

# Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) nel neonato e nel bambino con insufficienza respiratoria intrattabile

*Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)  
in newborns and children with refractory respiratory failure*

Pettenazzo A., Biban P., Gamba P.G., Cogo P., Zaglia F., Morbin G., Amigoni A., Marzini S., Chiandetti L.\*

**Index words:** extracorporeal membrane oxygenation, acute respiratory failure, newborn, child.

## Extract

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has become a nearly standard treatment for neonates with refractory hypoxemic respiratory failure due to various disease. Even though in the non-neonatal age the experience is less extensive, an increased widespread interest on the possible applications in children with severe life-threatening respiratory or cardiovascular insufficiency is well documented in the literature. General contraindications include presence of active bleeding, underlying lethal disease, congenital malformations, or severe brain damage. Whilst in the neonatal population common entry criteria have been widely accepted, the identification of precise parameters capable to predict mortality and thus indicating an ECMO support in older patients are still lacking.

At present, nonetheless, more than 10.000 newborns and 1.000 children with severe respiratory insufficiency at high mortality risk have received an ECMO treatment, with a survival rate of more than 80% and 50%, respectively.

The initial results of our ECMO program for both neonatal and pediatric patients with refractory respiratory failure are encouraging, both in terms of mortality and morbidity, and they will be briefly discussed.

## Introduzione

L'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) consiste in una tecnica di supporto vitale extracorporeo in grado di garantire una circolazione ed uno scambio gassoso adeguati nelle gravi insufficienze respiratorie e/o cardiocircolatorie, con rischio stimato di mortalità del 50-100%.

Nel corso dell'ultima decade, in numerosi centri di terapia intensiva degli Stati Uniti, ed in alcuni del Canada e dell'Europa, l'ECMO è evoluto da terapia quasi sperimentale a trattamento standard delle insufficienze respiratorie e

cardiorespiratorie neonatali refrattarie alla terapia convenzionale<sup>1</sup>. Attualmente, oltre 10.000 neonati sono stati trattati con tale metodica in più di 100 centri, con una sopravvivenza media superiore all'80%, contro un rischio stimato di mortalità >80%. L'applicazione di tale terapia va espandendosi inoltre nelle popolazioni pediatriche ed adulta, con dati di sopravvivenza incoraggianti.

L'indicazione generica all'ECMO consiste nella presenza di una grave insufficienza respiratoria acuta da varia causa, potenzialmente reversibile, che risponda scarsamente al trattamento ventilatorio e farmacologico ottimale. Lo scopo principale del trattamento con ECMO è quello di assicurare un'adeguata ossigenazione tissutale ed una contemporanea rimozione di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) mentre ai polmoni viene garantito un periodo di "riposo" con riduzione dei parametri di supporto ventilatorio meccanico e della frazione inspirata di ossigeno, e limitazione quindi del danno iatrogeno.

**Cenni storici.** A circa vent'anni dalla scoperta dell'eparina, avvenuta nel 1916, Gibbon descrisse per primo un modello di circolazione extracorporea in cui l'ossigenazione avveniva tramite gorgogliamento diretto di ossigeno nel sangue, mentre il flusso ematico veniva garantito da una pompa roller occlusiva<sup>2</sup>. Nonostante tale metodo abbia di fatto aperto le frontiere per l'istituzione della chirurgia cardiaca a cuore aperto, emolisi e denaturazione proteica dovuta all'interfaccia gas-sangue ne limitavano la durata di impiego a poche ore. La messa a punto degli ossigenatori a membrana<sup>3</sup>, nei quali lo scambio di ossigeno e anidride carbonica tra la miscela gassosa ed il sangue avviene senza contatto diretto ma tramite diffusione, ha permesso l'impiego prolungato, per giorni o settimane, del supporto extracorporeo.

L'evoluzione dei materiali ed il miglioramento dell'efficienza degli ossigenatori ha successivamente destato un crescente interesse sull'uso dell'ECMO in pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta. L'entusiasmo iniziale veniva peraltro smorzato dai risultati di un primo studio controllato randomizzato, nel quale il trattamento con supporto extracorporeo non mostrava una migliore sopravvivenza rispetto al trattamento convenzionale in soggetti adulti affetti da grave sindrome da distress respiratorio (ARDS)<sup>5</sup>.

\* Terapia Intensiva Pediatrica - Dipartimento di Pediatria - Università di Padova.

Gli estratti vanno richiesti a (address for reprints): Dr. Pettenazzo A. - Dipartimento di Pediatria - Via Giustiniani, 3 - 35128 Padova (Italia).

L'esperienza nei pazienti in età neonatale risultava invece più incoraggiante, e grazie agli studi pionieristici di Bartlett<sup>6</sup> l'impiego dell'ECMO nel neonato con insufficienza cardiorespiratoria refrattaria si è progressivamente diffuso. Dalla metà degli anni '80 si è assistito ad un crescente numero di centri in grado di utilizzare tale tecnica, ed attualmente circa 1.000 neonati all'anno vengono trattati con ECMO<sup>2</sup>. La sempre maggiore affermazione di tale metodica in epoca neonatale ha inoltre ravvivato l'interesse e stimolato la ricerca clinica anche nei pazienti pediatrici e adulti, ed un numero crescente di casi pediatrici viene riportato annualmente<sup>2</sup>.

### Fisiologia e fisiopatologia dell'ECMO

L'ossigenazione extracorporea utilizza una circolazione ed uno scambio gassoso extracorporeo in grado di assicurare un temporaneo supporto delle funzioni vitali in svariate condizioni di insufficienza cardiorespiratoria ad elevato rischio di mortalità. Nei pazienti con grave insufficienza respiratoria l'ECMO funziona quindi come un polmone artificiale che sostituisce la funzione di scambio dei gas e permette una drastica riduzione dei parametri ventilatori, stabilizzando il paziente e favorendo il recupero funzionale dei polmoni naturali.

L'obiettivo primario dell'ossigenazione è quello di garantire un adeguato rifornimento di ossigeno ai tessuti, e ciò dipende dal contenuto di O<sub>2</sub> nel sangue e dalla capacità di trasporto di O<sub>2</sub>, a sua volta determinata dalla gittata cardiaca. Il contenuto di O<sub>2</sub> può essere calcolato dalla seguente formula:  $\text{Cont. O}_2 \text{ (ml O}_2\text{/100 ml sangue)} = (\text{Hb} \times \% \text{SatO}_2 \times 1.36) + \text{PaO}_2 \times 0.0031$ , dove Hb è l'emoglobina g/dl, %SatO<sub>2</sub> è la percentuale di saturazione di O<sub>2</sub> dell'Hb, e 1.36 è la quantità di O<sub>2</sub> in ml che si può legare ad un grammo di Hb. Il trasporto di ossigeno viene quindi calcolato dalla seguente formula:  $\text{Cont. O}_2 \times \text{GC}$ , dove GC è la gittata cardiaca.

