

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA



Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA

Sessione di laurea di Marzo 2021

**“UTILIZZO DELLA POSIZIONE PRONA NEL
PAZIENTE COVID-19 VENTILATO
MECCANICAMENTE IN TERAPIA INTENSIVA:
STUDIO OSSERVAZIONALE”**

Relatore:

Prof. Lorenzo Ball

Candidata:

Giuditta Mazzarello

Sommario

1. COVID-19 e pandemia.....	4
1.1 Modalità di trasmissione del SARS-CoV-19.....	5
1.2 Risposta immunitaria dell'ospite.....	6
1.3 Presentazione clinica.....	7
1.4 Diagnosi.....	9
1.4.1 Test diagnostici: PCR ed esami sierologici.....	9
1.4.2 Laboratorio.....	10
1.3.3 Imaging.....	10
1.5 Trattamento.....	14
1.5.1 Terapia di supporto respiratorio.....	14
1.5.2 Terapia farmacologica.....	14
1.6 Prognosi.....	15
2. ARDS vs polmonite da COVID-19.....	16
2.1 ARDS.....	16
2.1.1 Eziopatogenesi e fisiopatologia.....	17
2.1.2 Ruolo della TC.....	18
2.1.3 Il “baby lung” e VILI.....	21
2.2 Polmonite da COVID-19.....	24
2.2.1 Compliance.....	24
2.2.3 Trattamento.....	26
2.2.2 Danno trombotico polmonare.....	29
3. Posizionamento prono nell'ARDS “classica”.....	29
3.1 Effetti della posizione prona sull'ossigenazione.....	29
3.1.1 Compliance della parete toracica.....	30
3.1.2 Compliance polmonare.....	30
3.1.3 Ventilazione e perfusione.....	31
3.1.4 Reclutabilità nel polmone ARDS.....	32
3.2 Sopravvivenza.....	34

3.3 Durata del mantenimento della posizione prona.....	35
3.4 Controindicazioni.....	35
3.5 Eventi avversi.....	36
3.6 Impostazioni del ventilatore.....	36
4. Posizione prona in pazienti affetti da COVID-19.....	38
4.1 Pronazione in pazienti intubati ventilati meccanicamente.....	38
4.2 Pronazione in pazienti svegli non intubati.....	40
5. Studio sperimentale.....	43
5.1 Introduzione.....	43
5.2 Materiali e metodi.....	44
5.3 Analisi statistica.....	45
5.4 Risultati.....	45
5.5 Limitazioni.....	52
6. Discussione	53

1. COVID e pandemia

Nel solo XXI secolo nel mondo ci sono state tre pandemie associate ai coronavirus: Sindrome Respiratoria Acuta Severa (SARS nel 2002), Sindrome Respiratoria del Medio Oriente (MERS nel 2012) e malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 (COVID-19). Tutti questi virus, responsabili delle infezioni acute del tratto respiratorio (ARTI), sono di natura altamente contagiosa e/o sono ad elevata mortalità. La malattia COVID-19 emersa di recente è un'infezione virale altamente trasmissibile, causata da un nuovo coronavirus zoonotico, denominato Sindrome Respiratoria Acuta Grave da Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Si suppone che il SARS-CoV-2 abbia avuto origine dai pipistrelli, che si sono rivelati serbatoi di vari coronavirus. Sebbene non sia ancora noto come SARS-CoV-2 venga trasmesso dai pipistrelli all'uomo, la rapida trasmissione da uomo a uomo è stata ampiamente confermata [3, 22].

La malattia è apparsa per la prima volta a Wuhan, in Cina, nel dicembre 2019 e si è rapidamente diffusa in tutto il mondo, diventando in breve tempo una pandemia.

La parola “pandemia” deriva dal greco e significa “di tutte le persone”, si riferisce tipicamente alla diffusa comparsa di una malattia in una o più regioni del mondo; mentre la comparsa locale di infezioni è chiamata epidemia, di cui sono spesso responsabili i ceppi dei virus stagionali. In genere le pandemie si verificano quando nuovi ceppi di virus infettano gli essere umani e scatenano la trasmissione da uomo a uomo, prima che si sviluppi un'immunità apprezzabile per combatterli [3, 22].

SARS-CoV-2 appartiene alla famiglia Coronaviridae, dell'ordine Nidovirales.

I coronavirus sono virus a forma ellissoidale, dal diametro di circa 80-120 nm. La loro superficie è caratterizzata dalla presenza di *spike* a forma di clava, responsabili dell'aspetto tipico del virus, simile a una corona solare, e quindi del loro nome. SARS-CoV-2 contiene un genoma a RNA a singolo filamento. Il genoma codifica sedici proteine non strutturali coinvolte nella replicazione e trascrizione virale [22].

1.1 Modalità di trasmissione del SARS-CoV-19

I dati epidemiologici suggeriscono che le goccioline espulse durante il contatto ravvicinato, come durante il parlare, la tosse o gli starnuti, sono la modalità di trasmissione più comune. L'infezione può essere trasmessa da portatori asintomatici, presintomatici e sintomatici. L'esposizione prolungata ad una persona infetta (che si trova entro 2 metri per almeno 15 minuti) e esposizioni più brevi ad individui sintomatici (Es., Tosse) sono associate a un rischio maggiore di trasmissione, mentre brevi esposizioni ad individui asintomatici hanno minore probabilità di causare trasmissione [31].

Un'altra possibile modalità di trasmissione consiste nel contatto con superfici su cui sia presente il virus. Il significato clinico della trasmissione di SARS-CoV-2 da superfici inanimate è di difficile interpretazione senza conoscere la dose minima di particelle virali che possono dare inizio all'infezione. La carica virale sembra persistere a livelli più elevati sulle superfici impermeabili, come l'acciaio inossidabile e la plastica, rispetto alle superfici permeabili, come il cartone. Il virus è stato identificato su superfici impermeabili fino a 3-4 giorni dopo l'inoculazione. Tuttavia si ritiene che la quantità di virus rilevata sulle superfici decada rapidamente entro 48-72 ore [31].

Sebbene la rilevazione del virus sulle superfici rafforzi il potenziale di passaggio tramite fomiti (oggetti come maniglie, posate o indumenti che possono essere contaminati da SARS-CoV-2) determinando la necessità di un'adeguata igiene ambientale, la diffusione delle goccioline attraverso il contatto faccia a faccia rimane la modalità di trasmissione primaria.

Il contagio può avvenire anche tramite aerosol (goccioline più piccole che rimangono sospese nell'aria), ma non è chiaro se questa sia una fonte significativa di infezione negli esseri umani al di fuori di un ambiente di laboratorio; la rilevazione di acido nucleico nell'aria non significa che le piccole particelle aerodisperse siano infettive.

Vi è un basso rischio di trasmissione materno-fetale di COVID-19. Nella maggior parte dei casi segnalati l'infezione delle madri si è verificata nel terzo trimestre di gravidanza, senza morti materne e con un decorso clinico favorevole dei neonati [31].

La carica virale nel tratto respiratorio superiore sembra raggiungere il picco nel momento dell'insorgenza dei sintomi, ma la diffusione virale inizia circa 2-3 giorni prima della comparsa di essi. I portatori asintomatici e pre-sintomatici possono trasmettere

SARS-CoV-2; si ritiene in particolare che la trasmissione pre-sintomatica sia un importante contributo alla diffusione del virus: studi svolti in Cina e Singapore hanno stimato la percentuale di infezioni trasmesse da un individuo pre-sintomatico tra il 48% e il 62%. Nonostante gli studi abbiano descritto tassi di trasmissione da individui asintomatici che vanno dal 4% al 32%, non è chiaro se per individuo asintomatico si intenda: veramente asintomatico cioè che non sviluppa mai sintomi, con sintomi molto lievi o che li sviluppa in un tempo successivo al contagio. Una revisione sistematica su questo argomento ha suggerito che la vera infezione asintomatica è probabilmente rara [31].

Sebbene l'acido nucleico virale possa essere rilevabile nei tamponi faringei fino a 6 settimane dopo l'inizio della malattia, diversi studi suggeriscono che le colture virali sono generalmente negative per SARS-CoV-2 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi.

Ciò suggerisce che gli individui possano essere rilasciati dall'isolamento sulla base del miglioramento clinico. I *Centers for Disease Control and Prevention* raccomandano l'isolamento per almeno 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e 3 giorni dopo il miglioramento dei sintomi. Tuttavia rimane incertezza sulla necessità di test seriali per sottogruppi specifici, come pazienti immunosoppressi o pazienti critici (per i quali la risoluzione dei sintomi può essere ritardata) o per gli anziani residenti in strutture di assistenza a breve o lungo termine [31].

1.2 Risposta immunitaria dell'ospite

Nelle prime fasi il virus prende di mira cellule come quelle dell'epitelio nasale e bronchiale e gli pneumociti, attraverso la proteina strutturale Spike (S) che si lega al recettore per ACE2, l'enzima di conversione per l'angiotensina. Similmente ad altre patologie virali respiratorie, come l'influenza, può verificarsi una marcata linfopenia negli individui con COVID quando il virus infetta ed uccide i linfociti T. Inoltre alla risposta infiammatoria prendono parte sia il sistema immunitario innato che acquisito (includendo sia l'immunità cellulo mediata che umorale), comportando linfopoiesi e aumento dell'apoptosi linfocitaria [31].

