

# “Tips and tricks” sulla gestione del supporto extracorporeo alle funzioni vitali in unità di terapia intensiva cardiologica

Cecilia Agostini<sup>1</sup>, Miroslava Stolcova<sup>1</sup>, Pasquale Bernardo<sup>1</sup>, Francesco Cappelli<sup>1</sup>, Andrea Sori<sup>1</sup>, Alessio Mattesini<sup>1</sup>, Francesco Meucci<sup>1</sup>, Carlotta Sorini Dini<sup>2</sup>, Giovanni Cianchi<sup>3</sup>, Adriano Peris<sup>3</sup>, Carlo Di Mario<sup>1</sup>, Serafina Valente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SOD Interventistica Cardiologica Strutturale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

<sup>2</sup>UO Cardiologia, Spedali Riuniti, Livorno

<sup>3</sup>SOD Cure Intensive del Trauma e delle Gravi Insufficienze d'Organo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

In patients with severe cardiac dysfunction refractory to conventional therapies, extracorporeal membrane oxygenation used in veno-arterial modality can provide temporary circulatory assistance (extracorporeal life support, ECLS). Since it is an invasive and complex technique, its use is potentially burdened by severe complications, thus requiring careful nursing and medical care during intensive cardiac care unit stay. The use of ECLS requires specific skills such as knowledge of protective mechanical invasive ventilation, specific echocardiographic evaluation, accurate monitoring of hemodynamics and laboratory tests. A patient on ECLS is at high risk of thrombotic and hemorrhagic complications that could be fatal, hence specific pro- and anti-hemostatic therapy is needed. Moreover, the knowledge of some peculiar aspects of ECLS system and management can help doctors to avoid several complications such as limb ischemia, left ventricular overload and regional perfusion discrepancy. In conclusion, careful management by adequately trained personnel is required.

**Key words.** Cardiogenic shock; Extracorporeal life support; Extracorporeal membrane oxygenation; Harlequin syndrome; Hypercoagulability; Limb ischemia; Protective ventilation.

G Ital Cardiol 2018;19(6 Suppl 1):145-225

## INTRODUZIONE

Il sistema di ossigenazione a membrana extracorporea (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) è in grado di fornire un temporaneo supporto cardiocircolatorio, attraverso un sistema di circolazione extracorporea, a pazienti con severo ma potenzialmente reversibile deterioramento cardiaco o respiratorio refrattario alle convenzionali strategie terapeutiche<sup>1</sup>. Ad oggi il suo utilizzo è in netto aumento come dimostrato dai dati del registro ELSO (Extracorporeal Life Support Organization)<sup>2</sup>. L'ECMO può essere utilizzato secondo due metodiche, in relazione all'obiettivo che si vuole perseguire. La modalità veno-venosa ha lo scopo di vicariare esclusivamente la funzione respiratoria del polmone, in caso di insufficienza respiratoria grave refrattaria, ma non fornisce nessun tipo di supporto al circolo. Quando, invece, l'ECMO viene utilizzato in modalità veno-arteriosa (VA-ECMO), fornisce un supporto circolatorio (*extracorporeal life support*, ECLS). Questa è la modalità utilizzata in caso di shock cardiogeno refrattario ed arresto cardiaco refrattario. In nessun caso l'ECMO

rappresenta un intervento terapeutico di per sé, ma costituisce esclusivamente un supporto alle funzioni vitali al fine di mantenere il cuore e/o i polmoni a riposo permettendone così il recupero funzionale e rendendo possibile un trattamento medico massimale.

## OSSIGENAZIONE A MEMBRANA EXTRACORPOREA VENO-ARTERIOSA O SUPPORTO CARDIOCIRCOLATORIO

Questo tipo di metodica ha l'obiettivo di vicariare la funzione circolatoria di pazienti con un cuore ormai insufficiente per un periodo tale da permetterne il recupero funzionale (*bridge to recovery*), oppure da poter candidare o inviare il paziente a trapianto cardiaco (*bridge to candidacy*, *bridge to transplantation*) o da poter valutare la possibilità di altre strategie terapeutiche o di impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) (*bridge to decision*, *bridge to bridge*)<sup>3</sup>.

È costituito da una pompa centrifuga, un ossigenatore, uno scambiatore di calore e da un sistema di cannule di drenaggio e reinfusione. Il tipo di configurazione più comune è quello con accesso periferico in cui il sangue viene prelevato dal paziente da una cannula inserita a livello di una vena periferica (di solito femorale) che drena l'atrio destro, è trasportato alla pompa centrifuga extracorporea che vicaria la funzione circolatoria generando un flusso di sangue continuo, viene quindi inviato ad un ossigenatore a membrana extracorporea

© 2018 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr.ssa Serafina Valente** SOD Interventistica Cardiologica Strutturale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Via Largo Brambilla 3, 50134 Firenze

e-mail: seravalente@gmail.com

che vicaria la funzione polmonare (ossigenazione e rimozione dell'anidride carbonica) e viene reinfuso al paziente attraverso una cannula posizionata in arteria femorale. Anche l'arteria ascellare può essere scelta come sede di cannulazione periferica<sup>4</sup>.

La cannulazione periferica viene solitamente effettuata per via percutanea, più raramente richiede un approccio chirurgico.

In alcuni casi è necessario commutare l'ECMO periferico in centrale, in particolare quando viene rilevato un insufficiente scarico del ventricolo sinistro o sono presenti complicanze dell'accesso periferico. Nella cannulazione centrale la cannula venosa viene posizionata in atrio destro e quella arteriosa in aorta ascendente (mediante toracotomia o sternotomia) con il vantaggio di garantire un flusso anterogrado ed una portata maggiore.

Le principali indicazioni al posizionamento di VA-ECMO sono: shock cardiogeno refrattario, arresto cardiaco refrattario in casi selezionati, cardiomiopatia in fase terminale, embolia polmonare, miocardite acuta, aritmie maligne refrattarie, grave depressione della funzione cardiaca da farmaci o sepsi, disfunzione ventricolare acuta postcardiotomica, insufficienza ventricolare destra post-trapianto cardiaco<sup>4,5</sup>.

Il trattamento con ECLS è una metodica invasiva e complessa che può essere gravata da complicanze gravi come eventi embolici, emorragie, danno d'organo, in particolare neurologico<sup>6</sup>. Pertanto richiede un'attività assistenziale intensa durante tutto il decorso in unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC), che deve essere caratterizzata da particolari accortezze, tese a prevenire, limitare, cogliere e risolvere prontamente le complicanze correlate.