La funzione primaria dell'ECMO è quella di garantire da un lato la sostituzione parziale della gittata cardiaca con il flusso extracorporeo, dall'altro quella di aumentare il contenuto di O<sub>2</sub> nel sangue tramite l'ossigenatore a membrana, con miglioramento dell'ossigenazione sistemica del paziente. Durante il supporto con ECMO l'efficienza dell'ossigenazione risulta dipendente dal flusso ematico extracorporeo, mentre l'eliminazione della CO<sub>2</sub> dipende dal flusso continuo di gas fornito alla fase gassosa dell'ossigenatore a membrana.

Esistono sostanzialmente due modalità di supporto extracorporeo, la modalità veno-arteriosa (VA-ECMO) e la veno-venosa (VV-ECMO).

I flussi normalmente impiegati durante ECMO variano tra 80-100 ml/kg/minuto nel VA-ECMO, e tra 100-150 ml/kg/minuto nel VV-ECMO.

Un adeguato flusso permette di garantire il mantenimento dell'ossigenazione sistemica e allo stesso tempo di ridurre i parametri ventilatori, limitando il potenziale danno iatrogeno da volu-barotrauma e da iperossia. Il flusso ematico durante ECMO viene limitato dall'entità del drenaggio venoso disponibile dall'atrio destro, quest'ultimo essendo condizionato dal calibro del catetere, dalla sua posizione, e dallo stato di riempimento di circolo

del paziente. Lo scambio gassoso durante ECMO avviene nell'ossigenatore tramite il gradiente pressorio tra la fase gassosa ed ematica esistente a livello della membrana semipermeabile di silicone. Nel caso di elevati livelli ematici di CO<sub>2</sub> il flusso di gas all'ossigenatore viene aumentato, ma generalmente l'ossigenatore risulta particolarmente efficiente nell'eliminare la CO<sub>2</sub>, rendendo talora necessaria l'aggiunta di anidride carbonica nel circuito extracorporeo onde evitare un'eccessiva ipocarbia al paziente.

**Bypass veno-arterioso (VA-ECMO).** Nella modalità VA-ECMO il sangue desaturato del paziente viene drenato per gravità dall'atrio di destra, tramite un catetere inserito nella vena giugulare interna omolaterale, e raccolto in un piccolo reservoir collassabile. Il sangue viene fatto quindi circolare in continuo per mezzo di una pompa (roller occlusiva, roller non occlusiva, o centrifuga) attraverso un circuito extracorporeo che comprende un ossigenatore a membrana (Jostra<sup>®</sup>, AVecor<sup>®</sup>) dove avviene l'arricchimento di ossigeno e la depurazione di CO<sub>2</sub>. Successivamente il sangue attraversa uno scambiatore di calore, che lo riscalda a temperatura corporea, e rientra nel circolo aortico del paziente attraverso un catetere generalmente inserito nell'arteria carotide comune di destra, mescolandosi con quello proveniente dal ventricolo sinistro, e cioè dal circolo polmonare. Il contenuto arterioso di O<sub>2</sub> risulta quindi dalla combinazione di sangue da queste due fonti, mentre il flusso ematico sistemico totale rappresenta la somma del flusso extracorporeo più la quantità di flusso che attraversa il cuore e i polmoni del paziente.

Questa modalità assicura un supporto ottimale sia per la funzione polmonare che cardiocircolatoria, ed è quindi considerata di scelta nei pazienti con concomitante grave disfunzione cardiaca.

Tra i vantaggi di tale tecnica vanno considerati: a) un supporto cardiopolmonare ottimale; b) la necessità di un'unica sede chirurgica (nel caso di incannulazione dei vasi cervicali); c) ossigenazione ottimale anche a flussi relativamente bassi; d) indipendenza dalla funzione cardiaca. Tra i possibili svantaggi vanno segnalati: a) rischio di passaggio accidentale di particelle, bolle, o emboli dal circuito extracorporeo al circolo sistemico; b) necessità di legatura dell'arteria carotide; c) potenziale rischio di iperossia a livello del circolo cerebrale.

**Bypass veno-venoso (VV-ECMO).** La modalità veno-venosa può essere ottenuta sia utilizzando due cateteri venosi (VV), oppure un catetere venoso singolo a doppio lume (VVDL) inserito nella vena giugulare interna destra polmonare (Fig. 1).

Il drenaggio dall'atrio destro avviene come nella modalità VA, mentre il ritorno del sangue ossigenato al paziente si compie attraverso un altro accesso venoso, in genere posizionato a livello della vena femorale (VV), o tramite l'altro lume del catetere singolo (VVDL). In questa modalità il sangue ossigenato si mescola con quello venoso proveniente dagli organi sistemici, aumentando il contenuto di O<sub>2</sub> e diminuendo quello di CO<sub>2</sub> a livello dell'atrio destro. Una quota variabile di tale sangue misto viene nuovamente drenata nel circuito, con fenomeno di ricircolo, mentre la rimanente prosegue verso il ventricolo destro ed il circolo polmonare, raggiungendo infine il circolo sistemico.

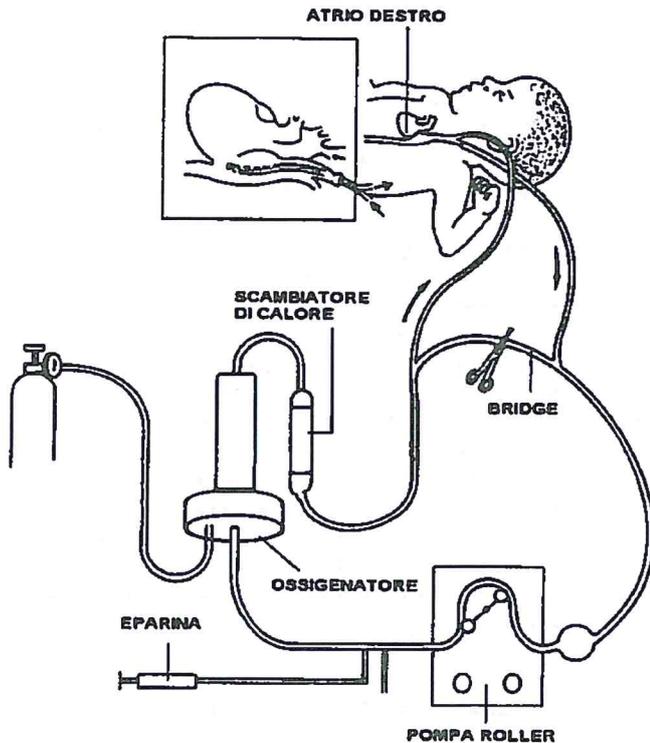


Fig. 1

Circuito ECMO: modalità veno-venosa.  
ECMO circuiti: veno-venous mode.