Negli stadi più avanzati dell'infezione, quando aumenta la replicazione virale, si ha compromissione dell'integrità della barriera endotelio-epiteliale. Oltre alle cellule epiteliali il SARS-CoV-2 infetta anche le cellule dell'endotelio dei capillari polmonari, alimentando la risposta infiammatoria e richiamando monociti e neutrofili. Gli studi autoptici hanno mostrato

un diffuso ispessimento della parete alveolare, con presenza di cellule mononucleate e macrofagi che infiltrano lo spazio aereo oltre che l'endotelio. L'infiltrato infiammatorio interstiziale mononucleare e lo sviluppo di edema appaiono come opacità a vetro smerigliato nelle immagini TAC. Segue la formazione di edema polmonare, che riempie gli spazi alveolari, compatibile con le fasi precoci dell'ARDS [31]. L'angioedema polmonare bradichinina-dipendente può contribuire alla patologia. Complessivamente la rottura della barriera endoteliale e una compromessa diffusione dell'ossigeno sono caratteristiche tipiche del COVID-19 [31].

In pazienti affetti da COVID-19 in forma severa si verifica una rapidissima attivazione della coagulazione con conseguente consumo dei fattori della coagulazione. Un report di Wuhan riportava che di 183 individui morti di COVID-19, il 71% rispettano i criteri per la CID (Coagulazione Intravascolare Disseminata). I tessuti polmonari infiammati e le cellule polmonari endoteliali possono essere affetti da microtrombi e contribuire all'alta incidenza di complicanze trombotiche, come trombosi venosa profonda, embolia polmonare e alterazioni trombotiche arteriose (ischemia degli arti, stroke ischemico, infarto del miocardio) in pazienti critici. Lo sviluppo di sepsi virale, definita come disfunzione d'organo pericolosa per la vita, causata da una disregolazione della risposta dell'ospite all'infezione, può contribuire ulteriormente all'insufficienza multiorgano [31].

1.3 Presentazione clinica

Il periodo di incubazione medio (tempo dall'esposizione all'insorgenza dei sintomi) è di 5 giorni (2-7) e il 97,5% delle persone che sviluppano sintomi lo fa entro 11,5 giorni dall'infezione. L'intervallo medio dall'insorgenza dei sintomi al ricovero in ospedale è di 7 (3-9) giorni. L'età mediana dei pazienti ospedalizzati varia tra 47 e 73 anni, con maggioranza di sesso maschile (60%) [31].

COVID-19 ha varie manifestazioni cliniche; In uno studio su 44672 pazienti con COVID-19 svolto in Cina, si è osservato che l'81% presentava manifestazioni lievi, il 14% gravi e il 5% critiche (definite da insufficienza respiratoria, shock settico e/o disfunzione multiorgano).

Un'altro studio condotto su 20133 individui ricoverati in ospedale con COVID-19 nel Regno Unito riporta che il 17,1% è stato ricoverato nell'unità di terapia intensive (ICU) [31].

Sebbene solo il 25% dei pazienti infetti abbia comorbidità, la percentuale sale tra il 60% e il 90% se si considerano i pazienti ospedalizzati, tra i quali le comorbidità più comuni includono ipertensione (presente nel 48-57% dei pazienti), diabete (17-34%), malattie cardiovascolari (21-28%), malattia polmonare cronica (4-10%), malattie renali croniche (3-13%), tumori maligni (6-8%) ed epatopatia cronica (< 5%). I sintomi più diffusi nei pazienti ospedalizzati sono febbre (fino al 90% dei pazienti), tosse secca (60-86%), dispnea (53-80%), affaticamento (38%), nausea, vomito o diarrea (15-39%) e mialgie (15-44%). Si possono osservare anche sintomi non classici, come sintomi gastrointestinali isolate; inoltre disfunzioni olfattive e/o gustative sono state riportate nel 64-80% dei pazienti. Infine anosmia o ageusia risultano essere l'unico sintomo di presentazione in circa il 3% dei pazienti [31].

Le complicanze da COVID-19 includono una ridotta funzionalità cardiaca, alterazioni del sistema nervoso centrale, dei polmoni, fegato, reni e del sistema di coagulazione; l'infezione può portare a miocardite, cardiomiopatia, aritmie ventricolari e instabilità emodinamica. Fino all'8% dei pazienti con malattia grave possono manifestare malattia cerebrovascolare acuta o encefalite. Inoltre eventi tromboembolici venosi e arteriosi si verificano dal 10% al 25% dei pazienti ospedalizzati e fino al 59% dei pazienti in terapia intensiva [31].

Approssimativamente tra il 17% e il 35% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 sono trattati in terapia intensiva, per lo più a causa di insufficienza respiratoria ipossiémica; tra di essi una quantità compresa tra il 29% e il 91% necessita di ventilazione meccanica invasiva (IMV). Oltre all'insufficienza respiratoria i pazienti ospedalizzati possono sviluppare danno renale acuto (9%), disfunzione epatica (19%), sanguinamento e disfunzione della coagulazione (10-25%) e shock settico (6%) [31].

Circa il 2-5% degli individui con COVID-19 confermato in laboratorio ha un'età inferiore a 18 anni, con un'età media di 11. I bambini presentano sintomi più lievi che sono prevalentemente limitati al tratto respiratorio superiore e raramente richiedono il ricovero in ospedale. Non è chiaro il motivo per cui i bambini sono meno suscettibili al COVID-19. Le possibili spiegazioni includono il fatto che i bambini abbiano risposte immunitarie meno robuste (quindi nessuna tempesta di citochine), immunità parziale da altre esposizioni virali e tassi di esposizione inferiori a SARS-CoV-2 [30].

Sebbene la maggior parte dei casi pediatrici sia lieve, una piccola percentuale (<7%) dei bambini ricoverati in ospedale per COVID-19 sviluppa una malattia grave che richiede

ventilazione meccanica. Una rara sindrome infiammatoria multisistemica simile alla malattia di Kawasaki è stata recentemente descritta nei bambini in Europa e Nord America con infezioni da SARS-CoV-2. Questa sindrome infiammatoria multisistemica è comunque rara (2 su 100000 persone di età < 21 anni) [31].

1.4 Diagnosi

La diagnosi di COVID-19 viene generalmente effettuata attraverso il test della reazione a catena della polimerasi su tampone nasale. Tuttavia, a causa delle percentuali di risultati falsi negativi del test PCR SARS-CoV-2 sui tamponi nasali, i risultati clinici, di laboratorio e di imaging possono anche essere utilizzati per fare una diagnosi presuntiva [31].

1.4.1 Test diagnostici: PCR ed esami sierologici

Il rilevamento di RNA SARS-CoV-2 tramite PCR da campioni respiratori è lo standard per la diagnosi; ciononostante, la sensibilità del test diminuisce progressivamente dopo l'esposizione. Uno studio ha stimato la sensibilità al 33% 4 giorni dopo l'esposizione, 62% il giorno dell'esordio della sintomatologia e 80% 3 giorni dopo l'esordio sintomatico. Fattori che contribuiscono ai risultati falsi negativi dei test includono il tempo dall'esposizione, l'adeguatezza della tecnica di raccolta del campione e la fonte dello stesso. Campioni prelevati dalle basse vie respiratorie, come il lavaggio broncoalveolare, sono più sensibili di quelli delle alte vie aeree: tra 1070 campioni raccolti da 205 pazienti con COVID-19 in Cina, i lavaggi broncoalveolari hanno riscontrato positività con maggior frequenza rispetto agli altri (93%), seguiti dai campioni dell'espettorato (72%), nasali (63%) e faringei (32%). SARS-CoV-2 può essere riscontrata anche nelle feci, ma non nelle urine. La saliva può essere anch'essa un campione alternativo che richiede un minor equipaggiamento protettivo del personale, ma necessità di più validazioni [31].

Diversi test sierologici possono aiutare ulteriormente nella diagnosi e misurazione della risposta anticorpale, benché la presenza di anticorpi non sempre conferisca immunità, poiché non tutti gli anticorpi prodotti in risposta all'infezione sono neutralizzanti.

Se e con che frequenza avvenga una seconda infezione da COVID-19 rimane da determinare; non si è ancora stabilito, infatti, se la presenza di anticorpi cambi o meno la suscettibilità a successive infezioni e per quanto tempo la protezione anticorpale rimanga. Anticorpi IgM sono rintracciabili entro 5 giorni dall'infezione, con picco durante la seconda o terza settimana di malattia, mentre una risposta IgG è riscontrabile approssimativamente 14 giorni dopo lo sviluppo dei sintomi. Titoli anticorpali maggiori compaiono con manifestazioni più gravi di malattia [31].