## VENTILAZIONE MECCANICA

Durante ECLS il paziente è generalmente intubato e ventilato meccanicamente. Essendo l'ECMO un ottimo scambiatore di gas, l'obiettivo della ventilazione meccanica in questi pazienti deve essere quello di mantenere un adeguato scambio gassoso minimizzando il rischio di danno polmonare da ventilazione mettendo il polmone a riposo<sup>7</sup>. Al fine di mantenere il polmone a riposo ed evitare il rischio di volotrauma e barotrauma, è raccomandabile mantenere una "ventilazione protettiva", impostando una frequenza respiratoria tra 10 e 15 atti/min, un volume corrente (*tidal volume*, Vt)  $\leq 6$  ml/kg ed una pressione di plateau  $\leq 25$  cmH<sub>2</sub>O, tollerando un certo grado di ipercapnia "permissiva". Alcuni studi hanno poi suggerito che una ventilazione "iperprotettiva" (Vt <4 ml/kg e pressione di plateau <20 cmH<sub>2</sub>O) può migliorare la prognosi<sup>7-9</sup>.

Nel paziente in ECLS una ventilazione di questo genere può essere mantenuta garantendo buoni scambi respiratori grazie alla presenza combinata dell'ossigenatore extracorporeo.

Nel paziente con severa compromissione cardiaca come quello in ECLS, elevati livelli di pressione positiva di fine espirazione (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) inibiscono il ritorno venoso e possono avere effetti negativi sull'emodinamica. Non esiste un valore di PEEP raccomandato; solitamente vengono impostati valori di PEEP tra 5 e 15 cmH<sub>2</sub>O<sup>7</sup>.

Infine, alcuni studi hanno suggerito che l'iperossia sia associata ad un incremento della mortalità nei pazienti in ECLS<sup>10-12</sup> poiché provoca una risposta pro-infiammatoria alle specie reattive dell'ossigeno e l'induzione della vasocostrizione con

conseguente ipoperfusione d'organo<sup>12</sup>; pertanto è raccomandabile ridurre la frazione inspirata di ossigeno (FiO<sub>2</sub>) al livello più basso possibile con un target di pressione arteriosa di ossigeno tra 60 e 100 mmHg<sup>7</sup>. Anche l'ipocapnia ha mostrato essere correlata con complicanze in pazienti con ECLS<sup>11</sup>.

Il monitoraggio degli scambi gassosi deve essere effettuato a livello dell'arteria radiale destra, che rappresenta il punto del corpo più lontano dal sito di reinfusione di sangue ossigenato. Questa è la sede dove è meglio valutabile il livello di perfusione cerebrale e cardiaca.

## SEDAZIONE

Il paziente in ECLS dovrebbe essere profondamente sedato durante la cannulazione e il mantenimento dell'assistenza per le prime 12-24 h allo scopo di evitare il respiro spontaneo e il movimento del paziente. Raramente è necessario curarizzare il paziente. Nelle fasi di mantenimento la sedazione e l'analgesia dovrebbero essere dosate sulla base dell'agitazione e del disagio del paziente usando i dosaggi minimi tali da assicurare che il paziente non trazioni le cannule provocando un rischio di decannulazione o di occlusione della linea di perfusione. Quotidianamente dovrebbe essere eseguita una sospensione della sedoanalgesia per il tempo necessario ad eseguire una finestra neurologica<sup>7</sup>.

## FUNZIONE RENALE E NUTRIZIONE

Nel paziente in ECLS deve essere mantenuta un'adeguata diuresi spontanea o stimolata farmacologicamente volta al mantenimento di un adeguato stato volemico e all'eliminazione degli edemi. Questo favorisce il recupero cardiaco e polmonare e aiuta a ridurre i tempi di ECLS. Non di rado tuttavia il paziente trattato con ECLS presenta o sviluppa insufficienza renale che può essere correlata alle condizioni di base (shock cardiogeno) o al sovrapporsi di una noxa patogena (terapia antibiotica, stato settico, nefropatia da mezzo di contrasto) con necessità di terapia sostitutiva renale.

Infine, è indispensabile un supporto nutrizionale (generalmente enterale mediante sondino nasogastrico) con completo apporto calorico e proteico<sup>7</sup>.

## TERAPIA DELL'EMOSTASI

Le alterazioni dell'emostasi durante ECMO sono complesse e possono comportare sia eventi emorragici che trombotici a causa di alterazioni di molti costituenti della cascata coagulativa. Tutti i pazienti sottoposti a trattamento con ECMO richiedono una terapia antitrombotica che controbilanci l'ipercoagulabilità risultante dall'interazione tra il sangue e il materiale del circuito extracorporeo. L'ipercoagulabilità innesca un'eccessiva fibrinolisi che porta al consumo di fattori della coagulazione, a piastrinopenia, a disfunzione piastrinica e ad una risposta infiammatoria massiva<sup>13</sup>. Come risultato, il sanguinamento è la complicanza più comune in questo tipo di pazienti e si associa ad una peggiore sopravvivenza<sup>14</sup>. Le sedi più comuni di sanguinamento sono i siti di accesso delle cannule, la cute e le mucose. Meno frequenti ma potenzialmente fatali sono i sanguinamenti maggiori (polmonari, gastrointestinali, retroperitoneali e del sistema nervoso centrale).

I farmaci attivi sul sistema emostatico che vengono utilizzati durante ECLS sono:

- *eparina non frazionata*: è l'agente anticoagulante più utilizzato durante ECMO. Deve essere mantenuta in infusione continua. Il livello di anticoagulazione deve essere monitorato mediante controlli del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) mantenendo un range tra 45 e 50 s o mantenendo il tempo di coagulazione attivata (ACT) 1.5 volte il valore di riferimento normale. Generalmente la dose di eparina necessaria in questo contesto varia tra 800 e 1200 UI/h<sup>4,15</sup>; tuttavia, se il paziente presenta una conta piastrinica o leucocitaria elevata o uno stato di ipercoagulabilità, può essere necessario un elevato dosaggio di eparina, al contrario se il paziente è trombocitopenico, presenta insufficienza renale o ha elevati valori di prodotti di lisi della fibrina in circolo, potrebbero essere sufficienti bassi dosaggi. L'attività dell'eparina è fortemente dipendente dai livelli plasmatici di antitrombina (AT); se l'AT viene corretta farmacologicamente, la dose di eparina richiesta sarà minore. Allo stesso modo, anche bassi livelli di piastrine portano ad un'aumentata sensibilità all'eparina, pertanto la somministrazione di concentrati piastrinici modifica la dose di eparina richiesta;
- *inibitori diretti della trombina* (bivalirudina e argatroban): costituiscono un'alternativa all'anticoagulazione con eparina durante ECLS. In particolar modo la loro utilità è riconosciuta in caso di trombocitopenia indotta da eparina (HIT)<sup>16</sup>, condizione che può verificarsi dopo somministrazione di eparina, causata dallo sviluppo da parte dell'organismo di anticorpi anti-complesso fattore piastrinico 4 (PF4)/eparina e caratterizzata da fenomeni trombociti e piastrinopenia grave. Se i criteri diagnostici per questa sindrome sono soddisfatti, è indicata la sospensione immediata dell'eparina e la sostituzione con inibitori diretti della trombina. L'efficacia della bivalirudina è stata dimostrata nel paziente in ECMO anche in assenza di HIT<sup>17</sup>. La dose di bivalirudina riportata è di 0.03-0.2 mg/kg/h con o senza bolo di 0.5 mg/kg;
- *altri farmaci*: per controbilanciare questa condizione di ipercoagulabilità multifattoriale spesso è necessario ricorrere ad una trombofilassi individualizzata.<sup>18</sup> Nel tempo sono stati sviluppati protocolli di associazioni di farmaci che agiscono sul sistema emostatico in aggiunta alla terapia eparinica volti a controbilanciare lo stato di ipercoagulabilità nel paziente in ECMO<sup>18-20</sup>. Tuttavia ad oggi non esiste una standardizzazione. I farmaci che generalmente vengono associati all'eparina sono:
  - *antipiastrinici*: (a) aspirina: iniziando con un basso dosaggio (dose iniziale 81 mg/die) ed eventualmente aumentato; (b) dipiridamolo: la dose iniziale usata durante ECLS è di 50 mg ogni 8 h e può essere aggiustata sulla base dell'aggregometria;
  - *pentossifillina*: ha come scopo la riduzione della viscosità plasmatica quando i valori di fibrinogeno sono >350 mg/dl. La dose di partenza è di 200 mg ogni 8 h fino ad un massimo di 400 mg ogni 8 h.