Poiché il volume di sangue drenato dall'atrio destro equivale esattamente al volume reinfuso nello stesso tempo, questa modalità non ha alcun effetto sulla pressione venosa centrale o sul riempimento del ventricolo destro e sinistro, e quindi sull'emodinamica. Il contenuto di  $O_2$  e di  $CO_2$  nel sangue arterioso rappresenta quindi quello del ventricolo di destra più quello eventualmente derivato dalla funzione nativa polmonare del paziente, mentre il flusso ematico sistemico dipende dalla gittata cardiaca del paziente ed è indipendente dal flusso extracorporeo.

I possibili vantaggi di tale tecnica sono: a) assenza di legatura della carotide; b) utilizzo di un singolo catetere nella modalità VVDL; c) assenza di rischio embolico nel circolo sistemico.

Tra i possibili svantaggi vanno compresi: a) necessità di flussi extracorporei ematici più alti per mantenere una ossigenazione adeguata; b) fenomeno di ricircolo; c) dipendenza dalla funzione cardiaca; d) assenza di supporto cardiocircolatorio; e) nella modalità VV necessità di due accessi chirurgici.

I principali parametri considerati come indicazioni ECMO nell'epoca neonatale<sup>7,8</sup> sono i seguenti: indice di ossigenazione (OI) >40 per oltre 3 ore; gradiente alveolo-arteriolare di  $O_2$  ( $AaDO_2$ ) >610 per 8 ore; deterioramento clinico acuto; barotrauma severo; fallimento del trattamento convenzionale massimale (Tab. 1).

I principali criteri di inclusione comprendono un peso alla nascita  $\geq 34$  settimane, anche se alcuni centri, in casi selezionati, trattano pazienti con età gestazionale e peso inferiori.

Come principali controindicazioni all'ECMO vengono considerate: a) presenza di emorragia intracranica (ICH) superiore al grado I; b) grave danno neurologico (es. ipossico-ischemico); c) gravi anomalie cardiache congenite; d) gravi anomalie cromosomiche o anomalie congenite multiple; e) danno polmonare irreversibile; f) grave discoagulopatia.

Oltre ad un accurato esame clinico, i pazienti in età neonatale candidati ad un trattamento ECMO vengono quindi generalmente studiati anche con ecografie cerebrali e cardiache ripetute, sia prima che durante il bypass. Un periodo di ventilazione meccanica precedente l'ECMO di durata superiore ai 10-14 giorni viene considerata in molti centri come un'altra controindicazione relativa.

Diversamente dalla popolazione neonatale, i criteri di selezione ECMO in età pediatrica sono alquanto variabili. Alcuni centri, come ad esempio l'Università del Michigan in Ann Arbor, adottano generalmente la presenza di uno shunt intrapolmonare >30% associato ad una compliance statica <0.5 cc/cmH<sub>2</sub>O/kg. Frequentemente peraltro la

Tabella 1

CRITERI RESPIRATORI DI SELEZIONE PER L'ECMO NEONATALE  
Selection criteria for neonatal ECMO

1) Indice di Ossigenazione (O.I.) =  $\frac{MAP \times FIO_2}{PaO_2 \text{ postduttale}}$  (OI > 40 = mortalità attesa > 80%)

MAP (pressione media delle vie aeree) =  $PIP \times (Ti/Ttot) + PEEP \times (Te/Ttot)$

PIP = pressione di picco; PEEP = pressione positiva di fine espirio; Ti = tempo di inspirio; Te = tempo di espirio; Ttot = tempo totale di un ciclo respiratorio completo.

2) Gradiente di ossigeno alveolo-arteriolare ( $AaDO_2$ )  
( $AaDO_2$  > 610 per 8 ore = mortalità attesa > 80%)

3) Deterioramento acuto:  $PaO_2$  < 40 mmHg per 2 ore e/o pH < 7.15 per 2 ore

4) Barotrauma. Almeno 4 su 7 delle seguenti condizioni:

- pneumotorace
- pneumopericardio
- pneumoperitoneo
- enfisema interstiziale polmonare
- "air-leak" persistente > 24 ore
- MAP > 15 cmH<sub>2</sub>O
- enfisema sottocutaneo

decisione viene basata sulle condizioni cliniche del paziente e sulla qualità della risposta alla terapia convenzionale.

Alcuni tra i più comuni criteri d'esclusione sono la presenza di qualsiasi malattia polmonare o non polmonare a prognosi infausta, di danno cerebrale gravemente invalidante, di gravi ustioni, di quadri emorragici non controllabili, di severa discoagulopatia, o di prolungata ed aggressiva ventilazione meccanica (>2 settimane).

Nel corso del trattamento con ECMO vengono controllati diversi parametri clinici e di laboratorio del paziente, quali ad esempio i segni vitali, il livello di sedazione ed analgesia, l'apporto nutrizionale e di fluidi, i dati emogasanalitici e l'equilibrio acido-base, lo stato coagulativo, la funzionalità polmonare, e numerosi altri.

Tra i più importanti va sottolineato il controllo dello stato coagulativo, che prevede una moderata scoagulazione del paziente tramite un'infusione endovenosa continua di eparina, con l'obiettivo di mantenere livelli di tempo di coagulazione attivato (ACT) intorno a 180-200 secondi (v.n. 90-120). Nel caso di pazienti con sanguinamento attivo o durante interventi chirurgici in corso di ECMO, l'ACT può essere ulteriormente ridotto.

L'ACT rappresenta uno dei parametri del monitoraggio dei pazienti in ECMO, e viene controllato in media ogni ora, in quanto livelli troppo alti possono esporre il paziente ad alto rischio di emorragia, mentre livelli eccessivamente bassi possono favorire la formazione massiva di trombi all'interno del circuito extracorporeo, con rischio di embolia per il paziente e di malfunzionamento acuto del circuito e dell'ossigenatore.

Dal punto di vista ematologico, la trombocitopenia rappresenta un problema di frequente riscontro durante l'ECMO, che aumenta il rischio emorragico generico e che richiede la trasfusione ripetuta di concentrati piastrinici al fine di mantenere una conta piastrinica superiore alle 100.000/mm<sup>3</sup>.