1.4.2 Laboratorio

Anomalie di laboratorio comuni tra i pazienti ospedalizzati includono: linfopenia (conta linfocitaria assoluta $<1,0 \times 10^9 / L$) che è presente fino all'83% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19, marcatori infiammatori elevati (velocità di sedimentazione eritrocitaria, proteina C-reattiva, lattato deidrogenasi, transaminasi, ferritina, fattore di necrosi tumorale- α , IL-1, IL-6) e parametri di coagulazione anormali (tempo di protrombina prolungato, lieve trombocitopenia, aumento del D-dimero, basso contenuto di fibrinogeno). Circa il 75% dei pazienti, inoltre, presenta bassi livelli di albumina [31].

Tuttavia la maggior parte di tali caratteristiche non sono specifiche e risultano comuni nella polmonite; anomalie di laboratorio più marcate sono state associate a infezioni più gravi. Il D-dimero e, in misura minore, la linfopenia sembrano avere le maggiori associazioni prognostiche [31].

1.4.3 Imaging

Sebbene il virus non sia limitato al parenchima polmonare, l'uso dell'imaging del torace nel COVID-19 può essere particolarmente utile per i pazienti con sintomi da moderati a gravi o comorbilità. L'uso dell'imaging del torace nei casi sospetti di COVID-19 non sostituisce i test diagnostici specifici come il rilevamento dell'RNA virale mediante reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) e il rilevamento sierologico di anticorpi contro SARS-CoV-2 [5]. In generale non è indicato per pazienti asintomatici o con sintomi lievi, ma dovrebbe essere riservato ad individui con sintomi da moderati a gravi, a rischio di

progressione (presenza di comorbidità) e con peggioramento delle condizioni respiratorie (Figura 1).

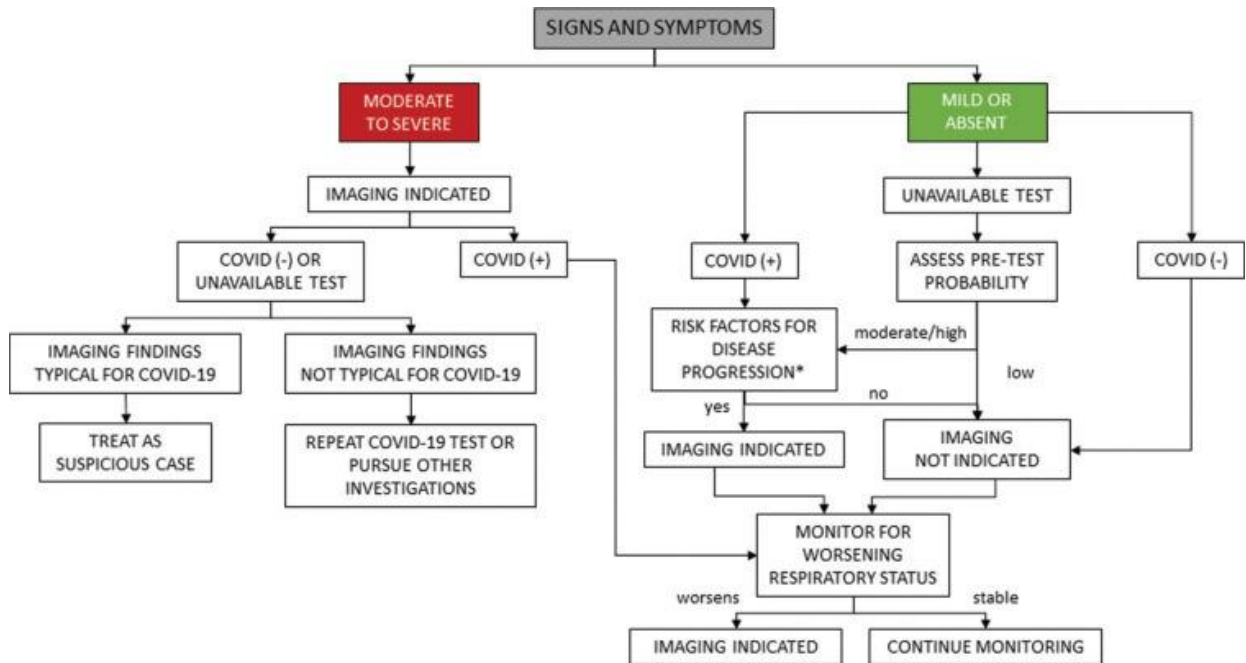


Figura 1 –Raccomandazioni per l’indicazione ad eseguire esami di *imaging* radiologica in pazienti con polmonite da COVID-19 [5].

Inoltre le caratteristiche di *imaging* polmonare possono persistere per settimane o mesi e non dovrebbero essere un fattore di obiezione alla dimissione del paziente, né dovrebbero essere considerate come un metodo di controllo del trattamento. Abitualmente nei pazienti affetti da polmonite da COVID-19, la risoluzione del quadro radiologico si osserva approssimativamente al 26 ° giorno dall’insorgenza dei sintomi, ma in alcuni casi può richiedere anche più tempo [5].

1.4.3.1 Radiografia del torace

La radiografia del torace è un metodo semplice e veloce, frequentemente richiesto per la sua ampia disponibilità e basso costo, ma data la sua bassa sensibilità (25%), specialmente nel periodo iniziale (Figura 2), non può essere considerata un metodo di screening. Si raccomanda a popolazioni selezionate come pazienti ospedalizzati per valutare la progressione della malattia o le complicanze associate, come la polmonite associata al ventilatore, il versamento

pleurico o lo pneumotorace. I principali reperti radiografici sono: opacità polmonari con distribuzione bilaterale e predominanza nei campi periferici e inferiori [5].

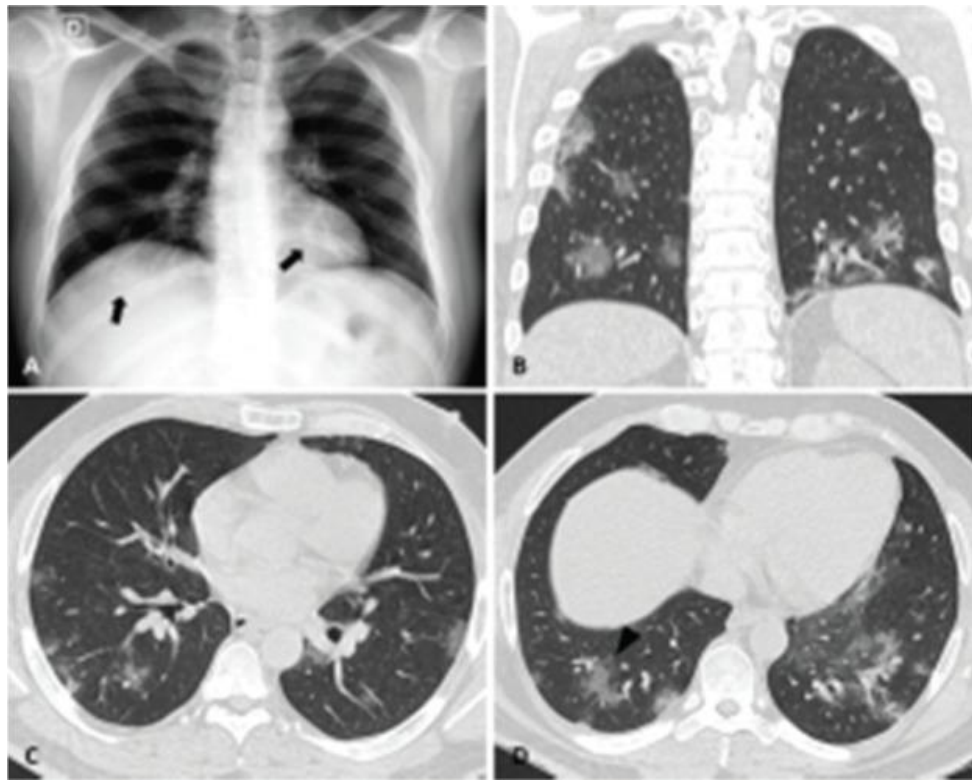


Figura 2– Confronto tra radiografia del torace e tomografia computerizzata in un quadro iniziale di polmonite da COVID-19. La radiografia del torace (A) vista postero anteriore, mostra opacità retrocardiche e peri diaframmatiche destre (freccia), regioni spesso trascurate nella valutazione radiografica; non ci sono altri cambiamenti parenchimali degni di nota. La TC coronale (B) e assiale (C e D) nello stesso giorno mostrano opacità a vetro smerigliato associate ad alcuni consolidamenti nelle regioni posteriori di entrambi i polmoni, più prominenti nei lobi inferiori. Da notare il leggero inspessimento dei setti inter e intralobulari che costituiscono il pattern *crazy paving* (punta di freccia) [5].

1.4.3.2 Tomografia computerizzata

Nel contesto della pandemia COVID-19 l'uso della tomografia computerizzata è aumentato in modo significativo; nonostante sia altamente sensibile (97%), ha una bassa specificità (25%) e quindi non può sostituire il test diagnostico di riferimento (RT-PCR). Deve essere eseguita in pazienti ospedalizzati e sintomatici con peggioramento clinico e/o comorbidità. In questi

pazienti, la TC è indicata principalmente per valutare l'entità della malattia e per identificare complicanze, come tromboembolia polmonare o infezione batterica sovrapposta, e per valutare diagnosi differenziali [5].