Al fine di prevenire e/o trattare le complicanze emorragiche, possono inoltre essere associati i seguenti farmaci:

- *antifibrinolitici*: *acido aminocaproico* e *acido tranexamico*. Queste terapie sono richieste soprattutto nella gestione del sanguinamento post-impianto di ECMO. L'utilizzo di questi

farmaci non è standardizzato. Generalmente l'acido aminocaproico viene somministrato tramite una dose carico di 100 mg/kg e.v. in 1 h, poi seguito dall'infusione continua di 25-33 mg/kg/h e.v. per almeno 48 h. L'acido tranexamico viene tipicamente infuso ad una velocità di 10-16 mg/kg/h e.v. fino alla cessazione del sanguinamento<sup>21</sup>;

- *antitrombina*: in caso di rilievo di bassi valori di AT plasmatica, può essere considerata la correzione mediante somministrazione di AT concentrata o ricombinante. Alcuni centri utilizzano l'AT profilatticamente nei pazienti in ECLS in caso di AT <50-80%. Altri centri invece correggono i valori di AT solo se c'è evidenza di ridotta risposta all'eparina. Dopo la somministrazione di AT, il dosaggio di eparina deve essere ridotto (fino al 50%) per un incremento del suo effetto anticoagulante.

Nei pazienti in ECLS è consigliabile il monitoraggio dell'attività emocoagulativa in toto con tromboelastogramma da effettuare ogni 24 h.

## MONITORAGGIO

### Ecocardiogramma

Durante il supporto con ECLS l'ecocardiografia permette di eseguire una serie di valutazioni volte al monitoraggio e all'ottimizzazione del supporto ECLS e al riconoscimento e trattamento precoce delle complicanze. Frequentemente si rende necessaria l'esecuzione di un esame ecocardiografico transesofageo se la finestra transtoracica è inadeguata.

Subito dopo il posizionamento delle cannule e l'avvio del supporto con VA-ECMO periferico, il postcarico aumenta in maniera significativa in quanto il sangue ossigenato viene reimpresso in circolo controcorrente. Questo può generare sovraccarico e distensione del ventricolo sinistro con peggioramento della funzione contrattile ventricolare sinistra, fino alla mancata apertura della valvola aortica; la conseguenza è lo sviluppo di stasi ematica con rischio di trombosi nelle camere cardiache e nei grandi vasi ad elevato rischio embolico e di ostruzione meccanica del sistema di assistenza circolatoria. L'ecocardiogramma permette il riconoscimento precoce di queste condizioni valutando la distensione del ventricolo sinistro, verificando l'apertura della valvola aortica (valutandola anche con contropulsatore aortico [IABP] in pausa, qualora l'IABP sia in sede in associazione all'ECMO), rilevando la presenza di ecocontrasto spontaneo e può portare a modificare le scelte terapeutiche per decaricare il ventricolo sinistro<sup>4,22</sup>. Durante la fase di mantenimento del supporto ECLS, l'esame ecocardiografico deve essere ripetuto quotidianamente. Durante questa fase l'ecocardiogramma è indispensabile per la valutazione delle possibili complicanze correlate al supporto ECLS come la trombosi intracavitaria, il dislocamento delle cannule, la presenza di tamponamento cardiaco<sup>4,22</sup>. In particolare un versamento pericardico che può apparire privo di impatto emodinamico durante il supporto ECLS, può diventare emodinamicamente significativo quando il supporto extracorporeo viene ridotto e deve quindi essere controllato seriamente<sup>23</sup>. Quotidianamente deve essere valutata la funzione cardiaca calcolando la gittata sistolica (*stroke volume*, SV), mediante la misurazione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e dell'integrale velocità-tempo del flusso sottoaortico, e la portata cardiaca (SV x frequenza cardiaca). Essendo l'ecocardiografia una metodica operatore-dipendente, un escamotage per limitare la variabilità interoperatore è quello

di utilizzare sempre la stessa misura del tratto di efflusso eseguita la prima volta in quel paziente. In questo modo, l'unica variabile determinante lo SV sarà l'integrale velocità-tempo del flusso sottoaortico. Indispensabile è anche un accurato studio e monitoraggio delle dimensioni e della funzione contrattile del ventricolo destro mediante una valutazione multiparametrica<sup>23</sup>.

L'ecocardiogramma, in particolare con approccio transesofageo, deve, inoltre, confermare il corretto posizionamento della cannula venosa che si deve trovare nella porzione media dell'atrio destro e verificare che l'estremità della cannula non sia a contatto diretto con le strutture cardiache, in particolare il setto interatriale, per evitare traumatismi (Figura 1).

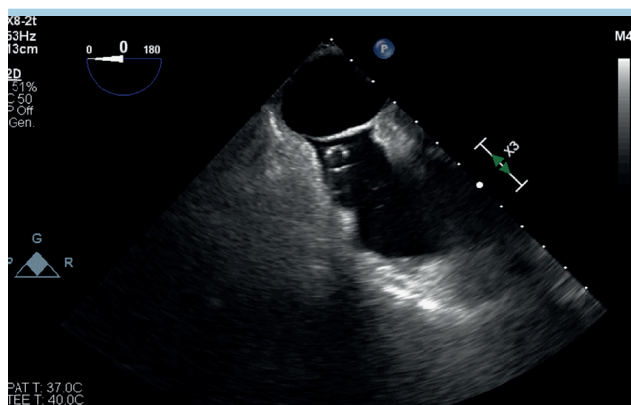
Questa valutazione deve essere ripetuta più volte durante il decorso dato il rischio di spostamento durante le manovre di nursing e di trasporto del paziente.