Studi retrospettivi hanno evidenziato come l'età gestazionale ed il peso alla nascita siano i fattori maggiormente correlati all'evenienza di emorragia intracranica durante ECMO<sup>9</sup>, ed attualmente numerosi centri non trattano neonati con età gestazionale <34 settimane per l'alto rischio di ICH. Inoltre, in un recente studio, Revenis et al.<sup>10</sup> hanno riscontrato un'incidenza significativamente più alta di ICH e di ritardo di sviluppo al follow-up in un gruppo di neonati con peso alla nascita compreso tra 2.000 e 2.500 gr, rispetto a neonati con peso superiore, scoraggiando una ulteriore riduzione del limite inferiore di peso come criterio d'entrata ECMO.

Il supporto ECMO può essere continuato per giorni o settimane, e viene generalmente sospeso nelle seguenti condizioni:

- recupero della funzione polmonare o cardiopolmonare del paziente;
  - insorgenza di gravi complicanze, solitamente emorragiche o neurologiche;
  - scarsa o assente possibilità di guarigione del paziente.
- Nel caso di miglioramento delle condizioni cliniche del paziente il flusso extracorporeo viene progressivamente ridotto fino al completo svezzamento, con ritorno al trattamento convenzionale.

## ECMO nel paziente neonatale

Nonostante la sua applicazione sia tuttora argomento controverso tra i vari Autori<sup>11,12</sup>, l'ossigenazione extracorporea è considerata trattamento standard in numerosi centri di terapia intensiva neonatale fin dalla seconda metà degli anni '80. Nel 1976 Bartlett et al.<sup>13</sup> riportavano il primo caso neonatale trattato con successo in ECMO, e lo stesso Autore nel 1985 pubblicava il primo studio randomizzato sull'impiego dell'ECMO in neonati con elevato rischio di mortalità<sup>7</sup>. Per il particolare disegno statistico di tale studio, l'unico paziente trattato convenzionalmente era deceduto contro undici pazienti trattati consecutivamente con ECMO, alla fine tutti sopravvissuti.

Nel 1989 un altro studio randomizzato condotto da O'Rourke et al.<sup>8</sup> dimostrava la superiorità del trattamento con ossigenazione extracorporea in un gruppo di neonati con grave insufficienza respiratoria, con 6 neonati su 10 sopravvissuti nel gruppo controllo, contro 28 su 29 nel gruppo ECMO. Entrambi gli Autori sostenevano quindi l'efficacia del trattamento con ECMO rispetto al trattamento convenzionale massimale, ma tali studi venivano fortemente contestati per l'atipicità dei metodi statistici impiegati<sup>12</sup>.

Nel 1989 veniva istituito un registro internazionale di raccolta dati da parte della Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Obiettivo di tale registro è quello di raccogliere dettagliate informazioni sulle caratteristiche dei pazienti trattati con ECMO, le loro condizioni pre-ECMO, le indicazioni al trattamento, le complicanze tecniche e cliniche durante il supporto extracorporeo, e la prognosi a breve termine. Dai dati attualmente disponibili risulta che oltre 10.000 neonati sono stati trattati con ECMO, con una sopravvivenza superiore all'80%<sup>2</sup>. Tra le principali diagnosi di entrata, con la relativa percentuale di sopravvivenza, sono risultate: inalazione di meconio (MAS) 93%; ipertensione polmonare persistente (PPHN) 83%; ernia diaframmatica congenita (CDH) 62%; malattia delle membrane ialine polmonari (HMD) 84%; sepsi 77%. Tra le complicanze riscontrate nei pazienti neonatali, le più rilevanti erano le convulsioni (14%), l'infarto emorragico cerebrale (13%), l'emolisi (9%), l'emorragia dalla sede chirurgica della cannula (7%), l'ipertensione sistemica (11%), la necessità di supporto renale con dialisi o emofiltrazione (13%), e varie altre, meno frequenti<sup>2</sup>.

Tra le complicazioni meccaniche durante ECMO, relative al circuito extracorporeo, le più frequenti riguardavano la presenza di coaguli nel circuito (19%), la malposizione della cannula (9%), presenza di aria nel circuito (5%), malfunzionamento dell'ossigenatore (4%), malfunzione della pompa (2%), rottura del circuito sottopompa (<1%), e varie altre (9%).

Numerosi studi di follow-up sono comparsi in letteratura, dimostrando una morbilità neurologica e respiratoria variabile dal 15 al 25% nei pazienti sopravvissuti dopo ECMO<sup>14,16</sup>, percentuale uguale o inferiore a quella riscontrata in una popolazione paragonabile di neonati trattati convenzionalmente. In un recente studio Glass et al.<sup>17</sup> riportavano che l'83% di 103 pazienti di 5 anni d'età, trattati con ECMO in epoca neonatale, non presentavano sequele neurologiche maggiori, dimostrando una prognosi più favorevole rispetto ad una popolazione paragonabile di neonati

trattati senza ECMO, basandosi su punteggi comportamentali e di sviluppo psicomotorio.

Recentemente, un esteso studio prospettico controllato si è concluso nel Regno Unito (The United Kingdom Collaborative ECMO Trial). In tale studio è stata confrontata l'efficacia dell'ECMO rispetto alla terapia convenzionale nel trattamento di neonati con grave insufficienza respiratoria acuta, definita dai criteri standard di inclusione ECMO<sup>78</sup>. Di 185 pazienti reclutati nel periodo giugno 1993 - novembre 1995, 93 erano stati assegnati al gruppo ECMO e 92 al gruppo terapia convenzionale. Il disegno dello studio prevedeva che dopo la randomizzazione i pazienti del gruppo ECMO fossero trasferiti in uno dei 5 centri ECMO esistenti, mentre i pazienti assegnati all'altro gruppo fossero trattati convenzionalmente in centri di terzo livello. Il trattamento convenzionale aveva compreso in alcuni casi anche l'uso della ventilazione ad alta frequenza e l'ossido nitrico per via inalatoria.

Gli obiettivi primari dello studio comprendevano la valutazione, nei due gruppi, del rapporto costo/beneficio, della sopravvivenza, e della sopravvivenza esente da sequele ad un anno di vita. In sintesi, nel gruppo ECMO sono deceduti 27 pazienti (29%) contro 54 nel gruppo controllo (59%) ( $p < .001$ ), la morbilità ad un anno di vita era comparabile tra i due gruppi, ed il rapporto costo/beneficio era più favorevole nel gruppo ECMO (Dr. Firmin R., comunicazione personale).