I reperti tomografici considerati tipici del COVID-19 sono: le opacità a vetro smerigliato (GGO), i consolidamenti e il pattern *crazy paving* (Figura 2) con distribuzione bilaterale e multifocale e una predominanza periferica e posteriore. Tali risultati non sono esclusivi di COVID-19 e si possono trovare anche in altre polmoniti virali, patologie polmonari del tessuto connettivo e malattie polmonari indotte da farmaci; pertanto i dati clinici e la correlazione temporale con i reperti radiologici sono estremamente importanti, così come la correlazione con i risultati degli esami precedenti. La dissociazione tra i risultati di laboratorio e quelli tomografici può essere osservata nei pazienti con RT-PCR positiva e assenza di risultati di imaging e in quelli con risultati di imaging estesi e RT-PCR negativa. Nel primo caso una TC del torace normale non esclude la diagnosi di COVID-19, soprattutto nei primi giorni di insorgenza dei sintomi [5].

1.4.3.3 Ecografia

Come accennato in precedenza le alterazioni da COVID-19 sono predominanti nella periferia polmonare, il che rende l'ecografia un'opzione nel follow-up dei pazienti ospedalizzati, specialmente quelli nelle unità di terapia intensiva, dove il trasferimento a uno scanner TC può essere difficile o impossibile. Tuttavia questo metodo non deve sostituire l'uso della TC, ma deve essere considerato solo come mezzo ausiliario. Il suo potenziale utilizzo come strumento di valutazione seriale attraverso protocolli consolidati, come la tecnica di scansione a 12 siti, consente la valutazione della progressione del coinvolgimento infiammatorio del parenchima e l'identificazione di reperti lievi, come ispessimento pleurico e anche piccoli consolidamenti subpleurici. Riduce anche l'esposizione ambientale in quanto è necessario un solo medico per eseguire l'esame al letto del paziente [5].

1.5 Trattamento

1.5.1 Terapia di supporto respiratorio

Attualmente vengono messe in pratica le migliori strategie per la gestione di supporto dell'insufficienza respiratoria ipossica acuta e dell'ARDS. Più del 75% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 necessita di ossigenoterapia supplementare [31].

Per i pazienti che non rispondono all'ossigenoterapia convenzionale, può essere somministrato ossigeno ad alto flusso riscaldato per cannule nasali; per i pazienti che richiedono ventilazione meccanica invasiva è raccomandata una ventilazione protettiva polmonare con bassi volumi correnti (4-8 mL / kg) e pressione di plateau inferiore a 30 mmHg. Inoltre la posizione prona con pressione positiva di fine espirazione più elevata e il blocco neuromuscolare a breve termine con cisatracurio o altri miorilassanti possono facilitare l'ossigenazione. Sebbene alcuni pazienti con insufficienza respiratoria da COVID19 abbiano un'elevata compliance polmonare, anch'essi possono trarre beneficio dalla ventilazione polmonare protettiva [31].

La soglia per l'intubazione nell'insufficienza respiratoria correlata a COVID-19 è controversa, perché molti pazienti hanno un lavoro respiratorio normale, ma grave ipossiemia. L'intubazione "precoce" consente di avere il tempo per effettuare la manovra in modo più controllato, fatto importante considerando le difficoltà logistiche di spostare i pazienti in una stanza ad isolamento aereo ed indossare dispositivi di protezione individuale prima dell'intubazione. Tuttavia l'ipossiemia in assenza di distress respiratorio è ben tollerata ed i pazienti possono stare bene anche senza ventilazione meccanica.

Attualmente non esistono prove sufficienti per formulare raccomandazioni su un'intubazione precoce o successiva [31].

1.5.2 Terapia farmacologica

Negli studi osservazionali circa l'8% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 presentava una coinfezione batterica o fungina, ma fino al 72% è stato trattato con antibiotici ad ampio spettro. In attesa di ulteriori dati può essere prudente sospendere la somministrazione di antibiotici in pazienti con COVID-19, e riservarli a coloro che presentano reperti

radiologici e / o marcatori infiammatori compatibili con coinfezione o che sono immunocompromessi e / o in condizioni critiche [31].

Le seguenti classi di farmaci sono in fase di valutazione o di sviluppo per la gestione di COVID-19:

- antivirali (es. remdesivir, favipiravir)
- anticorpi (plasma convalescente contenente anticorpi neutralizzanti, immunoglobuline iperimmuni derivate da plasma convalescente)
- agenti antinfiammatori (desametasone, statine)
- anticorpi monoclonali diretti contro mediatori infiammatori chiave come l'interferone gamma, l'interleuchina 1 e 6 e i fattori del complemento (es. tocilizumab, sarilumab, anakinra, ruxolitinib)
- anticoagulanti (es. eparina)
- antifibrotici (es. inibitori della tirosin chinasi).

È probabile che le varie modalità di trattamento possano avere efficacia diversa a seconda della fase in cui si trova la malattia e delle differenti manifestazioni della stessa.

L'inibizione virale dovrebbe essere più efficace all'inizio dell'infezione, mentre, in pazienti ricoverati, agenti immunomodulatori possono essere utili nel prevenire la progressione della malattia e gli anticoagulanti nel prevenire le complicanze tromboemboliche [31].

1.6 Prognosi

Il tasso di mortalità per COVID-19 varia notevolmente in base all'età: da 0,03% tra i pazienti di età compresa tra 5-17 anni e tra il 30% e il 49% tra i pazienti di età pari o superiore a 85 anni negli Stati Uniti [31].

La mortalità ospedaliera complessiva da COVID-19 è tra il 15% e il 20%, ma può arrivare fino al 40% tra i pazienti che necessitano di ricovero in terapia intensiva. La mortalità ospedaliera varia da meno del 5% tra i pazienti di età inferiore ai 40 anni al 35% per i pazienti di età compresa tra 70 e 79 anni e super il 60% per i pazienti di età compresa tra 80 e 89 anni. Sebbene i risultati a lungo termine del COVID-19 siano attualmente sconosciuti, è probabile che i pazienti con malattia grave subiscano conseguenze sostanziali [31].

2. ARDS vs polmonite da COVID-19

2.1 ARDS

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è una malattia clinicamente e biologicamente eterogenea, associata a molti processi patologici che danneggiano il polmone, culminando in un aumento dell'edema polmonare, ridotta compliance e grave ipossiemia refrattaria [24]. Venne descritta per la prima volta nel 1967 da Ashbaugh et al., che ne descriveva la fisiopatologia e le problematiche di trattamento. Da allora si sono susseguite diverse classificazioni, fino alla definizione di Berlino, che ha sostituito la precedente definizione della *European Consensus Conference* del 1994 [28].

La definizione di Berlino propone 3 categorie di ARDS basate sulla gravità dell'ipossiemia [8]:

- Lieve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ con pressione positiva di fine espirazione $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
- Moderata: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ con pressione positiva di fine espirazione $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
- Grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ con pressione positiva di fine espirazione $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Insieme a diversi criteri clinici:

- *Timing*: inizio entro 1 settimana dalla lesione iniziale o dai nuovi sintomi respiratori o da un peggioramento.
- *Imaging* (RX o TC del torace): opacità bilaterali non completamente spiegate da versamenti, collasso lobare o polmonare o noduli.
- Origine dell'edema: insufficienza respiratoria non completamente dovuto ad insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi.

La definizione di Berlino ha una validità predittiva significativamente maggiore per la mortalità rispetto alla precedente definizione dell'*European Consensus Conference*. Infatti ogni stadio è associato ad un aumento della mortalità e ad un aumento della durata media della

ventilazione meccanica nei sopravvissuti (lieve 5 giorni, IQR, 2-11; moderata 9 giorni, IQR, 4-14; grave 9 giorni IQR 5-17) [28].

Tuttavia questa definizione presenta ancora delle limitazioni, quella più evidente è la mancanza di un biomarcatore sensibile e specifico che possa aiutare nella diagnosi clinica. Infatti, anche se diversi biomarcatori sono attualmente in fase di studio, nessuno si è ancora dimostrato sufficientemente utile per essere introdotto nella pratica clinica. Inoltre il livello di pressione positiva di fine espirazione applicata (PEEP) può influenzare notevolmente il valore di PaO₂ / FIO₂, mascherando così la gravità della sindrome da distress respiratorio acuto, che dovrebbe riflettere la lesione polmonare sottostante (edema polmonare e reclutabilità). Recentemente è stato dimostrato come la valutazione della gravità della sindrome da distress respiratorio acuto, a una pressione di fine espirazione positiva bassa standardizzata (cioè, 5 cm H₂O), consenta una migliore valutazione della reclutabilità polmonare e dell'edema, rispetto a una pressione di fine espirazione positiva più alta clinicamente impostata [30].