L'ecocardiografia durante la fase di assistenza ECLS trova, infine, utilità nella valutazione dello stato volemico del paziente mediante l'analisi del riempimento ventricolare e della cava inferiore. Tali parametri possono essere utili nella gestione terapeutica del paziente in ECLS suggerendo o meno modifiche delle strategie terapeutiche (*fluid challenge*, terapia diuretica, decongestione con terapia sostitutiva renale).

L'ultima fase in cui l'ecocardiografia gioca un ruolo cruciale è lo svezzamento (*weaning*) dal supporto ECLS. I parametri ecocardiografici che suggeriscono un possibile svezzamento dall'ECLS includono un'adeguata frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, l'integrale velocità-tempo al tratto di efflusso del ventricolo sinistro >10 cm e l'assenza di dilatazione del ventricolo sinistro e di tamponamento cardiaco<sup>4</sup>. L'ecocardiografia ha il limite di non poter fornire una valutazione "in continuo", di necessitare di una buona finestra acustica, di essere operatore-dipendente e di richiedere un training in questo contesto clinico<sup>24</sup>.

### Monitoraggio emodinamico

L'obiettivo principale del monitoraggio nel paziente in ECLS è quello di guidare la terapia al fine di ottimizzare i parametri emodinamici per raggiungere un'adeguata perfusione d'organo. L'importanza del monitoraggio dei parametri emodinamici del paziente in ECLS si mantiene durante tutto il suo decorso. Per essere accurato, il monitoraggio emodinamico non può affidarsi ad un unico parametro ma deve essere mul-



**Figura 1.** Ecocardiogramma transesofageo: l'immagine mostra la cannula venosa del supporto circolatorio (tagliata trasversalmente) correttamente posizionata in atrio destro in assenza di contatto con il setto interatriale.

tiparametrico. Di seguito, i principali parametri che è necessario monitorare nel paziente con ECLS:

- la *pressione di perfusione* rilevata mediante il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa media: è sufficiente una linea arteriosa radiale (solitamente radiale destra utilizzata anche per il monitoraggio degli scambi gassosi). L'obiettivo è il mantenimento di una pressione arteriosa media  $\geq 70$  mmHg;
- la *pressione di incuneamento capillare (wedge pressure)*, se disponibile il catetere di Swan-Ganz, come indice dello stato di congestione polmonare e riempimento volemico;
- la *portata cardiaca*: il catetere di Swan-Ganz è stato per anni il *gold standard* per il monitoraggio della portata cardiaca, nonostante la sua utilità sia ancora oggetto di discussione<sup>25,26</sup>. Questo strumento infatti, oltre a poter misurare le pressioni delle camere cardiache, la pressione di incuneamento capillare, la saturazione venosa mista (SvO<sub>2</sub>, vedi dopo), è in grado di misurare la portata cardiaca tramite la tecnica della termodiluizione o tramite Fick con prelievi ossimetrici multipli. Tuttavia la necessità di avere un catetere in arteria polmonare è associata ad incremento di mortalità e morbilità e pertanto il suo utilizzo è attualmente in riduzione. Inoltre la termodiluizione nel paziente con ECLS presenta importanti limiti di accuratezza a causa del drenaggio del sangue venoso a carico della cannula venosa in atrio destro. Il suo impiego è determinante nella fase di svezzamento e rimozione dell'ECLS. I sistemi "Pulse Contour" (che calcolano portata cardiaca e variabili emodinamiche sulla base dell'analisi della forma dell'onda pressoria), sono poco utilizzabili in questo contesto poiché l'ECLS produce un flusso continuo. Tra queste metodiche, il PRAM (*pressure recoding analytical method*) ha il vantaggio di tenere conto nella sua analisi non solo della componente pulsatile dell'onda, ma anche di quella continua, essendo così teoricamente utilizzabile anche durante supporto ECLS<sup>27,28</sup>. Il PRAM è in grado di fornire oltre a una misurazione continua della portata cardiaca e dell'indice cardiaco, altri parametri emodinamici come le resistenze vascolari sistemiche, indici di contrattilità cardiaca, indici di efficienza del sistema cardiocircolatorio e parametri predittori di *fluid responsiveness*;
- la *volemia sistemica*: la pressione venosa centrale può essere misurata in maniera semplice e continua ma richiede la presenza di un accesso venoso centrale (giugulare o succlavio). La pressione venosa centrale corrisponde alla pressione atriale destra fornendo una stima del precarico del ventricolo destro e viene pertanto utilizzata come stima dello stato volemico. A questa si aggiunge la possibilità di avere informazioni sulla volemia in maniera semplice e non invasiva mediante la valutazione ecografica delle dimensioni e delle modificazioni respiratorie della vena cava inferiore. Altre informazioni sullo stato volemico vengono fornite dall'ECLS. Basse pressioni di aspirazione rilevate dalla macchina possono causare cavitazione (un'oscillazione spontanea delle cannule dell'ECLS); questa condizione è indicativa di bassa volemia. Una condizione analoga si verifica qualora nel tentativo di incrementare la portata ECLS, aumentando i giri (rpm) della pompa non si ottenga un aumento effettivo dei flussi. Queste sono condizioni che richiedono riempimento volemico;
- SvO<sub>2</sub> ed ScvO<sub>2</sub>: nel paziente in ECLS la SvO<sub>2</sub> è stata ampiamente riconosciuta quale valido indicatore della perfusio-



ne tissutale globale<sup>4,29</sup>. Essa dipende dal rapporto tra consumo ed apporto di ossigeno e dai valori di emoglobina; viene misurata su sangue prelevato in arteria polmonare ed è quindi espressione della commistione del drenato venoso dei distretti corporei superiori ed inferiori: il suo valore normale varia tra 60-80%. Per la sua misurazione è necessaria la presenza di catetere di Swan-Ganz che tuttavia non sempre viene posizionato nei pazienti in ECLS a causa della sua invasività e delle evidenze contrastanti riguardo alla sua utilità. Può essere utilizzata come suo surrogato la saturazione venosa centrale (SvcO<sub>2</sub>) che viene misurata da un accesso venoso centrale (giugulare o succlavio). Pur essendo la SvcO<sub>2</sub> principalmente espressione della perfusione del distretto superiore del corpo e quindi anche del cervello (organo con maggior estrazione di ossigeno), il suo valore di normalità (circa 70%) è leggermente superiore rispetto alla SvO<sub>2</sub>, poiché la SvcO<sub>2</sub> non risente del sangue venoso refluo dal seno coronarico. Dato il continuo cambiamento sia dei parametri emodinamici che dei valori di emoglobina durante ECLS, deve essere considerato il trend dei valori di SvO<sub>2</sub> o SvcO<sub>2</sub> piuttosto che la singola misurazione. La SvO<sub>2</sub> e la SvcO<sub>2</sub> non possono dare informazioni riguardo alla distribuzione regionale del flusso e alle possibili differenze di perfusione dei diversi distretti del corpo. Nel quadro di shock cardiogeno quale quello di un paziente in ECLS solitamente si ha una riduzione del valore di SvO<sub>2</sub> (e di SvcO<sub>2</sub>) poiché la portata cardiaca è ridotta e con essa l'apporto di ossigeno<sup>30</sup>. Un incremento dei valori di SvO<sub>2</sub> e/o SvcO<sub>2</sub> non sempre è indicativo di miglioramento clinico, infatti talvolta può sottendere un viraggio verso un quadro settico in cui i valori di SvO<sub>2</sub> e/o di SvcO<sub>2</sub> sono aumentati per la ridotta capacità tissutale di estrarre l'ossigeno. Infatti, l'ossimetria venosa può riflettere l'adeguatezza dell'ossigenazione tissutale solo finché i tessuti sono in grado di estrarre ossigeno; in caso di disfunzione del microcircolo (sindrome infiammatoria, sepsi, morte cellulare) sia la SvO<sub>2</sub> che la SvcO<sub>2</sub> potrebbero non ridursi o addirittura mostrare valori elevati nonostante un'ipossia tissutale vera. Essendo esami rapidi e semplici da eseguire, nel paziente in ECLS è consigliabile eseguire la misurazione di SvO<sub>2</sub> o SvcO<sub>2</sub> tutti i giorni e qualora le condizioni cliniche ed emodinamiche si modificano;