L'analisi di questo studio dimostra che tra i neonati candidati ECMO, cioè con insufficienza respiratoria acuta ad elevato rischio di mortalità, quelli trattati con ECMO hanno una probabilità di sopravvivenza statisticamente superiore a quelli trattati convenzionalmente, con un rischio di morbilità comparabile.

### ECMO nel paziente pediatrico

L'impiego dell'ECMO in età pediatrica rappresenta un argomento ancora più controverso rispetto a quello in epoca neonatale, e la presunta efficacia di tale metodica si basa su dati aneddotici e sull'esperienza cumulativa del registro ELSO, dalla quale emerge che circa 1.000 pazienti pediatrici con grave insufficienza respiratoria sono stati trattati con ECMO, con una sopravvivenza media del 53%<sup>2</sup>. Le indicazioni più frequenti all'uso dell'ECMO in età pediatrica sono le seguenti: polmoniti virali, batteriche e da aspirazione, e la sindrome da distress respiratorio di tipo adulto (ARDS) da varia causa. Nell'ambito di tali gruppi diagnostici, la percentuale riportata di sopravvivenza varia dal 45 al 65%<sup>2</sup>.

L'obiettivo del trattamento di un paziente con grave insufficienza respiratoria è quello di garantire un adeguato scambio gassoso, e allo stesso tempo quello di proteggere o recuperare la funzione dei polmoni e degli altri sistemi d'organo eventualmente coinvolti, in attesa della risoluzione del processo patologico sottostante e della successiva guarigione, minimizzando il potenziale danno secondario indotto dalla ventilazione meccanica (baro-volum-trauma) e dalle alte concentrazioni di ossigeno (tossicità da iperossia).

Come già accennato, i criteri di selezione ECMO in età pediatrica adottati nei vari centri di riferimento non sono

uniformi. Ciò è essenzialmente dovuto al fatto che l'insufficienza respiratoria può essere causata da quadri patologici estremamente eterogenei, in età molto diverse, e può essere associata a patologie croniche preesistenti. Altri fattori, quali ad esempio la presenza di una prolungata ed aggressiva ventilazione meccanica, possono inoltre aggravare ulteriormente il quadro clinico e condizionare la prognosi. Uno studio recente, a tal proposito, ha dimostrato come la ventilazione meccanica per più di 10 giorni prima dell'ECMO fosse associata ad un tasso di mortalità del 100%<sup>16</sup>.

Numerosi tentativi di individuare singoli parametri di ossigenazione, capaci di predire accuratamente il rischio di mortalità in pazienti pediatrici con grave insufficienza respiratoria e che potessero quindi indicare la necessità del trattamento con ECMO, hanno fornito risultati controversi<sup>19-21</sup>. Moler et al., analizzando retrospettivamente 220 pazienti in età pediatrica trattati con ECMO, hanno recentemente sottolineato il valore prognostico del gradiente alveolo-arteriolare di ossigeno, con tassi di mortalità maggiori in presenza di più elevati AaDO<sub>2</sub> all'inizio dell'ECMO<sup>21</sup>. Tuttavia, dai dati del registro ELSO risulta che il criterio maggiormente adottato nella decisione di trattare con ECMO un paziente pediatrico è quello di una mancata risposta al trattamento massimale, cioè del fallimento della terapia convenzionale.

Pur in assenza di studi prospettici randomizzati, l'aumentato impiego dell'ECMO nei pazienti di età pediatrica ha visto l'accumularsi di una sempre più larga esperienza clinica che ha permesso alcune interessanti osservazioni da parte di vari Autori. Recentemente, ad esempio, Green et al., nell'ambito di uno studio multicentrico che ha coinvolto 41 centri di terapia intensiva pediatrica di Stati Uniti, Canada e Australia, hanno valutato l'impatto dell'ECMO sulla sopravvivenza di pazienti pediatrici con grave insufficienza respiratoria acuta<sup>22</sup>. L'ipotesi dello studio era che il trattamento con ECMO poteva migliorare la prognosi in questa popolazione rispetto al trattamento con ventilazione meccanica convenzionale o con alta frequenza. I dati venivano raccolti retrospettivamente in tutti i pazienti di età compresa tra 2 settimane e 18 anni ricoverati in terapia intensiva nel periodo gennaio 1991 - dicembre 1991. I parametri ventilatori considerati per il reclutamento dei pazienti erano  $FiO_2 \geq 50\%$ , con contemporanea pressione positiva di fine espirio  $\geq 6$  cmH<sub>2</sub>O per oltre 12 ore consecutive. Su 331 pazienti valutabili, 38 erano stati trattati con ECMO.

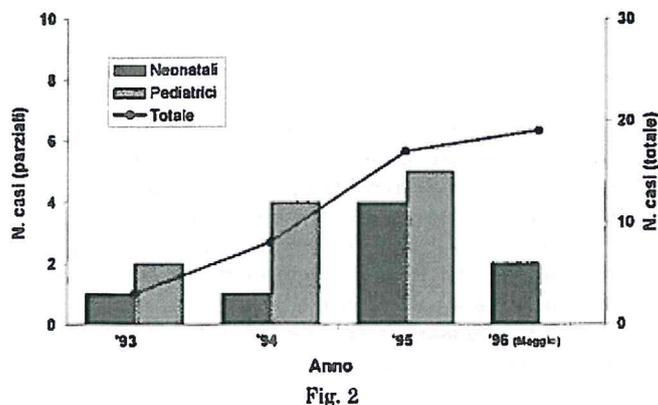
Comparando i pazienti ECMO con un gruppo di pazienti non-ECMO che presentavano diagnosi ed indici di gravità simili, il gruppo ECMO mostrava una mortalità significativamente inferiore (26.3%) rispetto al gruppo controllo (49.1%) ( $p < .01$ ). Tale studio si affianca ed estende le osservazioni di altri recenti lavori, nei quali viene sostenuto il potenziale ruolo dell'ECMO nel trattamento di pazienti pediatrici con patologie respiratorie con elevato rischio di mortalità<sup>23-25</sup>.