2.1.1 Eziopatogenesi e fisiopatologia

Fattori di rischio comuni per ARDS sono: polmonite, sepsi, aspirazione del contenuto gastrico, traumi, pancreatite, lesioni da inalazione, ustioni, shock non cardiogeno, overdose di farmaci, danno polmonare acuto a seguito di trasfusioni massicce (TRALI), annegamento. Il fattore critico per un esito favorevole dei pazienti con ARDS è un trattamento adeguato della causa sottostante. Effettivamente, la polmonite rimane ancora la principale causa di ARDS, quindi il primo passo è identificare rapidamente il patogeno responsabile dell'infezione [30].

La fisiopatologia dell'ARDS è principalmente caratterizzata da un'alterazione della barriera alveolo capillare, dovuta a lesione dell'endotelio capillare e dell'epitelio alveolare, con conseguente rilascio di citochine che determinano un danno alveolare diffuso. Poiché il polmone è composto da due tipi di cellule epiteliali alveolari, il danno alle cellule di tipo I porta ad un aumento dell'ingresso di liquidi degli alveoli e ad una diminuzione della loro clearance, mentre il danneggiamento delle cellule di tipo II si traduce in una diminuita produzione di surfactante che causa riduzione della compliance e collasso alveolare [20, 30].

Il danno alveolare diffuso (DAD) è considerato il segno istologico della fase acuta dell'ARDS. Il DAD è caratterizzato da una fase acuta con edema, formazione di membrane ialine e

infiammazione, seguita da una fase di organizzazione con fibrosi dei setti alveolari e iperplasia dei pneumociti di tipo II. Tuttavia studi su biopsie e autopsie suggeriscono che solo la metà dei pazienti che soddisfano la definizione clinica di ARDS ha anche DAD, mentre l'altra metà presenta un gruppo di disturbi eterogenei. Il sottogruppo di pazienti che hanno anche DAD sembra avere un aumento della mortalità [2]. Altre variabili, come l'insorgenza di polmonite nosocomiale o danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI), possono però complicare questa sequenza [30]. Tutto ciò si traduce comunque in edema polmonare interstiziale e intra-alveolare con deplezione di surfactante e formazione di atelettasie [6].

2.1.2 Ruolo della TC

Di solito viene eseguita anche una TC polmonare per comprendere meglio la patofisiologia sottostante e l'eventuale presenza di diagnosi nascoste; i modelli morfologici tipici sono:

- regioni consolidate (aree omogenee di aumentata densità senza vasi e bronchi)
- aree a vetro smerigliato (con densità aumentata ma vasi ancora riconoscibili)
- regioni normalmente aerate

Le regioni consolidate sono tipicamente localizzate sulle aree dipendenti del polmone (figura 3) [30]. Infatti nell'ARDS tutto il parenchima polmonare è coinvolto nel processo morboso e l'edema è omogeneamente distribuito dallo sterno alle vertebre. L'aumento del peso polmonare, dovuto all'edema, aumenta le pressioni idrostatiche trasmesse in tutto il polmone, cioè la pressione super-imposta. Di conseguenza si ha una riduzione del volume dei gas polmonari e lo sviluppo di zone non aerate soprattutto nelle regioni declivi del polmone [14].

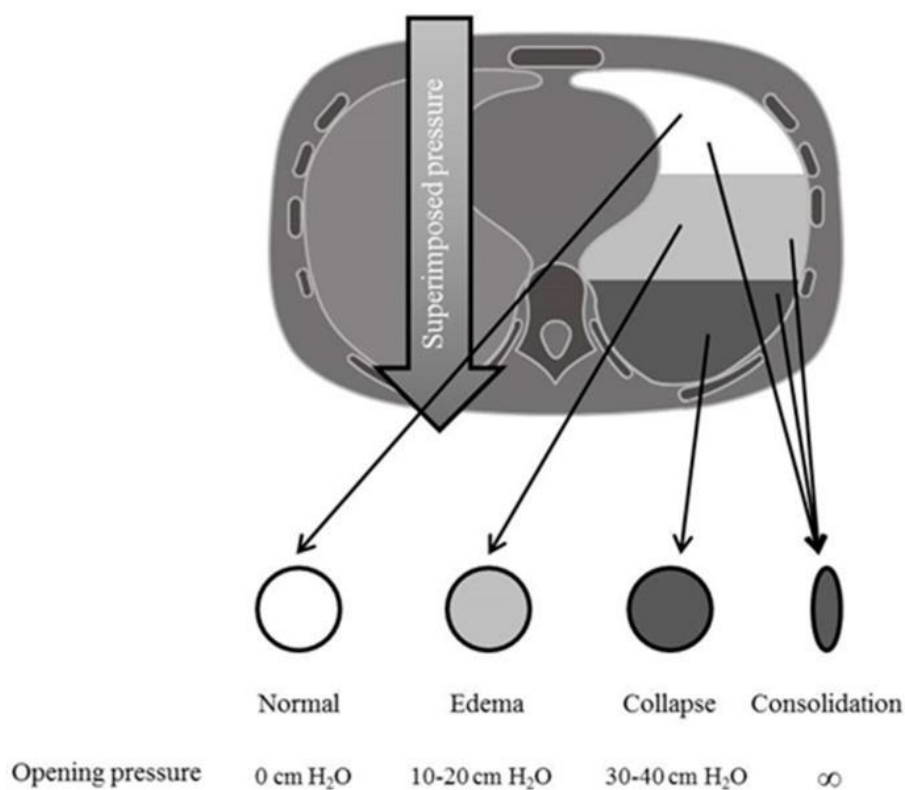


Figura 3 – modello ideale che descrive gli effetti di una pressione super-imposta insieme alla pressione necessaria che deve essere applicata al polmone per superarla [30]

Inoltre la TC è stata utilizzata per valutare il grado di reclutabilità polmonare, definita come l'aerazione di unità polmonari precedentemente collassate o non aerate a seguito di un aumento della pressione alveolare. Grazie a questa tecnica la reclutabilità polmonare è risultata altamente variabile tra i pazienti affetti da ARDS con valori compresi tra lo 0 e il 70% del peso polmonare totale (Figura 4).

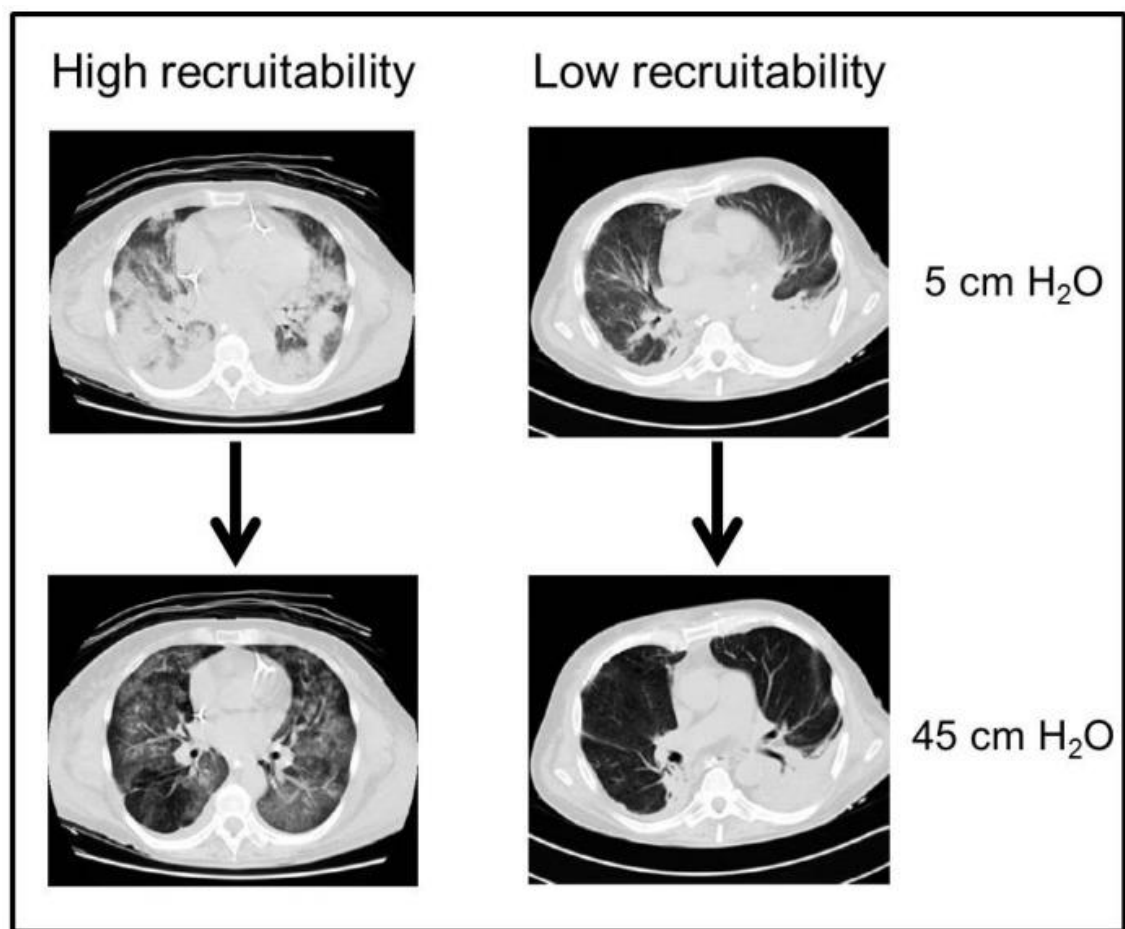


Figura 4 – Esempio di TC del polmone di pazienti con alto o basso potenziale di reclutamento polmonare. Le frecce rappresentano il cambiamento morfologico da una condizione di bassa pressione delle vie aeree (5 cmH₂O), a una di alta pressione (45 cmH₂O) [30].