- **lattato**: i lattati sierici rilevati all'emogasanalisi rappresentano un marker di microcircolazione tissutale indispensabile nella valutazione del paziente in ECLS. Il lattato è il prodotto finale della glicolisi anaerobia, processo che termina con la produzione di ATP. L'aumentata produzione di lattati nel paziente con ECLS è espressione di un'ipoperfusione tissutale, con instaurazione di un metabolismo anaerobio. Le misurazioni seriate dei lattati nel tempo possono essere utilizzate come un indicatore affidabile dell'entità e della durata dell'ipossia tissutale e il loro valore correla con la mortalità<sup>31-34</sup>. Nel paziente in ECLS, è consigliabile eseguire il dosaggio dei lattati almeno ogni 3 h. In caso di deterioramento emodinamico o peggioramento del quadro clinico il monitoraggio del lattato può essere intensificato (ogni 20-30 min) allo scopo di seguire il trend del paziente e valutare in maniera rapida la risposta alla terapia.

### Monitoraggio infettivo

Il paziente con ECMO va considerato un paziente ad alto rischio infettivo a causa delle molteplici invasività che costituiscono

no porte di accesso ai microrganismi. La temperatura corporea del paziente è falsata dalla presenza dello scambiatore di calore del circuito ECMO e pertanto un eventuale quadro settico può non esprimersi attraverso un rialzo termico. Per questo è necessario tenere sotto controllo seriato gli indici di flogosi: globuli bianchi, proteina C reattiva e procalcitonina. È consigliabile eseguire un prelievo di esami colturali (emoculture, urinocoltura e broncoaspirato) basale subito dopo l'impianto di ECLS e ripetere tali esami qualora ci sia un richiamo infettivo. Non esiste un consenso sulla necessità di profilassi antibiotica giustificata solo dalla presenza del sistema di assistenza con ECLS.

### Monitoraggio degli esami ematici

In considerazione dell'elevato rischio emorragico del paziente in ECMO, i valori di emoglobina devono essere strettamente sorvegliati con prelievo quotidiano dell'emocromo e controllo seriato dell'emogasanalisi. Deve essere controllata quotidianamente la conta piastrinica, essendo il paziente suscettibile di sviluppo di piastrinopenia (HIT, piastrinopenia da consumo o da distruzione nel circuito extracorporeo). In caso di sospetta HIT deve essere eseguito il dosaggio degli anticorpi anti-PF4/eparina. Il livello di anticoagulazione deve essere controllato mediante aPTT o ACT ogni 6 h. Inoltre può essere dosata l'attività anti-Xa come misura indiretta della concentrazione di eparina. Utile il dosaggio seriato di fattori della coagulazione come l'AT e fibrinogeno, che al bisogno possono essere corretti.

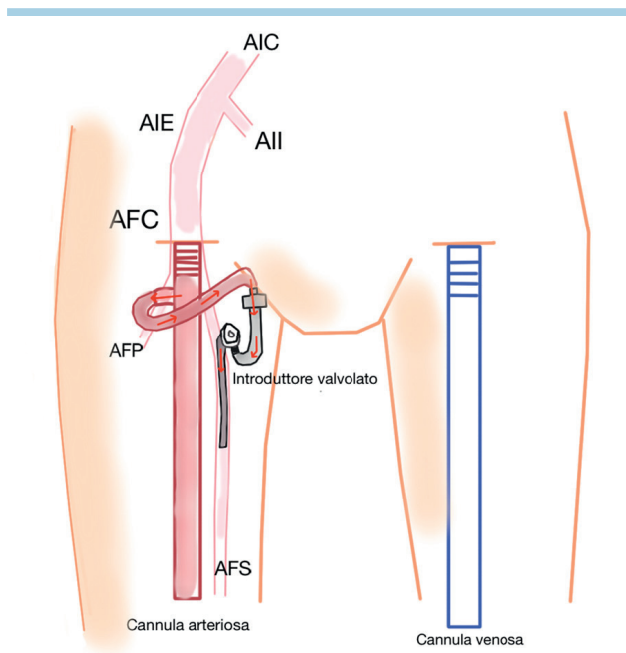
Per il monitoraggio della funzione emostatica in ECLS è consigliabile il controllo quotidiano del tromboelastogramma: questo è un esame che permette di misurare il tempo e la densità della formazione del coagulo e di ottenere più informazioni rispetto al tradizionale ACT, essendo la densità del coagulo determinata da più elementi (fattori della coagulazione, piastrine e sistema fibrinolitico)<sup>7</sup>.

È raccomandabile il controllo seriato della creatinina e degli indici epatici per monitorare la funzione d'organo e il dosaggio di latticodeidrogenasi e aptoglobina per il rischio di emolisi associato alla circolazione extracorporea.

### PERFUSIONE DISTALE

Il posizionamento della cannula arteriosa femorale del VA-ECMO è in grado potenzialmente di causare ischemia dell'arto qualora occluda completamente il lume arterioso. Questa condizione, oltre a poter portare alla necessità di fasciotomia o addirittura ad amputazione, può essere fatale per il sovrapporsi di rhabdomiolisi e di infezione. Per scongiurare questo rischio è stata descritta una tecnica di perfusione dell'arto mediante bypass<sup>35</sup>. La tecnica percutanea prevede che, dopo il posizionamento della cannula arteriosa del circuito ECLS, venga eseguita la puntura dell'arteria femorale superficiale ipsilaterale tramite tecnica di Seldinger e venga posizionato un introduttore valvolato 6F in corrente. Il port laterale della cannula dell'ECLS viene collegato al braccio laterale dell'introduttore valvolato e i rubinetti vengono aperti per permettere un flusso di sangue dalla cannula dell'ECLS verso l'introduttore e perfondere così l'arto<sup>36</sup> (Figura 2).