### Esperienza del Centro ECMO di Padova

Nei periodo compreso tra aprile 1993 e marzo 1996, 19 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con ossigenazione extracor-

porea presso il centro ECMO del Dipartimento di Pediatria di Padova<sup>26</sup>. Otto pazienti erano neonati con un'età compresa tra 1 e 15 giorni, mentre 11 pazienti erano in età pediatrica, tra 1 mese e 13 anni.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento con ECMO in seguito a grave insufficienza respiratoria non responsiva al trattamento convenzionale ad eccezione di 3 pazienti pediatrici trattati con ECMO principalmente per supporto emodinamico (un paziente portatore di fistole artero-venose polmonari di origine malformativa in attesa di trattamento, un paziente con miocardite acuta ed un paziente con sepsi ed insufficienza d'organo multipla). La Figura 2 illustra l'andamento annuale e cumulativo dei pazienti neonatali e pediatrici trattati presso il nostro centro.



Numero di pazienti sottoposti a trattamento con ossigenazione extracorporea dal 1993 presso il Centro ECMO del Dipartimento di Pediatria di Padova.

Number of patients treated with extracorporeal membrane oxygenation since 1993 at the ECMO Center of the Department of Pediatrics in Padova.

I criteri di inclusione e di esclusione scelti per il trattamento con ECMO sono stati quelli proposti in letteratura<sup>7,8</sup>, da noi estesi anche ai pazienti pediatrici. L'indice di ossigenazione (determinazione per tre volte consecutive in tre ore di un OI uguale o maggiore di 40) è risultato il parametro più spesso considerato (Tab. 1). Le Tabelle 2 e 3 riassumono alcune caratteristiche demografiche e cliniche delle popolazioni neonatale e pediatrica.

Tabella 2

ECMO NEONATALE. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI TRATTATI (N. 8)  
Neonatal ECMO. Patients' characteristics (n. 8)

Età gestazionale (settimane)	Peso alla nascita (grammi)	O.I. pre ECMO	N.O. pre ECMO	Modalità ECMO	Durata trattamento (ore)	Sopravvivenza
39.5 (37 - 41)	3.460 (2.700 - 3.960)	86.5 (31 - 215)	7	VVDL = 6 VA = 2	106.5 (63 - 407)	5 (62.5%)

O.I. = indice di ossigenazione; N.O. = trattamento con ossido nitrico; VVDL = veno-venoso con cannula a doppio lume; VA = veno-arterioso.

Tabella 3

ECMO PEDIATRICO. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI TRATTATI (N. 11)  
Pediatric ECMO. Patients' characteristics (n. 11)

Età (mesi)	Peso (kg)	O.I. pre ECMO	N.O. pre ECMO	Modalità ECMO	Durata trattamento	Sopravvivenza
23 (3 - 160)	11.2 (5.7 - 46)	60 (41 - 79)	7	VVDL = 6 VA = 4 VV = 1	185 (94 - 506)	6 (54.5%)

O.I. = indice di ossigenazione; N.O. = trattamento con ossido nitrico; VVDL = veno-venoso con cannula a doppio lume; VA = veno-arterioso; VV = veno-venoso.

L'indice di ossigenazione medio pre-ECMO era 86.5 nel gruppo neonatale e 60 in quello pediatrico, ciò implicando la presenza di un grave stato ipossico precedente l'inizio del bypass. Prima del trattamento con ECMO, in 14 pazienti era stato somministrato ossido nitrico per via inalatoria, con discreto ma transitorio miglioramento dell'ossigenazione sistemica in alcuni casi.

Nel gruppo neonatale le diagnosi erano le seguenti: ernia diaframmatica (4 casi), aspirazione da meconio (1), ipertensione polmonare persistente (1), sepsi (1), enfisema interstiziale (1). Cinque pazienti su 8 sono sopravvissuti (62.5%). Dei 4 pazienti affetti da grave ernia diaframmatica congenita, 3 erano stati sottoposti con successo ad intervento chirurgico correttivo durante ECMO, ma erano in seguito deceduti. Uno di questi ha rivelato la presenza di grave ipoplasia polmonare che non ha permesso lo svezzamento dal supporto extracorporeo; un secondo era deceduto pochi giorni dopo lo svezzamento dall'ECMO in seguito a gravi crisi ricorrenti di ipertensione polmonare, refrattarie a qualsiasi trattamento; il terzo era stato svezzato con successo dall'ECMO ma era successivamente deceduto dopo 53 giorni per shock settico. I rimanenti 5 neonati sono sopravvissuti e sono stati dimessi a domicilio in ottime condizioni generali. Al successivo follow-up, uno dei pazienti ha dimostrato un deficit visivo di tipo corticale.

Nel gruppo pediatrico le diagnosi erano le seguenti: ARDS (3 casi), polmonite interstiziale (4), polmonite batterica (1), polmonite da aspirazione (1), miocardite (1), fistole polmonari artero-venose multiple (1). Sei pazienti su 11 sono sopravvissuti (54.5%). Cause principali di morte erano state: grave insufficienza multiorgano (2 casi), grave danno cerebrale ipossico-ischemico (1), fibrosi polmonare ed emorragia cerebrale (1), emorragia cerebrale (1).

I 6 bambini sopravvissuti sono stati dimessi a domicilio: 4 di essi sono risultati normali ai successivi controlli, uno ha presentato un lieve deficit motorio all'arto inferiore destro, mentre un bambino trattato con ECMO per grave miocardite era affetto da deficit neuro-motorio all'emisoma sinistro conseguente ad un danno ischemico all'emisfero cerebrale destro.

Complessivamente 13 pazienti sono stati sottoposti ad ECMO con modalità veno-venosa, di cui 12 con la cannula singola a doppio lume, mentre 6 hanno ricevuto la modalità veno-arteriosa. La durata mediana del trattamento extracorporeo è stata di 106 ore nel gruppo neonatale (range 63-407), contro 185 ore nel gruppo pediatrico (range 94-506). In 17 pazienti è stata impiegata una pompa roller occlusiva (Jostra<sup>®</sup>) e in due una pompa centrifuga (Biomedicus<sup>®</sup>). Gli ossigenatori maggiormente impiegati sono stati del tipo a membrana di silicone con supporto

rigido (Jostra®), o in alternativa gli ossigenatori a membrana di silicone Avecor®. Nonostante la complessità della tecnica, la gravità dei pazienti e la durata del trattamento, le complicanze registrate sono state complessivamente modeste: in un caso è stato necessario intervenire con urgenza per la rottura accidentale di un ossigenatore; 7 pazienti hanno presentato complicanze emorragiche, di cui due quadri di emotorace nel gruppo neonatale, 3 emorragie cerebrali, un emotorace ed una emorragia polmonare nel gruppo pediatrico.