Tipicamente l'ARDS polmonare presenta una quantità simile di aree consolidate e smerigliate, mentre l'ARDS extrapolmonare ha una quantità maggiore di aree smerigliate. La TC può anche essere utile per descrivere la distribuzione delle opacità polmonari e, in alcuni casi, può consentire il riconoscimento di un pneumotorace insospettato o aiutare a identificare la causa dell'ARDS [30].

2.1.3 Il “baby lung” e VILI

Le immagini ottenute con la tomografia assiale computerizzata dimostrano che, nella maggior parte dei pazienti con ARDS grave, la quantità di tessuto normalmente aerato a fine espirazione era di 200-500 g, cioè equivalente al tessuto normalmente aerato di un bambino di 5-6 anni. Da ciò è derivato il concetto di “baby lung”. Si è visto che la compliance del sistema respiratorio si correla in maniera lineare alle dimensioni del “baby lung”, suggerendo che il polmone, nella sindrome da distress respiratorio acuto, non sia rigido, ma piccolo, e abbia un’elasticità intrinseca sostanzialmente normale. Inizialmente si pensava che il “baby lung” fosse una struttura anatomica distinta situata nelle regioni non declivi del polmone, ma la ridistribuzione delle densità che si osserva nella posizione prona ha cambiato il concetto di “baby lung” da anatomico a funzionale. Infatti in posizione prona sono compresse le regioni ventrali anziché le dorsali (figura 5). Questo modello di polmone a spugna spiega anche parzialmente il duplice effetto della PEEP: per mantenere aperte le regioni più declivi del polmone la PEEP deve essere superiore alla pressione super-imposta, ma ciò porta inevitabilmente ad una sovradistensione delle regioni del polmone già aperte aumentandone lo stress e lo strain [14].

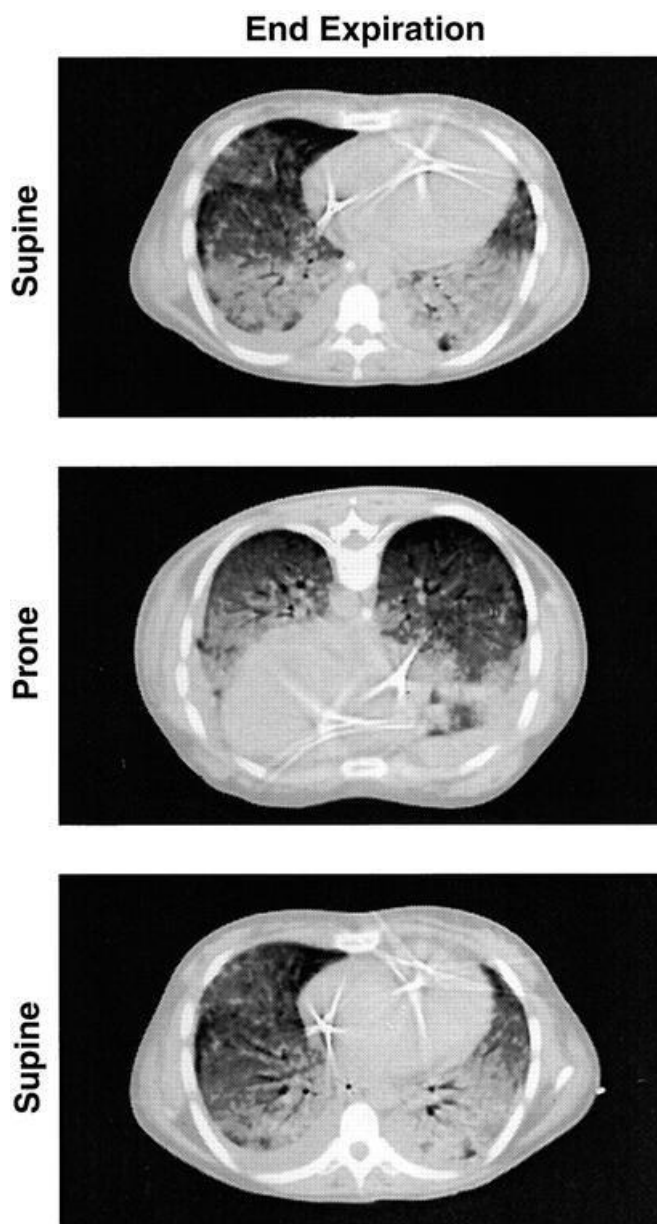


Figura 5 – TC del polmone ARDS in posizione supina (superiore), prona (centrale) e ritorno in posizione supina (inferiore) [14].

Il “baby lung” aiuta a comprendere la patogenesi del danno polmonare indotto da ventilatore (VILI). Quando è applicata una forza dal ventilatore le fibre dello scheletro polmonare sviluppano una tensione interna uguale ma opposta alla pressione applicata, tale fenomeno è chiamato “stress”. La pressione applicata non è la pressione delle vie aeree, ma la pressione transpolmonare (PL), cioè la differenza tra la pressione delle vie aeree e la pressione pleurica. In una struttura elastica, come quella dello scheletro polmonare, lo stress si associa

all'allungamento (ΔL) delle fibre dalla loro posizione di riposo (L_0), che viene definito "strain". Stress e strain sono legate dalla seguente formula:

$$\text{Stress} = K * \text{strain}, \text{ dove } K \text{ è il modulo di Young per il materiale.}$$

L'insorgenza di VILI può essere quindi il risultato di un'eccessiva potenza meccanica applicata ai polmoni; inoltre la dimensione del "baby lung" determina la suscettibilità polmonare: più piccolo è il baby lung maggiore è il potenziale di pericolosità della ventilazione meccanica. Per prevenire il VILI, applicando stress e strain entro i limiti fisiologici, dobbiamo considerare il rapporto V_T /"baby lung" e non il rapporto V_T/Kg [14]. Pertanto una strategia ventilatoria inappropriata può esacerbare il danno polmonare iniziale. Volumi o pressioni di ventilazione eccessive determinano un aumento dello stress che causa rispettivamente volotrauma e barotrauma; mentre livelli di PEEP inappropriati possono causare l'apertura e la chiusura ripetitiva degli alveoli, che a loro volta esacerbano la risposta proinfiammatoria e determinano l'atelectrauma [30]. Un ulteriore meccanismo che determina danno da ventilazione meccanica è il biotrauma, cioè una reazione infiammatoria conseguente a qualsiasi condizione di stress imposta al parenchima polmonare. La sovraregolazione dei mediatori dell'infiammazione in risposta a questo danno può avere conseguenze negative a valle per altre parti del corpo, determinando insufficienza multiorgano, che è spesso la causa ultima di morte dell'ARDS [1].

Sulla base di tali conoscenze è stata sviluppata una strategia ventilatoria protettiva polmonare, che assicura un'adeguata ossigenazione e eliminazione della CO_2 , minimizzando l'entità del danno da ventilazione meccanica (VILI) [30]. Questa consiste nel "trattamento gentile del polmone" utilizzando Volumi correnti (Tidal Volume, V_T) ridotti a 6 mL/Kg/peso corporeo ideale, livelli di Pressione Positiva di Fine Espirazione (Positive End-Expiratory Pressure, PEEP) adeguati e Pressione di plateau (P_{plat}) < 30 cmH₂O [14].

2.2 Polmonite da COVID-19

Diversi studi si sono posti come obiettivo quello di valutare se le caratteristiche fisiologiche e biologiche nei pazienti con COVID-19 sono simili a quelle precedentemente descritte per l'ARDS classica [12, 13, 16, 19].

2.2.1 Compliance

La polmonite da COVID-19, malgrado ricada nella maggior parte delle circostanze nella definizione di ARDS di Berlino, è una patologia specifica. Inizialmente questa ARDS atipica non mostra un baby lung, ma, come misurato dalla TC quantitativa, un “polmone adulto” con normale meccanica e compliance. Infatti una severa ipossiemia associata ad una compliance del sistema respiratorio quasi normale si osserva di rado nell'ARDS severa classica [12].

Inizialmente la polmonite da COVID-19 si manifesta con le seguenti caratteristiche:

- bassa elastanza: la quasi normale compliance indica che la quantità di gas nel polmone è pressoché normale
- basso rapporto ventilazione/perfusione: fino a che il volume di gas è pressoché normale l'ipossiemia è principalmente dovuta alla perdita della regolazione della perfusione polmonare con conseguente cattiva distribuzione V/Q.
- basso peso polmonare: le lesioni radiologiche si presentano inizialmente come infiltrati a “vetro smerigliato” localizzati principalmente vicino alla pleura viscerale. Di conseguenza il peso polmonare è solo moderatamente aumentato.
- bassa reclutabilità polmonare: la quantità di tessuto non aerato è bassa; ne consegue che la reclutabilità sia lieve.

