

CRITERI CLINICI E RACCOMANDAZIONI PRATICHE INERENTI L'ACCERTAMENTO DI MORTE IN SOGGETTI SOTTOPOSTI AD ASSISTENZA CIRCOLATORIA EXTRACORPOREA

Premessa

Nella definizione di questo documento si è tenuto conto:

- a. del Decreto 11 aprile 2008, "Aggiornamento del decreto 22 agosto 1994, n. 582 relativo al: «Regolamento recante le modalità per l'accertamento e la certificazione di morte».
- b. dell'evidenza scientifica,
- c. della buona pratica clinica,
- d. delle indicazioni riportate nel documento CNT "Linee guida per l'applicazione di indagini strumentali di flusso ematico cerebrale in situazioni particolari, ai fini della diagnosi di morte in soggetti affetti da lesioni encefaliche" del 20 febbraio 2009 aggiornato con l'emendamento relativo al paragrafo "angio-TAC" del 28 novembre 2014.

Il Decreto 11 aprile 2008, stabilisce le modalità di accertamento della morte in soggetti con **arresto cardiaco** (art. 1) e in soggetti con **lesioni encefaliche e sottoposti a trattamento rianimatorio** (art. 2 e art. 3) definendo l'iter finalizzato alla certezza della diagnosi di morte e al suo successivo eventuale accertamento.

Nel presente documento si prendono in considerazione le condizioni particolari di pazienti in cui deve essere posta diagnosi di morte in corso di assistenza respiratoria o cardiorespiratoria extracorporea mediante ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation), praticata quale sostegno avanzato delle funzioni vitali, specificamente la circolazione e l'ossigenazione del sangue. Nella forma di assistenza cardiorespiratoria, tale presidio terapeutico prende anche il nome di Extra-Corporeal Life Support (ECLS) e può essere impiegato in corso di insufficienza cardiaca o come presidio aggiuntivo della rianimazione cardio-polmonare.

Scopo di questo documento, diviso in due sezioni, è fornire indicazioni pratiche sulle modalità di **diagnosi e accertamento di morte con criteri neurologici o cardiaci** in relazione ai contesti clinici in cui sia in atto il trattamento mediante ECMO.

Nella **Sezione I** sono riportati i criteri generali per la diagnosi e l'accertamento della morte, **indipendentemente dalla eventuale donazione di organi e/o tessuti**.¹

Nella **Sezione II** sono riportate alcune **raccomandazioni tecniche** per la diagnosi e l'accertamento di morte con **standard neurologico** (in particolare per la corretta esecuzione del **test di apnea**) o con **standard cardiaco**, pre-condizione indispensabile per la successiva eventuale donazione di organi e, ovviamente, anche di tessuti.

Modalità di assistenza circolatoria e respiratoria extracorporea con ECMO

Con il termine di ECMO si definiscono diverse tecniche in grado di vicariare artificialmente la funzione respiratoria e cardiaca in pazienti con grave insufficienza respiratoria o cardio-respiratoria. Per l'efficacia del trattamento non è necessaria la conservazione della funzione contrattile del cuore; il cuore può essere anche completamente fermo, esattamente come nel corso degli interventi di cardiocirurgia dopo somministrazione di cardioplegia.

Le principali tecniche di ECMO sono riportate nella tabella 1; i contesti clinici ad esse correlati sono considerati in dettaglio nella Sezione II

TABELLA 1 – PRINCIPALI TECNICHE DI ECMO E CONTESTI CLINICI CORRELATI

1. ECMO veno-venosa (vvECMO) per insufficienza respiratoria severa

A) con cuore battente e condizioni emodinamiche in compenso

B) con cuore battente e condizioni emodinamiche in progressivo scompenso

C) con arresto cardiaco improvviso o conseguente a progressivo deterioramento

2. ECMO veno-arteriosa (vaECMO) o veno-veno-arteriosa (vvaECMO) per insufficienza cardiorespiratoria severa

A) con cuore battente o fermo, e condizioni emodinamiche in compenso grazie all'assistenza con ECMO