Tra i vari controlli eseguiti in corso di ECMO, lo stretto monitoraggio degli indici di funzionalità polmonare, mediante la tecnica della meccanica passiva<sup>27</sup>, si è rivelato particolarmente utile sia nella valutazione dell'andamento clinico globale del paziente, sia nell'eventuale programma di svezzamento dal supporto extracorporeo. Come illustrato in Figura 3, l'analisi di alcuni dati preliminari, raccolti in 15 casi con prevalente patologia respiratoria, dimostra come i pazienti in seguito sopravvissuti abbiano presentato durante il periodo ECMO un significativo progressivo miglioramento della compliance polmonare rispetto ai non sopravvissuti.

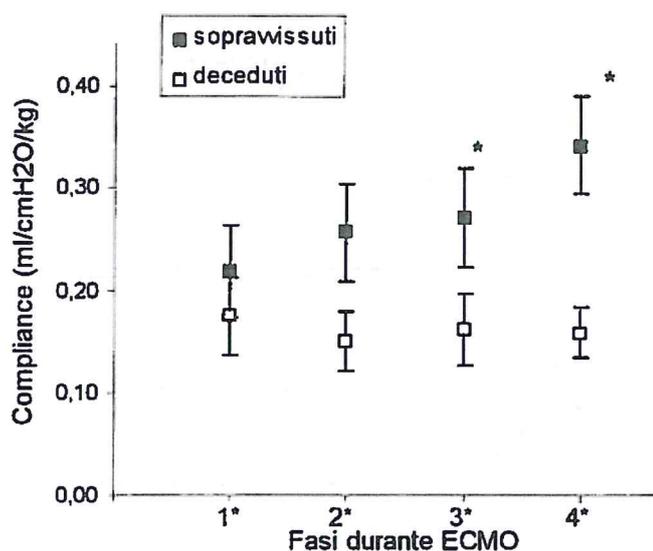


Fig. 3

Valori medi ( $\pm$  SEM) della compliance polmonare nei pazienti sopravvissuti (n. 8) e deceduti (n. 7) durante il trattamento con ECMO ( $p < .05$  rispetto al valore della compliance all'inizio dell'ECMO).

Mean values ( $\pm$  SEM) of pulmonary compliance in survivors (n. 8) and non survivors (n. 7) during ECMO ( $p < .05$  compared to initial values of compliance at the onset of ECMO).

## Conclusioni

Dall'esperienza clinica accumulata in questi ultimi anni l'ECMO si è dimostrato un valido presidio terapeutico per quei pazienti con grave insufficienza cardio-polmonare in cui le cosiddette terapie convenzionali risultano inefficaci. L'ECMO non riveste peraltro un ruolo terapeutico diretto sul processo patologico in atto, ma permette una stabilizzazione del paziente dal punto di vista dello scambio gassoso e/o dell'emodinamica, favorendone il recupero funzionale e l'eventuale guarigione.

Generalmente vanno quindi considerati come candidati ECMO solo i pazienti affetti da patologie cardio-polmonari potenzialmente reversibili, e molti centri escludono a priori da tale trattamento, ad esempio, pazienti neoplastici o immunocompromessi<sup>28</sup>.

La prognosi ultima di un paziente trattato con ECMO è comunque influenzata da molteplici fattori, tra cui i principali sono la natura e la severità del processo patologico sottostante, la durata della ventilazione meccanica pre-ECMO, la comparsa di eventuali complicanze.

La tempestività nel considerare un possibile supporto extracorporeo è di cruciale importanza in un paziente a rischio di vita, nel quale sono spesso necessari sostegni farmacologici massimali e parametri ventilatori elevati per mantenere uno stato di ossigenazione ed un'emodinamica adeguati.

In un'epoca in cui vanno profilandosi nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle gravi insufficienze respiratorie, come la ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV)<sup>29</sup>, l'ossido nitrico per via inalatoria<sup>30</sup> e la ventilazione liquida con perfluorocarburi<sup>31</sup>, tutte teoricamente in grado di limitare la necessità di un supporto extracorporeo, viene allo stesso tempo aumentata la probabilità di un ricorso troppo tardivo all'ECMO, con i potenziali rischi legati da un lato alla progressione della malattia e dall'altro al danno iatrogeno. È estremamente importante quindi, a nostro avviso, che la decisione di ricorrere ad un trattamento extracorporeo, una volta verificata l'eventuale scarsa efficacia di terapie alternative, sia tempestiva ed anticipi l'eccessivo deterioramento delle condizioni cliniche del paziente, nel rispetto di protocolli clinici che prevedano criteri di inclusione ed esclusione ben definiti.

I risultati da noi ottenuti con l'ECMO, sia nel gruppo neonatale che pediatrico, sono confortanti e confermano la validità di tale tecnica avanzata di supporto vitale.

Nei pazienti trattati abbiamo osservato un marcato miglioramento dell'ossigenazione e dell'emodinamica già durante le prime fasi del bypass, con possibilità di riduzione significativa dei parametri ventilatori e limitazione del rischio di danno iatrogeno. Ciò ha consentito il recupero della funzione polmonare nei pazienti sopravvissuti, tutti considerati ad elevato rischio di mortalità prima del trattamento.

Il relativo basso numero di complicanze da noi osservate durante il supporto extracorporeo e i dati preliminari del follow-up nelle due popolazioni sono incoraggianti e configurano l'ECMO come efficace alternativa alle terapie convenzionali nelle forme più gravi di insufficienza respiratoria, da impiegare prima che danni irreversibili a carico dei polmoni o di altri organi vitali vengano ad instaurarsi.

Nel prossimo futuro ulteriori progressi tecnologici affineranno ulteriormente tale tecnica rendendola ancora più affidabile. In particolare, l'avvento di circuiti, ossigenatori e cannule completamente eparinati, già adottati con successo in vari centri ECMO per l'adulto<sup>32</sup>, potrà ridurre sensibilmente il rischio emorragico, così come l'impiego di pompe peristaltiche non occlusive renderà più semplice e sicura la gestione del paziente durante il bypass.

Altre strategie quali la somministrazione di surfattante esogeno, l'HFOV, l'inalazione di ossido nitrico, o la ventilazione liquida, appaiono promettenti nel ridurre la necessità di ricorso all'ECMO, anche se studi controllati che ne supportino l'efficacia e la sicurezza non sono ancora disponibili.

Considerati i buoni risultati ottenuti nei pazienti trattati in extracorporea, tali terapie dovranno comunque dimo-

strare una maggior efficacia, sia in termini di morbilità che mortalità, rispetto all'ECMO prima di poter essere considerate valide alternative.

