all'uso del supporto emodinamico meccanico in pazienti critici, è auspicabile lo sviluppo di protocolli locali condivisi tra tutti gli specialisti coinvolti nell'assistenza.

**Parole chiave.** Angioplastica coronarica percutanea; Assistenza meccanica al circolo; Contropulsatore aortico; Impella; Ossigenazione a membrana extracorporea.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Kern MJ, Aguirre F, Bach R, Donohue T, Siegel R, Segal J. Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. Circulation 1993;87:500-11.
- 2. Burzotta F, Russo G, Previ L, Bruno
- P, Aurigemma C, Trani C. Impella: pumps overview and access site management. Minerva Cardioangiol 2018 Apr 20. doi: 10.23736/S0026-4725.18.04703-5 [Epub ahead of print].
- **3.** Keebler ME, Haddad EV, Choi CW, et al. Venoarterial extracorporeal membrane

oxygenation in cardiogenic shock. JACC Heart Fail 2018;6:503-16.

**4.** Aurigemma C, Burzotta F, Russo G, Previ L, Trani C. Definitions and clinical impact of revascularization completeness. Minerva Cardioangiol 2018 Mar 15. doi:

- 10.23736/S0026-4725.18.04654-6 [Epub ahead of print].
- **5.** Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, et al. EuroSCORE as predictor of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. Heart 2009;95:43-8.
- **6.** Coluccia V, Burzotta F, Romagnoli E, et al. EuroSCORE predicts long-term mortality of unselected patients undergoing percutaneous coronary interventions. Int J Cardiol 2013;167:1232-6.
- **7.** Dardas P, Mezilis N, Ninios V, et al. ECMO as a bridge to high-risk rotablation of heavily calcified coronary arteries. Herz 2012:37:225-30.
- **8.** Shammas NW, Roberts S, Early G. Extracorporeal membrane oxygenation for unprotected left main stenting in a patient with totally occluded right coronary artery and severe left ventricular dysfunction. J Invasive Cardiol 2002;14:756-9.
- **9.** Taub JO, L'Hommedieu BD, Raithel SC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for percutaneous coronary angioplasty in high risk patients. ASAIO Trans 1989;35:664-6.
- **10.** Tomasello SD, Boukhris M, Ganyukov V, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation support for complex high-risk elective percutaneous coronary interventions: a single-center experience. Heart Lung 2015;44:309-13.
- **11.** Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 2011;58:e44-122.
- **12.** Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, et al. Elective versus provisional intra-aortic balloon pumping in high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am Heart J 2003;145:700-7.
- **13.** Mishra S, Chu WW, Torguson R, et al. Role of prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2006;98:608-12.
- **14.** Perera D, Stables R, Thomas M, et al.; BCIS-1 Investigators. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:867-74.
- **15.** Perera D, Stables R, Clayton T, et al.; BCIS-1 Investigators. Long-term mortality data from the balloon pump-assisted coronary intervention study (BCIS-1): a randomized, controlled trial of elective balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention. Circulation 2013:127:207-12.
- **16.** O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impel-

- la 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. Circulation 2012; 126:1717-27.
- **17.** Sjauw KD, Konorza T, Erbel R, et al. Supported high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device the Europella registry. J Am Coll Cardiol 2009;54:2430-4.
- **18.** Maini B, Naidu SS, Mulukutla S, et al. Real-world use of the Impella 2.5 circulatory support system in complex high-risk percutaneous coronary intervention: the USpella Registry. Catheter Cardiovasc Interv 2012;80:717-25.
- **19.** Burzotta F, Paloscia L, Trani C, et al. Feasibility and long-term safety of elective Impella-assisted high-risk percutaneous coronary intervention: a pilot two-centre study. J Cardiovasc Med 2008;9:1004-10.
- **20.** Burzotta F, Russo G, Ribichini F, et al. Results and outcome predictors of Impella-protected PCI in high risk patients: a two-centre experience [abstract]. J Am Coll Cardiol 2017;70 (Suppl):B244.
- **21.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
- **22.** Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al.; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 2012;367:1287-96.
- **23.** Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: SHOCK Investigators: Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med 1999;341:625-34.
- **24.** Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119-77.
- **25.** Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315.
- **26.** O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myo-

- cardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013:61:e78-140.
- **27.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147-239.
- **28.** Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER, et al. Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? J Am Coll Cardiol 2000;36:1123-9.
- **29.** Sleeper LA, Reynolds HR, White HD, Webb JG, Dzavík V, Hochman JS. A severity scoring system for risk assessment of patients with cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial and Registry. Am Heart J 2010;160:443-50.
- **30.** Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al.; CardShock Study Investigators; GREAT Network. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. Eur J Heart Fail 2015;17:501-9.
- **31.** Sjauw KD, Engström AE, Vis MM, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? Eur Heart J 2009;30:459-68.
- **32.** Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al.; Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) Trial Investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. Lancet 2013;382:1638-45.
- **33.** Abdel-Wahab M, Saad M, Kynast J, et al. Comparison of hospital mortality with intra-aortic balloon counterpulsation insertion before versus after primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2010;105:967-71.
- **34.** Cheng JM, van Leeuwen MA, de Boer SP, et al. Impact of intra-aortic balloon pump support initiated before versus after primary percutaneous coronary intervention in patients with cardiogenic shock from acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2013;168:3758-63.
- **35.** Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008;52:1584-8.

- **36.** Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2017;69:278-87.
- **37.** Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A, et al. Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra-aortic blood pump and Impella Recover LP 2.5. Resuscitation 2013;84:609-15.
- **38.** Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, et al. Effect of early initiation of mechanical circulatory support on survival in cardiogenic shock. Am J Cardiol 2017;119:845-51.
- **39.** Basir MB, Schreiber T, Dixon S, et al. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The Detroit cardiogenic shock initiative. Catheter Cardiovasc Interv 2018;91:454-61.
- **40.** O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, et al. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. J Interv Cardiol 2014;27:1-11
- **41.** Anderson MB, Goldstein J, Milano C, et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. J Heart Lung Transplant 2015;34:1549-60.
- **42.** Pappalardo F, Scandroglio AM, Latib A. Full percutaneous biventricular support

- with two Impella pumps: the Bi-Pella approach. ESC Heart Fail 2018;5:368-71.
- **43.** Chiu CY, Hättasch R, Praeger D, et al. Percutaneous biventricular Impella support in therapy-refractory cardiogenic shock. Heart Lung 2018;47:250-2.
- **44.** Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. Crit Care Med 2010;38:1810-7.
- **45.** Chung SY, Tong MS, Sheu JJ, et al. Short-term and long-term prognostic outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock undergoing early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2016;223:412-7.
- **46.** Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Clinical outcomes in fulminant myocarditis requiring extracorporeal membrane oxygenation: a weighted meta-analysis of 170 patients. J Card Fail 2014;20:400-6.
- **47.** Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. Eur Heart J 2005;26:2185-92.
- **48.** Matsumoto M, Asaumi Y, Nakamura Y, et al. Clinical determinants of successful weaning from extracorporeal membrane

- oxygenation in patients with fulminant myocarditis. ESC Heart Fail 2018 May 14. doi: 10.1002/ehf2.12291 [Epub ahead of print].
- **49.** Rastan AJ, Dege A, Mohr M, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:302-11.
- **50.** Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, et al. Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. J Cardiothorac Surg 2017;12:55.
- **51.** Biancari F, Dalén M, Perrotti A, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation after coronary artery bypass grafting: results of a multicenter study. Int J Cardiol 2017;241:109-14.
- **52.** Maekawa K, Tanno K, Hase M, Mori K, Asai Y .Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis. Crit Care Med 2013;41:1186-96.
- **53.** Basile E, Russo G, Leone AM. Principles of hemodynamic for mechanical circulatory support: patho-physiological key aspects of assisted PCI. Minerva Cardioangiol 2018 Mar 15. doi: 10.23736/S0026-4725.18.04658-3 [Epub ahead of print].
- **54.** Massetti M1, Gaudino M, De Paulis S, Scapigliati A, Cavaliere F. Extracorporeal membrane oxygenation for resuscitation and cardiac arrest management. Heart Fail Clin 2014;10(1 Suppl):S85-93.