B) con cuore fermo e grave stato di shock per incapacità di compenso da parte dell'assistenza con ECMO

¹ Gli organi prelevati da questo tipo di donatori possono essere di buona qualità e assimilabili alla qualità standard dei donatori a cuore battente. Tuttavia le peculiarità della circolazione del sangue (artificiale) rende questi soggetti teoricamente diversi dai donatori a cuore battente in cui la circolazione è naturale. Poiché la modalità di accertamento di morte con standard neurologico (6 ore etc.) può mascherare la diversità di cui sopra, si raccomanda di segnalare ai Centri di Riferimento la caratteristica di "donatore in ECMO". I donatori in cui la morte sopravviene in corso di ECMO possono essere assimilati ai donatori "a cuore fermo" (Non-heart-beating donors: NHBD): si tratta però di NHBD in cui la morte può essere accertata con entrambe le modalità; per questo motivo possono essere anche inquadrati come donatori dopo morte cardiaca-circolatoria (Donors after circulatory death: DCD) o donatori dopo morte encefalica (Donors after brain death: DBD). Rientrano nella Categoria IV B della classificazione dei NHBD di Maastricht modificata.

SEZIONE I

Diagnosi e accertamento di morte in corso di assistenza circolatoria e respiratoria extracorporea

In Italia la morte è definita nella legge 29 dicembre 1993 n.578, nell'articolo 1, comma 1: "La morte si identifica con la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo". Nella stessa legge, all'articolo 2 comma 1 viene specificato che "La morte per arresto cardiaco si intende avvenuta quando la respirazione e la circolazione sono cessate per un intervallo di tempo tale da comportare la perdita irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo".

Risulta evidente che la legge italiana ha recepito perfettamente il concetto di unicità della morte, che riguarda l'encefalo. A tale evento si arriva attraverso due modalità:

- a) **diretta**: una lesione acuta primitiva o secondaria dell'encefalo (es. emorragica, ischemica, anossica o traumatica) che porta alla cosiddetta "morte encefalica"
- b) **indiretta**: una sofferenza acuta dell'encefalo conseguente alla sua mancata perfusione per cessazione della circolazione del sangue per arresto cardiaco.

Nel primo caso, una volta posto il sospetto diagnostico, la morte deve sempre essere accertata con criteri neurologici (standard neurologico); nel secondo caso invece deve essere accertata soltanto in alcune circostanze (tra cui la donazione di organi e/o tessuti) con criteri cardiaci (standard cardiaco).

Questa distinzione non vale sempre nei casi di pazienti in trattamento ECMO.

Infatti, nei pazienti sottoposti a tecniche di assistenza extracorporea in cui viene supplita anche la funzione circolatoria (va-ECMO e vva-ECMO) la modalità di "morte" è indipendente dalla presenza di battito cardiaco: la circolazione del sangue (effetto "naturale" del battito cardiaco) è presente, anche in assenza della sua causa naturale, in quanto effetto "artificiale" dell'ECMO. Ne deriva che il criterio discriminante per orientare verso la diagnosi di morte "per arresto cardiaco" o "per lesioni encefaliche" è l'efficacia della tecnica impiegata nel garantire il compenso emodinamico e respiratorio e non la condizione di "arresto" del cuore.

Diagnosi di morte

L'approccio diagnostico sarà diverso in base alla situazione emodinamica e circolatoria del paziente, determinanti ai fini del mantenimento della omeostasi:

- a) **Compenso emodinamico**: circolazione spontanea con battito cardiaco efficace o circolazione artificiale fornita da ECMO efficace (contesti 1:A, 2:A); omeostasi in equilibrio. La diagnosi di morte sarà basata su criteri neurologici.
- b) **Scompenso emodinamico**: circolazione spontanea assente o gravemente insufficiente e circolazione artificiale inadeguata per ECMO inefficace (contesti 1:B, 1:C, 2:B); omeostasi alterata. La diagnosi di morte sarà basata su criteri cardiaci.