Nel frattempo è auspicabile che il complesso armamentario terapeutico attualmente disponibile venga sfruttato al meglio ed in modo sinergico, non competitivo, a seconda delle diverse situazioni fisiopatologiche, nell'interesse del bambino critico.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Kanto W.P.  
*A decade of experience with neonatal extracorporeal membrane oxygenation.*  
J. Pediatr., 1994, 124: 335.
- <sup>2</sup> ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI 48109-0331, USA, 1995.
- <sup>3</sup> Gibbon J.H. Jr.  
*Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery.*  
Arch. Surg., 1937, 34: 1105.
- <sup>4</sup> Kolobow T., Bowman R.L.  
*Construction and evaluation of an alveolar membrane artificial heart-lung.*  
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 1963, 9: 238.
- <sup>5</sup> Zapol W.M., Snider M.T., Hill J.D., et al.  
*Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study.*  
JAMA, 1979, 242: 2193.
- <sup>6</sup> Bartlett R.H., Gazzaniga A.B., Toomasian J., et al.  
*Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal respiratory failure: 100 cases.*  
Ann. Surg., 1986, 204: 236.
- <sup>7</sup> Bartlett R.H., Roloff D.W., Cornell R.G., et al.  
*Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study.*  
Pediatrics, 1985, 76: 479.
- <sup>8</sup> O'Rourke P.P., Crone R., Vacanti J., et al.  
*Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study.*  
Pediatrics, 1989, 84: 957.
- <sup>9</sup> Cilley R.E., Zwischenberger J.B., Andrews A.F., et al.  
*Intracranial hemorrhage during extracorporeal membrane oxygenation in neonates.*  
Pediatrics, 1986, 78: 699.
- <sup>10</sup> Revenis M.E., Glass P., Short B.L.  
*Mortality and morbidity rates among lower birth weight infants (2000 to 2500 grams) treated with extracorporeal membrane oxygenation.*  
J. Pediatr., 1992, 121: 452.
- <sup>11</sup> Dworitz A.R., Moya F.R., Sabo B., et al.  
*Survival of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn without extracorporeal membrane oxygenation.*  
Pediatrics, 1989, 84: 1.
- <sup>12</sup> Elliot S.J.  
*Neonatal extracorporeal membrane oxygenation: how not to assess novel technologies.*  
Lancet, 1991, 337: 476.
- <sup>13</sup> Bartlett R.H., Gazzaniga A.B., Jefferies M.R., et al.  
*Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy.*  
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 1976, 22: 80.
- <sup>14</sup> Flusser H., Dodge N.N., Engle W.E., et al.  
*Neurodevelopmental outcome and respiratory morbidity of extracorporeal membrane oxygenation survivors at 1 year of age.*  
J. Perinatol., 1993, XIII: 226.
- <sup>15</sup> Walsh-Sukys M.C., Bauer R.E., Cornell D.J., et al.  
*Severe respiratory failure in neonates. Mortality and morbidity rates and neurodevelopmental outcome.*  
J. Pediatr., 1994, 125: 104.
- <sup>16</sup> Schumacher R.E.  
*Extracorporeal membrane oxygenation. Will this therapy continue to be as efficacious in the future?*  
Ped. Clin. North Am., 1993, 40: 1005.
- <sup>17</sup> Glass P., Wagner A.E., Papero P., et al.  
*Neurodevelopmental status at age five years of neonates treated with extracorporeal oxygenation.*  
J. Pediatr., 1995, 127: 447.
- <sup>18</sup> Adolph V., Heaton J., Steiner R., et al.  
*Extracorporeal membrane oxygenation for nonneonatal respiratory failure.*  
J. Pediatr. Surg., 1991, 26: 326.
- <sup>19</sup> Tamburro R.F., Bugnitz M.C., Stidham G.L.  
*Alveolar-arterial oxygen gradient as a predictor of outcome in patients with nonneonatal pediatric respiratory failure.*  
J. Pediatr., 1991, 119: 935.
- <sup>20</sup> Timmons O.D., Dean J.M., Vernon D.D.  
*Mortality rates and prognostic variables in children with adult respiratory distress syndrome.*  
J. Pediatr., 1991, 119: 896.
- <sup>21</sup> Moler F.W., Palmisano J., Custer J.R.  
*Extracorporeal life support for pediatric respiratory failure: predictors of survival from 220 patients.*  
Crit. Care Med., 1993, 21: 1604.
- <sup>22</sup> Green T.P., Timmons O.D., Fackler J.C., et al.  
*The impact of extracorporeal membrane oxygenation on survival in pediatric patients with acute respiratory failure.*  
Crit. Care Med., 1996, 24: 323.
- <sup>23</sup> Moler F.W., Palmisano J.M., Custer J.W., et al.  
*Alveolar-arterial oxygen gradient before extracorporeal life support for severe pediatric respiratory failure: Improved outcome for extracorporeal life support-managed patients?*  
Crit. Care Med., 1994, 22: 620.
- <sup>24</sup> Morton A., Dalton H., Kochanek P., et al.  
*Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Five-year experiences at the University of Pittsburgh.*  
Crit. Care Med., 1994, 22: 1659.
- <sup>25</sup> Green T.P., Moler F.W., Goodman D.M. for the Extracorporeal Life Support Organization.  
*Probability of survival after prolonged extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients with acute respiratory failure.*  
Crit. Care Med., 1995, 23: 1132.
- <sup>26</sup> Biban P., Pettenazzo A., Gamba P.G., et al.  
*Extracorporeal life support in neonates and children: a three-year experience.*  
<sup>15</sup> Eur. Congr. Extracorp. Life Support, Stockholm., 1996: 72.
- <sup>27</sup> LeSouef P.N., England S.J., Bryan A.C.  
*Passive respiratory mechanics in newborns and children.*  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 129: 552.
- <sup>28</sup> Moler F.W., Custer J.R., Bartlett R.H., et al.  
*Extracorporeal life support for severe pediatric respiratory failure: an updated experience 1991-1993.*  
J. Pediatr., 1994, 124: 875.
- <sup>29</sup> Clark R.H.  
*High-frequency ventilation.*  
J. Pediatr., 1994, 124: 661.
- <sup>30</sup> Kinsella J.P., Abman S.H.  
*Inhalational nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn.*  
Pediatrics, 1993, 91: 997.
- <sup>31</sup> Fuhrman B.P., Paczan P.R., DeFrancis M.  
*Perfluorocarbon-associated gas exchange.*  
Crit. Care Med., 1991, 19: 712.
- <sup>32</sup> Rossaint R., Slama K., Bauer R., et al.  
*Extracorporeal CO<sub>2</sub>-removal with a heparin coated extracorporeal system.*  
Intensive Care Med., 1990, 16: 344.