Alcuni dati di letteratura indicano una pressione arteriosa media distale <50 mmHg come criterio per la riperfusione dell'arto con le metodiche sopra citate<sup>37</sup>. Tuttavia, è consigliabile confezionare il bypass subito dopo il posizionamento del circuito VA-ECMO, in modo da prevenire la possibile



**Figura 2.** Bypass fra cannula arteriosa del supporto circolatorio e arteria femorale superficiale omolaterale.

AFC, arteria femorale comune; AFP, arteria femorale profonda; AFS, arteria femorale superficiale; AIC, arteria iliaca comune; AIE, arteria iliaca esterna; AII, arteria iliaca interna.

complicanza ischemica. Nel caso il bypass non venga eseguito è consigliabile eseguire subito all'arrivo in UTIC un eco-color Doppler arterioso per valutare il flusso distale. Tale esame dovrà essere ripetuto in caso di comparsa di segni clinici o laboratoristici (incremento della mioglobina e della creatinofosforasi) di ischemia.

## UNLOADING

Quando il cuore è severamente disfunzionante si può verificare un'importante distensione del ventricolo sinistro con incremento della pressione telediastolica; questo può generare edema polmonare ed aumento del consumo di ossigeno innescando un circolo vizioso che aggrava lo scompenso cardiaco e può peggiorare il danno ischemico miocardico. Durante assistenza con VA-ECMO periferico, il sangue ossigenato reimmesso perifericamente dall'arteria femorale in aorta e diretto controcorrente verso il cuore, determina un aumento del postcarico e può contribuire ad aumentare il sovraccarico ventricolare sinistro. Se il ventricolo è estremamente debole, può non riuscire a vincere il postcarico non riuscendo a produrre flusso attraverso l'aorta che quindi rimane chiusa. In questa condizione la cavità ventricolare diventa una camera ad alta pressione chiusa tra la valvola aortica e quella mitralica, la pressione telediastolica e il consumo di ossigeno aumentano e si verifica stasi ematica che può portare alla formazione di trombi in aorta ascendente e in ventricolo sinistro.

In questi casi è necessario scaricare (*unload*) il ventricolo sinistro e mettere il cuore "a riposo". Le strategie terapeutiche per far fronte a questa complessa situazione sono le seguenti:

- *farmaci inotropi*: sono l'intervento di prima linea (in particolare la dobutamina) per migliorare la contrattilità mio-

cardica e quindi la gittata ventricolare sinistra. L'efficacia della terapia inotropa deve essere monitorata ecograficamente valutando l'incremento della funzione contrattile e l'apertura della valvola aortica;

- *IABP*: le opinioni sono assai divergenti sull'utilità dell'IABP in questo contesto. L'IABP determina una riduzione del postcarico per effetto "vacuum"<sup>4,38</sup> ed alcuni studi hanno suggerito che possa migliorare il flusso coronarico e quindi l'ischemia miocardica. Secondo alcuni autori l'IABP dovrebbe essere posizionato prima del posizionamento del VA-ECMO e rimosso dopo lo svezzamento e la rimozione dell'ECLS. Infine, alcuni studi hanno suggerito che l'IABP possa mantenere una certa quota di flusso pulsatile durante ECLS con il vantaggio di preservare il microcircolo e di ridurre la risposta proinfiammatoria;
- *riduzione della congestione* mediante diuretici e terapia sostitutiva renale;
- *venting* del ventricolo sinistro: questo è il trattamento definitivo per l'*unloading* ventricolare sinistro. Le principali modalità di *venting* sono:
  - cannulazione atriale sinistra: utilizzata soprattutto nei bambini, la cannula di drenaggio viene posizionata direttamente in atrio sinistro attraverso la puntura del setto interatriale. Tuttavia il sovraccarico ventricolare può persistere;
  - drenaggio diretto del ventricolo sinistro: mediante accesso chirurgico viene posizionata una cannula di drenaggio in apice del ventricolo sinistro che viene raccordata ad Y con la linea venosa periferica (solitamente femorale) e poi connessa alla pompa centrifuga ed all'ossigenatore;
  - *venting* transaortico e dall'arteria ascellare;
  - Impella: si tratta di un approccio alternativo che unisce i vantaggi della tecnica percutanea al drenaggio ventricolare mediante l'uso di Impella, un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) percutaneo minimamente invasivo costituito da una pompa di flusso microassiale<sup>39,40</sup>. La pompa preleva il sangue dal ventricolo sinistro e lo reimmette in aorta ascendente decaricando così il ventricolo sinistro, alleviando il possibile sovraccarico ECLS-correlato e migliorando la portata cardiaca;
  - conversione di VA-ECMO a LVAD: una particolare cannula viene inserita nel ventricolo sinistro con approccio apicale in minitoracotomia anteriore sinistra per assicurare un ottimale *unloading* del ventricolo sinistro e viene poi connessa ad Y con la cannula venosa dell'ECMO. Dopo miglioramento della congestione polmonare e della funzione cardiaca, il supporto del ventricolo destro e polmonare viene ridotto fino a che la linea venosa dell'ECMO non viene clampata ed esclusa trasformando così il sistema in un LVAD apico-femorale<sup>41</sup>.

## SINDROME DI ARLECCHINO

Durante VA-ECMO periferico possono comparire alterazioni regionali nella colorazione cutanea, con cianosi delle porzioni superiori del corpo e colorito roseo delle regioni inferiori. Questa condizione è nota come "sindrome di Arlecchino". Il supporto meccanico circolatorio reimmette il sangue ossigenato in aorta controcorrente determinando una buona ossigenazione delle regioni inferiori del corpo. Le regioni a monte (tra cui encefalo e coronarie) vengono irrorate dal sangue

pompato dal cuore proveniente dal polmone che potrà essere poco ossigenato se il polmone presenta grave compromissione. Quindi si creerà un'evidente differenza di colorazione cutanea tra la regione superiore del corpo, cianotica poiché irrorata da sangue poco ossigenato, e la regione inferiore del corpo ben ossigenata dal flusso ECMO (Figura 3). Se questa condizione non si risolve dopo incremento della FiO<sub>2</sub> nel ventilatore ed aumento della portata ECLS, può rendersi ne-

cessario convertire il supporto ad ECMO centrale ed eseguire *venting* del ventricolo sinistro<sup>42</sup>.