A. Compenso emodinamico senza alterazioni della omeostasi

Quando la funzione circolatoria è presente spontaneamente o supplita efficacemente dall'ECMO, e l'omeostasi è garantita indipendentemente dalla presenza di battito cardiaco, il paziente va considerato come un soggetto affetto "da lesioni encefaliche sottoposto a trattamento rianimatorio". Quindi il sospetto diagnostico di morte può essere avanzato soltanto verificando l'esistenza dei requisiti clinico-strumentali previsti dal Decreto 11 aprile 2008 (art. 2.1) per la diagnosi di morte per "cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo":

- a) assenza dello stato di vigilanza e di coscienza, dei riflessi del tronco encefalico e del respiro spontaneo;
- b) assenza di attività elettrica cerebrale;
- c) assenza di flusso ematico encefalico, nelle situazioni particolari.

L'iter diagnostico deve comprendere la **certezza della diagnosi etiopatogenetica della lesione encefalica** e l'**assenza di alterazioni dell'omeostasi** termica, cardiocircolatoria, respiratoria, endocrino-metabolica, di grado tale da interferire sul quadro clinico-strumentale complessivo.

L'ECMO in sé, se ben funzionante, non impedisce l'esecuzione di nessuna delle valutazioni clinico-strumentali prescritte dal Decreto ("assenza dello stato di vigilanza e di coscienza; assenza dei riflessi del tronco encefalico; assenza di respiro spontaneo con valori documentati di CO₂ arteriosa non inferiore a 60 mmHg e pH ematico non superiore a 7,40, in assenza di ventilazione artificiale; assenza di attività elettrica cerebrale, documentata da EEG")

- **Determinazione dell'assenza di flusso ematico encefalico**

Non è necessaria – salvo i casi previsti nel suddetto Decreto (art. 2.2) – l'esecuzione di indagini atte a escludere l'esistenza di flusso ematico encefalico.

- **Certezza della diagnosi eziopatogenetica della lesione encefalica**

Nei pazienti sottoposti a ECMO si possono identificare diverse possibili cause eziopatogenetiche di lesioni encefaliche, più comunemente:

- a) **anossia cerebrale** conseguente a un arresto cardio-circolatorio ripreso, precedente al trattamento con ECMO o intervenuto durante ECMO;
- b) **lesione cerebrale acuta** indipendente da ECMO o secondaria ad anticoagulazione.

- **Assenza di alterazioni dell'omeostasi**

- a) **Omeostasi termica**: nel caso in cui la temperatura del sangue sia impostata a valori ipotermici, si dovrà raggiungere la normotermia utilizzando il termostato del circuito extracorporeo;
- b) **omeostasi cardiocircolatoria**: va intesa, in senso generale, come presenza di circolazione efficace; ai curanti compete il giudizio finale su tale condizione che può essere legato ai valori di flusso extracorporeo, all'assenza di acidosi lattica progressiva, a una pressione arteriosa media accettabile;
- c) **omeostasi respiratoria e metabolica**: il pH, la saturazione di ossigeno e la capnometria arteriose possono essere controllati artificialmente regolando le impostazioni dell'assistenza con ECMO ed essere documentati con un esame emogasanalitico (EGA) arterioso e una corretta valutazione dell'equilibrio acido-base.

Test di apnea in ECMO

L'assenza di respiro spontaneo con valori documentati di CO₂ arteriosa non inferiore a 60 mm Hg e pH ematico non superiore a 7,40, in assenza di ventilazione artificiale, deve essere documentata con il "test di apnea".

Il test di apnea può essere eseguito in corso di ECMO avendo escluso la presenza di fattori confondenti quali la sedazione o la curarizzazione del soggetto. La pCO₂ richiesta (non inferiore a 60 mm Hg) può essere raggiunta riducendo e titolando il flusso di gas nel circuito ECMO. Per i dettagli tecnici si rimanda alla Sezione II.