Quindi l'infezione virale conduce dapprima ad un modesto edema interstiziale subpleurico locale (*ground-glass lesions*) e la vasocostrizione è la principale responsabile dell'ipossiemia. Come risposta fisiologica all'ipossiemia si ha un aumento della frequenza respiratoria, con incremento del volume corrente (aumento dello strain) in associazione con una maggiore pressione transpolmonare (stress). Se questo aumento di stress e strain rimane senza correzione, si sviluppa un danno polmonare autoinflitto da parte del paziente (P-SILI), che causa un edema polmonare evidente [12, 13]. Infatti la combinazione di un'aumentata pressione transpolmonare e di una maggiore permeabilità polmonare dovuta all'infiammazione provoca un edema polmonare interstiziale [12]. Le regioni dipendenti del polmone tendono quindi a collassare a causa dell'aumentata pressione idrostatica super-imposta e si ha transizione da un polmone adulto al baby lung, con una parallela diminuzione della compliance del sistema respiratorio. In questa fase si sviluppa la dispnea, che a sua volta porta a un peggioramento del P-SILI. Il passaggio dal fenotipo a normale compliance al secondo fenotipo con compliance ridotta può essere dovuto in parte all'evoluzione della polmonite COVID-19 ed in parte a lesioni attribuibili alla ventilazione ad alto stress che costringono il polmone adulto a contrarsi progressivamente e deteriorarsi attraverso una sorta di "vortice VILI" [12, 13]. Con l'evoluzione del quadro il paziente si presenterà con:

- elevata elastanza: la diminuzione del volume di gas dovuta all'incremento dell'edema spiega l'aumento dell'elastanza polmonare.
- marcato shunt destro-sinistro: dovuto alla frazione di sangue che percola l'area di tessuto polmonare non aerato che si sviluppa nelle regioni polmonari dipendenti, a causa dell'aumento dell'edema e della pressione super-imposta.
- peso polmonare elevato: l'analisi quantitativa della TC mostra un notevole aumento del peso polmonare, nell'ordine di grandezza di un ARDS grave.
- elevata reclutabilità polmonare: la maggiore quantità di tessuto non aerato è associata, come nell'ARDS grave, a una maggiore reclutabilità.

Questo pattern soddisfa pienamente i criteri di ARDS grave: ipossiemia, infiltrati bilaterali, diminuzione della compliance del sistema respiratorio, aumento del peso polmonare e potenziale reclutamento alveolare.

2.2.3 Trattamento

Il COVID-19 insegna che, all'interno dell'ARDS, la diversità di espressione della malattia può richiedere diversi trattamenti ventilatori, a seconda di come influenzano le caratteristiche polmonari: strategie considerate protettive in alcuni casi possono diventare potenzialmente devastanti in altri [11].

Nelle manifestazioni iniziali della polmonite da COVID volumi tidal di 7-8 ml/kg possono ridurre il rischio di atelettasia, senza un aumento significativo dei rischi di danno polmonare indotto da ventilatore. Analogamente gli attuali protocolli per l'impostazione della pressione positiva di fine espirazione (PEEP) in polmoni altamente complianti possono provocare iperinsufflazione e conseguenze emodinamiche senza, nessun ragionevole vantaggio in termini di reclutamento alveolare o ossigenazione [11].

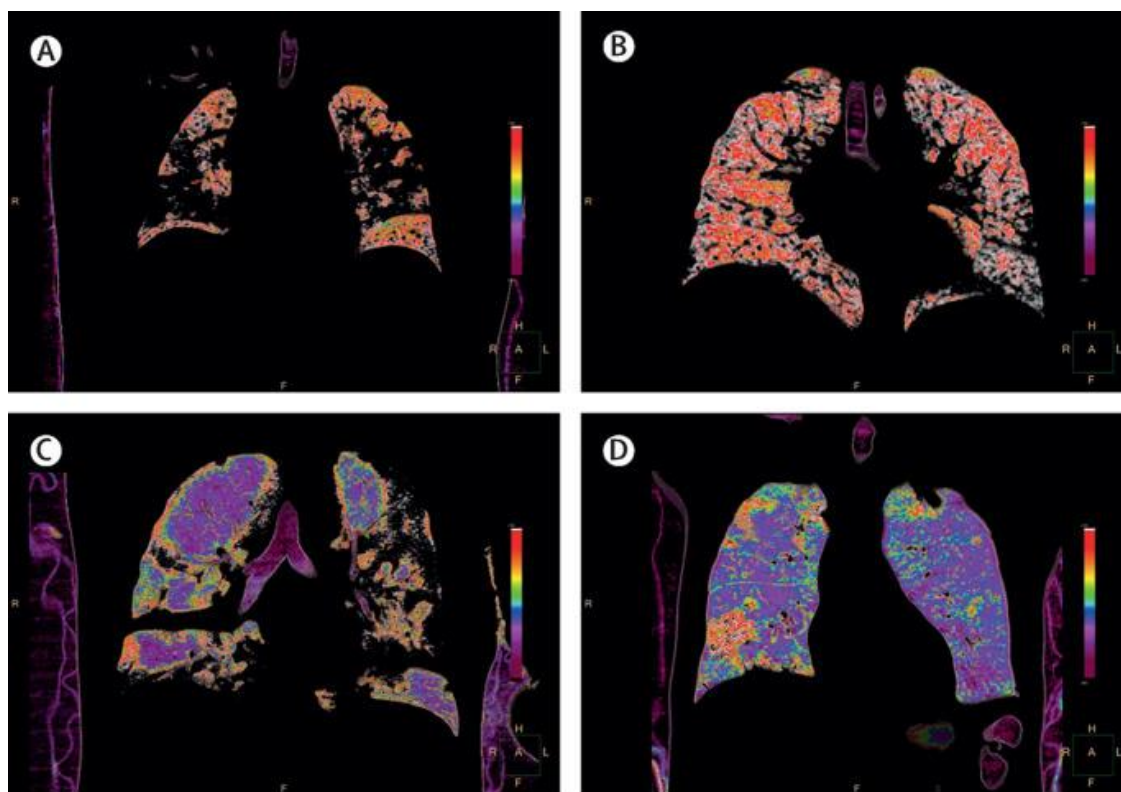
2.2.2 Danno trombotico polmonare

Diversi studi hanno suggerito che i pazienti con polmonite associata a COVID-19 hanno una compliance polmonare notevolmente più elevata rispetto ai pazienti con ARDS classica [12, 13, 16]. Questa peculiarità non è l'unica che caratterizza la polmonite associata a COVID-19: si ritiene che tali pazienti abbiano un sostanziale danno trombotico polmonare, associato ad alti livelli di D-dimero [16]. Confrontando pazienti con polmonite associata a COVID e con ARDS classico, si è visto che i primi hanno sviluppato un numero significativamente maggiore di complicanze trombotiche, principalmente embolie polmonari [19].

Nello studio Grasselli et al. si è osservato che circa la metà dei pazienti selezionati con polmonite associata a COVID-19 presentavano concentrazione di D-dimero notevolmente aumentate. Sebbene non abbiano dimostrato un legame diretto tra concentrazioni di D-dimero e carico trombotico, hanno scoperto che il rapporto ventilatorio (marker dello spazio morto) era più alto nei pazienti con polmonite correlato a COVID che avevano concentrazioni di D-dimero molto elevate, indipendentemente dalla compliance dei pazienti. Inoltre gli studi con

angiografia TC hanno mostrato difetti di riempimento o occlusioni del sistema vascolare polmonare più evidenti nei pazienti con alte concentrazioni di D-dimero; mentre pazienti con concentrazioni di D-dimero uguali o inferiori alla mediana (1880 ng/mL, IQR 820-6243) avevano normali scansioni di perfusione indipendentemente dalla compliance (Figura 6).

Figura 6 – Distribuzione della perfusione attraverso sezioni coronali di angiografia TC di



pazienti con: (A) bassi livelli di D-dimero e bassa compliance, (B) bassi livelli di D-dimero e alta compliance, (C) alti livelli di D-dimero e bassa compliance, (D) alti livelli di D-dimero e alta compliance [11].

Lo studio di Grasselli et al. sostiene che la patologia intravascolare giochi un ruolo importante aumentando lo spazio morto e causando ipossiemia nella polmonite da COVID-19. Questa evidenza potrebbe spiegare perché la compliance e la PaO_2/FiO_2 , nel paziente con polmonite da COVID-19, non sono correlate, mentre lo sono nell'ARDS classica. Oltretutto hanno riscontrato un drammatico aumento della mortalità in un sottogruppo di pazienti che avevano sia concentrazioni di D-dimero molto elevate che bassa compliance. La mortalità a 28 giorni in questo gruppo di pazienti era più del doppio rispetto ai pazienti che avevano solo un

aumento della concentrazione di D-dimero o solo una diminuzione della compliance statica. Questi dati suggeriscono che i pazienti tendono ad avere una prognosi più sfavorevole se SARS-CoV-2 attacca sia le cellule polmonari che il sistema vascolare.