## WEANING

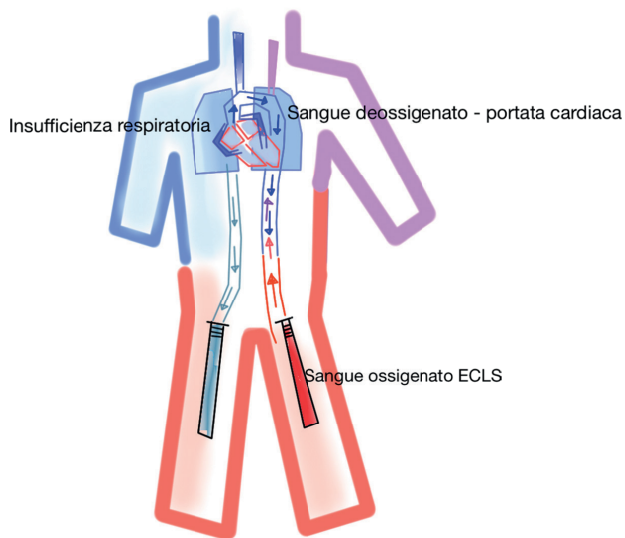
La decisione di iniziare lo svezzamento da ECLS e del suo timing è spesso complessa e cruciale. In linea di principio, è possibile pensare al *weaning* quando la problematica che ha

**Tabella 1.** "Tips and tricks" del supporto extracorporeo alle funzioni vitali.

Polmone a riposo: ventilazione meccanica invasiva in modalità protettiva al fine di evitare il danno da ventilazione		
FR 10-15 atti/min		
Vt ≤6 ml/kg		
P plateau ≤25 cmH <sub>2</sub> O		
Ipercapnia permissiva		
Sedoanalgesia e monitoraggio neurologico		
Mantenimento di adeguata diuresi e stato volémico		
Terapia dell'emostasi: equilibrio tra rischio trombotico (ipercoagulabilità) e rischio emorragico		
Farmaci	Monitoraggio	
• Anticoagulanti: ENF, bivalirudina, argatroban	aPTT, ACT	
	Eventuale dosaggio anticorpi anti-PF4/eparina	
• Antipiastrinici: aspirina, dipiridamolo	Aggregometria	Tromboelastogramma
• Pentossifillina		
• Antifibrinolitici: acido aminocaproico, acido tranexamico		
• Antitrombina	Dosaggio antitrombina plasmatica	
Monitoraggio ecocardiografico		
Sovraccarico/distensione del VS		
Apertura della valvola aortica		
Misurazione e monitoraggio della CO (CO = SV x FC; SV= area LVOT x LVOT VTI)		
Riconoscimento delle complicanze		
• Trombosi intracavitaria		
• Posizionamento/dislocamento cannule		
• Versamento pericardico/tamponamento cardiaco		
Valutazione dello stato volémico		
Weaning		
Monitoraggio emodinamico		
PAM ≥70 mmHg		
Pressione di incuneamento capillare		
CO (catetere Swan-Ganz, termodiluizione, metodo di Fick, sistemi Pulse Contour)		
Volemia		
SvO <sub>2</sub> e ScvO <sub>2</sub>		
Lattati		
Perfusione distale		
Bypass fra cannula arteriosa dell'ECLS e arteria femorale superficiale omolaterale		
Unloading del VS		
Farmaci inotropi		
IABP		
Diuretici e CRRT		
Venting del VS: cannulazione atriale sinistra, drenaggio dell'apice del VS, venting transaortico e dall'arteria ascellare, Impella, conversione di ECLS a LVAD		
Ottimizzazione della perfusione ed ossigenazione regionale: riconoscimento della sindrome di Arlecchino		

ACT, tempo di coagulazione attivata; aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivata; CO, portata cardiaca; CRRT, terapia sostitutiva renale; ECLS, supporto extracorporeo alle funzioni vitali; ENF, eparina non frazionata; FC, frequenza cardiaca; FR, frequenza respiratoria; IABP, contropulsatore aortico; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; LVOT, tratto di efflusso ventricolare sinistro; P plateau, pressione di plateau; PAM, pressione arteriosa media; PaO<sub>2</sub>, pressione arteriosa di ossigeno; PF4, fattore piastrinico 4; ScvO<sub>2</sub>, saturazione venosa centrale di ossigeno; SV, gittata sistolica; SvO<sub>2</sub>, saturazione venosa di ossigeno; VS, ventricolo sinistro; Vt, volume corrente; VTI, integrale velocità-tempo.

## Sindrome di "Arlecchino"



**Figura 3.** La sindrome di Arlecchino. ECLS, supporto extracorporeo alle funzioni vitali.

portato all'inizio dell'assistenza circolatoria appare risolta o quantomeno sotto controllo e l'emodinamica è stabile. Questa valutazione deve essere comprensiva dello stato generale del paziente e non può basarsi su di un singolo parametro. Un approccio comune nel *weaning* da VA-ECMO è di ridurre gradualmente il flusso dell'ECMO con step di circa 0.5-1.0 l/min rivalutando i parametri clinici ed emodinamici, i cambiamenti nella pressione venosa centrale ed i parametri ecocardiografici descritti in precedenza<sup>4</sup>. I flussi ECMO normalmente non vengono ridotti sotto 1-2 l/min per l'elevato rischio di trombosi del circuito a questi flussi. Durante questa fase è utile incrementare il livello di anticoagulazione per evitare complicanze trombotiche. Se con bassi flussi di ECLS l'emodinamica si mantiene stabile ed i parametri ecocardiografici sono favore-

voli si può ritenere che il paziente sia svezabile da VA-ECMO. A questo punto è necessario alzare nuovamente il supporto ECLS per evitare la trombosi del circuito e predisporre la rimozione del circuito.

## CONCLUSIONI

Il paziente in ECLS è estremamente complesso e richiede una gestione accurata da parte di personale adeguatamente formato e con competenze specifiche nella gestione dei supporti d'organo (Tabella 1). Conoscere alcuni aspetti peculiari può aiutare il medico nella corretta gestione del paziente e del sistema.

## RIASSUNTO

L'ossigenazione a membrana extracorporea (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) è una metodica che se utilizzata nella modalità veno-arteriosa è in grado di fornire un supporto circolatorio temporaneo (*extracorporeal life support*, ECLS) a pazienti con severa disfunzione cardiaca refrattaria alle cure convenzionali attraverso un sistema di circolazione extracorporea. Si tratta di una tecnica invasiva e complessa che può essere gravata da complicanze severe e pertanto richiede un'attività assistenziale intensa durante il decorso in unità di terapia intensiva cardiologica. L'assistenza con sistema ECMO veno-arterioso richiede conoscenze specifiche come l'utilizzo di una modalità di ventilazione invasiva protettiva, una valutazione ecocardiografica mirata ad aspetti specifici, un monitoraggio strumentale e laboratoristico seriato. Il paziente in ECLS presenta un elevato rischio di eventi trombotici ed emorragici che possono essere fatali e richiede pertanto una gestione della terapia dell'emostasi volta ad evitare questo tipo di complicanze. Inoltre conoscere alcuni aspetti peculiari può aiutare il medico ad evitare complicanze legate alla cannulazione come l'ischemia dell'arto, a ridurre il sovraccarico del ventricolo sinistro e a migliorare la perfusione e l'ossigenazione delle varie regioni del corpo. È necessaria quindi una gestione accurata da parte di personale adeguatamente formato.

**Parole chiave.** Ipercoagulabilità; Ischemia dell'arto; Ossigenazione a membrana extracorporea; Shock cardiogeno refrattario; Sindrome di "Arlecchino"; Supporto circolatorio temporaneo; Ventilazione protettiva.