B. Scompensamento emodinamico con alterazioni della omeostasi non controllabili

x- ECMO non efficace

Nei casi di alterazione dell'omeostasi non controllabile non si ritiene quindi possibile, in ossequio alla legge (che parla di "evidenti alterazioni dell'omeostasi di grado tale da interferire sul quadro clinico-strumentale complessivo"), né porre diagnosi di morte né, tantomeno, effettuare l'accertamento della morte con standard neurologico.

Se non si riesce a ristabilire l'omeostasi e il cuore continua a battere il medico curante deve:

1. attendere che la residua attività cardiaca si estingua,
2. porre diagnosi clinica di morte, come per ogni paziente in ventilazione artificiale in cui si arresta il cuore;
3. in caso di donazione di organi, procedere immediatamente all'accertamento di morte con standard cardiaco (vedi oltre: Accertamento della morte). Nel caso di donazione di soli tessuti l'accertamento può essere eseguito in un secondo tempo, prima di effettuare il prelievo.

va-ECMO o vva-ECMO non efficace

Se questa condizione di "shock" (identificabile in base allo sviluppo di un'acidosi lattica rilevante e progressiva) non è efficacemente correggibile, la vaECMO non è più appropriata e viene sospesa. Sospesa l'assistenza con vaECMO, il medico curante deve:

1. attendere che l'eventuale residua attività cardiaca si estingua,
2. porre diagnosi di morte,
3. procedere eventualmente all'accertamento di morte con criteri cardiaci, che deve sempre precedere la donazione di organi e/o tessuti.

Accertamento della morte

L'approccio per l'accertamento deve essere conseguente a quello descritto per la diagnosi, diverso in base alla situazione di compenso (A) o scompensamento (B) emodinamico e circolatorio del paziente, determinanti ai fini del mantenimento della omeostasi.

A. Compenso emodinamico senza alterazioni della omeostasi

In questi casi l'accertamento della morte deve rispettare le indicazioni previste dal succitato Decreto agli articoli 2,3,4. Si tratterà di **accertamento con standard neurologico**.

Va ricordato che il periodo di osservazione non può iniziare prima di 24 ore dal momento dell'insulto anossico nei casi di danno cerebrale anossico (art. 4, comma 2) a meno che non sia stato effettuato un test che dimostri l'assenza di flusso ematico cerebrale.

B. Scompensamento emodinamico con alterazioni della omeostasi non controllabili

Posta la diagnosi di morte per arresto cardiaco, dopo la sospensione del trattamento inefficace, soltanto nel caso di successiva donazione di organi o di tessuti, si dovrà procedere all'accertamento con **standard cardiaco**, immediato nel caso di donazione di organi, dilazionato nel caso di donazione di soli tessuti.

SEZIONE II

Raccomandazioni tecniche.

I) Parametri ventilatori e circolatori durante il periodo di accertamento della morte con standard neurologico

vv-ECMO

- La ventilazione meccanica dovrebbe essere condotta senza particolari variazioni rispetto al trattamento precedente, comunque entro i limiti di una ventilazione protettiva (pressione di plateau “Pplat” massima 30 cmH₂O).
- Rispetto al trattamento precedente, la riduzione di una PEEP molto elevata potrebbe avere qualche vantaggio per la funzione emodinamica, ma dovrebbe essere fatta con grande cautela perché l’integrazione ossigenativa fornita dalla vvECMO potrebbe diventare non più sufficiente a garantire una buona ossigenazione.
- FiO₂ su ECMO pari a 1, o < 1 secondo indicazione clinica.
- Flusso sangue su ECMO impostato secondo criteri normali (cioè tale da garantire una SaO₂ normale, o comunque > 90%, o la migliore possibile).
- Flusso gas su ECMO impostato secondo criteri normali (cioè tale da garantire un pH arterioso normale).
- In caso di necessità di espansione volêmica per garantire un buon funzionamento del circuito ECMO, considerare che il livello di emoglobina deve essere mantenuto nella norma, quindi ricorrere anche alla eventuale trasfusione di emazie concentrate (GRC).

va-ECMO o vva-ECMO

- La ventilazione meccanica sarà condotta senza variazioni rispetto al trattamento precedente; dovrebbe consistere in una ventilazione minimale, comunque proporzionata al grado di persistenza di flusso polmonare (variabile a seconda delle condizioni cardiache del paziente e dell’impostazione della vaECMO), e con un livello di PEEP come clinicamente indicato.
- FiO₂ su ECMO impostata secondo criteri normali (cioè tale da garantire una SaO₂ normale).
- Flusso sangue su ECMO impostato secondo criteri normali (cioè tale da garantire una saturazione d’ossigeno venosa mista “SvO₂” normale, o la migliore possibile).
- Flusso gas su ECMO impostato secondo criteri normali (cioè tale da garantire un pH arterioso normale).
- In caso di necessità di espansione volêmica per garantire un buon funzionamento del circuito ECMO, considerare che il livello di emoglobina deve essere mantenuto nella norma, quindi ricorrere anche alla eventuale trasfusione di GRC.

TEST DI APNEA

■ ECMO

- FiO₂ 1 a partire da 10 minuti prima dell'inizio dell'ipoventilazione (sia sul ventilatore sia sull'ECMO),
- Flusso sangue invariato,
- Spurgo del flusso gas, seguito da riduzione a 1 l/min, verificando che la saturazione del sangue in uscita dall'ossigenatore si mantenga al 95-100%.

■ Ventilazione

Si suggerisce di effettuare la valutazione in CPAP, mantenendo la connessione al ventilatore meccanico o mediante CPAP a flusso continuo, con la seguente modalità:

- FiO₂ 1 a partire da 10 minuti prima dell'inizio dell'ipoventilazione,
- CPAP con PEEP invariata.

Si ritiene possibile - anche se non raccomandabile² - effettuare la valutazione deconnettendo dal ventilatore; in questo caso si suggerisce la seguente modalità:

- Iperossigenare a partire da 10 minuti prima dell'inizio dell'ipoventilazione
- Deconnettere dal respiratore e somministrare O₂ mediante "va e vieni" con pallone morbido

■ Valutazione dell'apnea

- Il superamento dei limiti prescritti di PaCO₂ e pH viene verificato con la seguente modalità:
 - in vvECMO con la normale procedura di prelievo EGA arterioso;
 - in vaECMO o vvaECMO mediante prelievi EGA simultanei da arteria radiale dx e uscita ossigenatore (il target può essere considerato raggiunto solo se entrambi i campioni simultanei superano i limiti).
- L'apnea viene verificata **dall'assenza di atti respiratori spontanei** una volta superati i limiti prescritti di PaCO₂ e pH.
- La valutazione dell'apnea potrà essere basata **sull'ispezione del paziente**, o meglio, **nel caso di connessione al ventilatore, sulla valutazione dei segnali di flusso e pressione delle vie aeree** sul sistema di monitoraggio del ventilatore. Bisogna valutare l'assenza di deflessioni positive (cioè inspiratorie) del flusso e di deflessioni negative (cioè inspiratorie) della pressione delle vie aeree, scartando le deflessioni dipendenti dall'attività cardiaca, chiaramente identificabili per la bassa ampiezza e per la frequenza identica a quella cardiaca. La presenza di "atti respiratori spontanei" riconosciuti dal ventilatore, o l'attivazione del trigger inspiratorio, **non rappresentano criteri validi per identificare l'assenza di apnea**, in quanto si può trattare di atti triggerati dalle oscillazioni cardiache (pneumocardiogramma presente sui segnali di flusso aereo e pressione delle vie aeree).³
- Una volta effettuata la valutazione dell'apnea, sia la ventilazione meccanica sia l'ECMO verranno reimpostate come precedentemente al test.