## BIBLIOGRAFIA

- Loforte A, Pilato E, Martin Suarez S, et al. RotaFlow and CentriMag extracorporeal membrane oxygenation support systems as treatment strategies for refractory cardiogenic shock. *J Card Surg* 2015;30:201-8.
- Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. 2018. <http://www.else.med.umich.edu/registry.html>.
- 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.
- Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A. ECMO-Extracorporeal Life Support in Adults. Milano: Springer; 2014.
- Colombo T, Russo C, Lanfranconi M, et al. Assistenza ventricolare meccanica nell'insufficienza cardiaca avanzata. Indicazioni e prospettive. *G Ital Cardiol* 2006;7:91-108.
- Gandolfo F, De Rita F, Hasan A, Griselli M. Mechanical circulatory support in pediatrics. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:507-12.
- ELSO Guidelines for cardiopulmonary extracorporeal life support. Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017. Ann Arbor, MI. USA [www.else.org](http://www.else.org) [accessed May 29, 2018].
- Pham T, Combes A, Roze H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:276-85.
- Marhong JD, Munshi L, Detsky M, Telesnicki T, Fan E. Mechanical ventilation during extracorporeal life support (ECLS): a systematic review. *Intensive Care Med* 2015;41:994-1003.
- Szzyrmer-Taub NR, Lowery R, Yu S, Owens ST, Hirsch-Romano JC, Owens GE. Hyperoxia is associated with poor outcomes in pediatric cardiac patients supported on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:350-8.
- Cashen K, Reeder R, Dalton HJ, et al. Hyperoxia and hypocapnia during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: associations with complications, mortality, and functional status among survivors. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:245-53.



12. Munshi L, Kiss A, Cypel M, Keshavjee S, Ferguson ND, Fan E. Oxygen thresholds and mortality during extracorporeal life support in adult patients. *Crit Care Med* 2017;45:1997-2005.
13. Lotz C, Streiber N, Roewer N, Lepper PM, Muellenbach RM, Kredel M. Therapeutic interventions and risk factors of bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2017;63:624-30.
14. Valente S, Lazzeri C, Bernardo P, et al. Bleeding events in refractory cardiac arrest treated with extracorporeal membrane oxygenation – a single centre experience. *Resuscitation* 2013;84:e119.
15. Delmas C, Jacquemin A, Vardon-Bounes F, et al. Anticoagulation monitoring under ECMO support: a comparative study between the activated coagulation time and the anti-Xa activity assay. *J Intensive Care Med* 2018 Jan 1. doi: 10.1177/0885066618776937. [Epub ahead of print]
16. Pappalardo F, Maj G, Scandroglio A, Sampietro F, Zangrillo A, Koster A. Biline heparin-coated ECMO with bivalirudin anticoagulation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia: the immune reaction appeared to continue unabated. *Perfusion* 2009;24:135-7.
17. Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, et al. Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2011;15:R275.
18. Ensor CR, Paciullo CA, Cahoon WD Jr, Nolan PE Jr. Pharmacotherapy for mechanical circulatory support: a comprehensive review. *Ann Pharmacother* 2011;45:60-77.
19. Pavie A, Szefer J, Leger P, Gandjbakhch I. Preventing, minimizing, and managing postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1999;68:705-10.
20. Szefer J. Control and treatment of hemostasis in cardiovascular surgery. The experience of La Pitie Hospital with patients on total artificial heart. *Int J Artif Organs* 1995;18:633-48.
21. Ryerson LM, Lequier LL. Anticoagulation management and monitoring during pediatric extracorporeal life support: a review of current issues. *Front Pediatr* 2016;4:67.
22. Platts DG, Sedgwick JF, Burstow DJ, Mullany DV, Fraser JF. The role of echocardiography in the management of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:131-41.
23. Victor K, Barrett NA, Gillon S, Gowland A, Meadows CI, Ioannou N. Critical Care Echo Rounds: extracorporeal membrane oxygenation. *Echo Res Pract* 2015;2:D1-D11.
24. Marini M, Battistoni I, Lavorgna A, et al. Shock cardiogeno: dalla diagnosi precoce al monitoraggio multiparametrico. *G Ital Cardiol* 2017;18:696-707.
25. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation* 2009;119:147-52.
26. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294:1625-33.
27. Romano SM, Scolletta S, Olivotto I, et al. Systemic arterial waveform analysis and assessment of blood flow during extracorporeal circulation. *Perfusion* 2006;21:109-16.
28. Romagnoli S, Bevilacqua S, Lazzeri C, et al. Most Care®: a minimally invasive system for hemodynamic monitoring powered by the Pressure Recording Analytical Method (PRAM). *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2009;1:20-7.
29. Walker JL, Gelfond J, Zarzabal LA, Darling E. Calculating mixed venous saturation during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2009;24:333-9.
30. Bloos F, Reinhart K. Venous oximetry. *Intensive Care Med* 2005;31:911-3.
31. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007;33:970-7.
32. Delmas C, Conil JM, Sztajnic S, et al. Early prediction of 3-month survival of patients in refractory cardiogenic shock and cardiac arrest on extracorporeal life support. *Indian J Crit Care Med* 2017;21:138-45.
33. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-61.
34. Attana P, Lazzeri C, Picariello C, Dini CS, Gensini GF, Valente S. Lactate and lactate clearance in acute cardiac care patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:115-21.
35. Rao AS, Pellegrini RV, Speziali G, Marone LK. A novel percutaneous solution to limb ischemia due to arterial occlusion from a femoral artery ECMO cannula. *J Endovasc Ther* 2010;17:51-4.
36. Madershahian N, Nagib R, Wippermann J, Strauch J, Wahlers T. A simple technique of distal limb perfusion during prolonged femoro-femoral cannulation. *J Card Surg* 2006;21:168-9.
37. Huang SC, Yu HY, Ko WJ, Chen YS. Pressure criterion for placement of distal perfusion catheter to prevent limb ischemia during adult extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:776-7.
38. Marchionni N, Fumagalli S, Baldereschi G, Di Bari M, Fantini F. Effective arterial elastance and the hemodynamic effects of intraaortic balloon counterpulsation in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 1998;135:855-61.
39. Tepper S, Masood MF, Baltazar Garcia M, et al. Left ventricular unloading by impella device versus surgical vent during extracorporeal life support. *Ann Thorac Surg* 2017;104:861-7.
40. Chaparro SV, Badheka A, Marzouka GR, et al. Combined use of Impella left ventricular assist device and extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to recovery in fulminant myocarditis. *ASAIO J* 2012;58:285-7.
41. Massetti M, Gaudino M, Crea F. How to transform peripheral extracorporeal membrane oxygenation in the simplest mid-term paracorporeal ventricular assist device. *Int J Cardiol* 2013;166:551-3.
42. Lindfors M, Frenckner B, Sartipy U, Bjallmark A, Broome M. Venous cannula positioning in arterial deoxygenation during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation – a simulation study and case report. *Artif Organs* 2017;41:75-81.