Va qui ricordata la raccomandazione generale: in caso di donazione di organi, le eventuali manovre diagnostiche cruenta finalizzate alla valutazione della idoneità del potenziale donatore dovranno tenere in considerazione lo stato di anticoagulazione sistemica del soggetto; un'emorragia potrebbe essere fortemente destabilizzante.

²per i seguenti motivi: a) nel paziente in vvECMO il *va-e-vieni* senza PEEP per il tempo necessario alla salita della CO₂ può portare a una desaturazione critica e al limite all'arresto cardiaco, con compromissione di tutta la procedura (a meno di non riuscire ad agire opportunamente con un'escalation del supporto ECMO); b) in alcuni pazienti in vaECMO il *va-e-vieni* senza PEEP può portare a una marea montante acuta con allagamento del circuito.

³ Con alcuni ventilatori è possibile mettere su off l'allarme apnea per cui si può valutare l'assenza di ventilazione spontanea mantenendo in CPAP il soggetto.

II) Accertamento di morte con standard cardiaco, in caso di donazione di organi.

Come è stato più volte ricordato l'accertamento di morte per arresto cardiaco è obbligatorio soltanto in alcune circostanze, tra cui la donazione di organi e/o tessuti. Quindi nei casi in cui la morte in corso di ECMO sopraggiunge per arresto cardiaco conseguente a una ECMO inefficace (contesti 1:B, 1:C, 2:B), non si deve precludere la possibilità di una eventuale donazione di organi a condizione che:

1. sia documentata la volontà positiva del soggetto rispetto alla donazione di organi o sia verificata la non opposizione degli aventi diritto,
2. si ritenga possibile l'approfondimento di una eventuale idoneità clinica degli organi al prelievo.

In questi casi si pone il problema, una volta fatta diagnosi di morte, di procedere con il suo accertamento. Questo – come è stato già specificato - dovrà essere necessariamente con standard cardiaco e andrà eseguito seguendo alcune precauzioni.

Nel corso della registrazione dell'elettrocardiogramma per la durata di 20 minuti (Decreto 11 aprile 2008, art.1) il circuito ECMO dovrà essere arrestato, ma dovrà poter essere ripreso successivamente per ridurre al minimo il tempo di ischemia calda degli organi.

Questo si potrà ottenere mediante:

- posizionamento di un tubo di bypass tra via venosa e vie arteriosa;
- posizionamento di porte per il lavaggio della cannula venosa e arteriosa (se queste porte non sono già presenti);
- clampaggio delle vie venosa e arteriosa e apertura del bypass, mantenimento dell'ECMO in ricircolo con gas-flow preventivamente arrestato a zero (è indispensabile deconnettere fisicamente il tubo di ventilazione dell'ossigenatore);
- lavaggio con soluzione eparinata delle cannule venosa e arteriosa.
-

Dopo i 20 minuti di accertamento si dovrà riattivare il circuito ECMO e posizionare un pallone aortico emostatico (tipo Fogarty) o gonfiare in modo permanente un pallone aortico da contropulsazione, se già in sede. In questo modo il sistema vaECMO potrebbe garantire una perfusione addominale settoriale sottodiaframmatica normotermica. Infatti potrebbe darsi il caso di una vaECMO insufficiente per la perfusione dell'intero organismo, che sia invece sufficiente per la perfusione isolata degli organi addominali.

Documento elaborato dal Gruppo di lavoro composto da:

Anestesisti-rianimatori:

Paolo Maria Geraci (Pavia)

Giorgio Iotti (Pavia)

Antonio Dell'Acqua (Milano)

Adriano Peris (Firenze)

Giovanni Cianchi (Firenze)

Maria Luisa Migliaccio (Firenze)

Sergio Vesconi (Milano)

Francesco Procaccio (Roma)

Cardiochirurgo:

Carlo Pellegrini (Pavia)

Medico-legale:

Mario Picozzi (Varese)