3. Posizionamento prono nell'ARDS "classica"

Il posizionamento prono ha recentemente assunto il suo legittimo ruolo nell'armamentario della gestione dell'ARDS severo o severo-moderato in pazienti che ricevono ventilazione meccanica invasiva con sedazione e paralisi. Nei pazienti affetti da ARDS il cambio dalla posizione supina alla prona rende più omogenea la distribuzione del rapporto gas-tessuto lungo l'asse dipendente-non indipendente e la distribuzione dello stress e strain polmonare. Il cambiamento di posizione è generalmente accompagnato a un marcato miglioramento dell'ossigenazione, il che è dovuto principalmente ad un miglioramento complessivo del rapporto ventilazione/perfusione. Il miglioramento nell'ossigenazione e la riduzione della mortalità sono le principali ragioni per implementare la posizione prona in pazienti ARDS. La manovra per cambiare da posizione prona a supina e viceversa necessita di un team abilitato di 4-5 operatori [26].

3.1 Effetti della posizione prona sull'ossigenazione

La compliance dell'intero sistema respiratorio è data dalla somma della compliance della parete toracica con quella polmonare. La compliance regionale del polmone e della parete toracopolmonare varia in risposta alle differenze anatomiche nella forma di tali strutture, all'effetto locale della gravità e alle proprietà meccaniche eterogene della patologia polmonare. Perciò, nella transizione alla posizione prona, la compliance dell'intero sistema respiratorio può rimanere immutata, peggiorare o migliorare [17].

3.1.1 Compliance della parete toracica

La compliance totale della parete toracica è influenzata dalla rigidità o dalla flessibilità dei suoi tre limiti anatomici: anteriore, posteriore e addominale. In posizione supina le variazioni di compliance sono più fortemente influenzate dalla parete toracica anteriore e addominale, mentre in posizione prona sono determinanti la parete toracica posteriore e l'addome. Per ragioni anatomiche la parete posteriore (inclusa la colonna e le scapole) è meno compliante della parete anteriore (sterno e coste). Quindi in posizione prona la superficie del letto impedisce l'espansione delle strutture anteriori, mentre la compliance addominale rimane relativamente immutata. Conseguentemente la risposta naturale alla posizione prona è una diminuzione generale della compliance della parete toracica [17].

3.1.2 Compliance polmonare

Nei pazienti ARDS la compliance polmonare è primariamente determinata dalla quantità di polmone aperto alla ventilazione. La compliance specifica è simile in pazienti ARDS e in individui sani, suggerendo che alterazioni del surfattante o fibrosi precoce non partecipino in modo predominante nell'alterare le caratteristiche meccaniche intrinseche del polmone. Ne consegue che ogni cambiamento nella compliance polmonare è primariamente dovuto all'apertura di nuove unità polmonari e/o al miglioramento delle caratteristiche meccaniche di unità polmonari già aperte che raggiungono una più favorevole posizione sulla curva Pressione/Volume [17].

Tenendo presenti tali considerazioni, la risposta attesa alla posizione prona e alla diminuzione della compliance complessiva sarebbe un aumento della pressione di plateau (nella ventilazione con controllo di volume) o una riduzione del volume corrente (nella ventilazione con controllo della pressione). Se non si osservano questi cambiamenti attesi, è probabile che ci sia una migliore compliance polmonare che compensa la diminuzione della compliance della parete toracica. Pertanto la semplice osservazione della pressione di plateau (o del volume corrente), dopo un passaggio dalla posizione supina alla prona, può fornire un'indicazione dell'entità del reclutamento polmonare [17].

3.1.3 Ventilazione e perfusione

La TAC permette di fare una quantificazione precisa dell'entità dell'insufflazione come rapporto tra aria e tessuto. Nella figura 7 è rappresentato il rapporto tessuto/aria in posizione prona e supina, sia nei pazienti sani che in quelli con ARDS.

Come mostrato il reclutamento alveolare delle unità polmonari è molto più omogeneo in posizione prona rispetto alla posizione supina, ciò significa che le forze applicate per distendere i polmoni (stress) sono distribuite in modo più omogeneo. La ragione principale è una migliore corrispondenza tra la forma della parete toracica e quella del polmone [15]. Il gradiente gravitazionale della pressione pleurica, i volumi polmonari regionali di fine espirazione e di fine inspirazione, la ventilazione regionale e i rapporti ventilazione-perfusione sono tutti più uniformi nella posizione prona rispetto alla posizione supina.

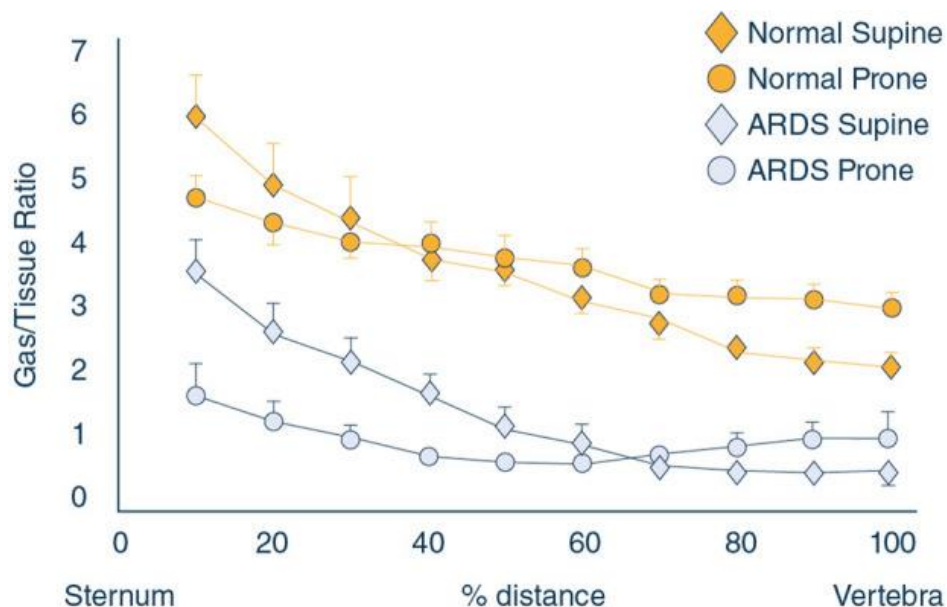


Figura 7 – Rapporto gas/tessuto in funzione della distanza tra sterno e vertebre [17].

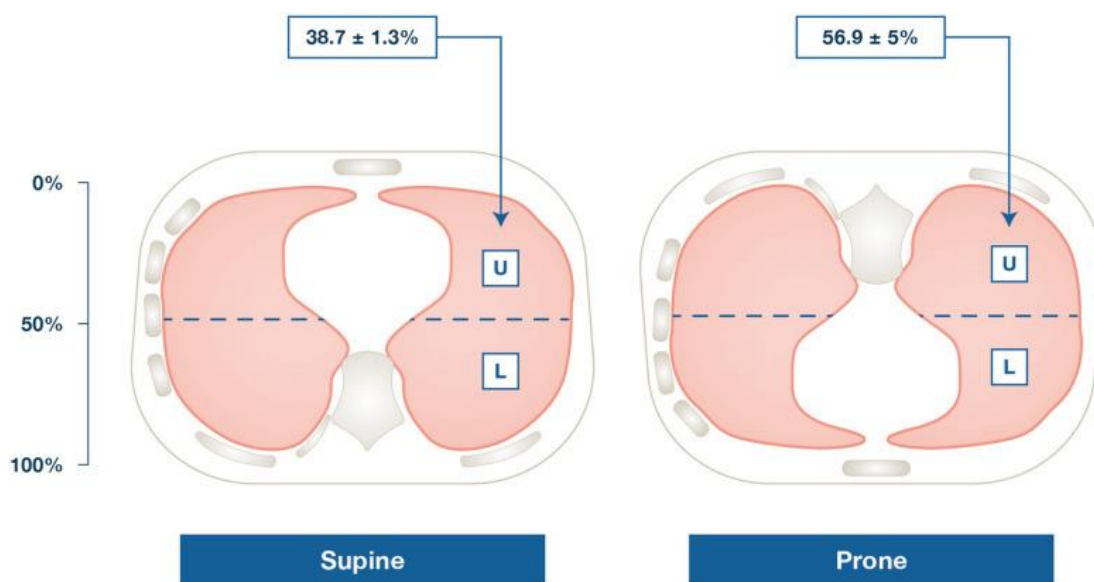
Invece la distribuzione gravitazionale del flusso sanguigno polmonare è solo minimamente alterata dal cambio di posizione, con il risultato che la maggior parte della perfusione continua ad andare verso le regioni dorsali anche quando esse vengono ruotate in posizione non dipendente. Ne consegue che i cambiamenti osservati nello scambio di gas sono primariamente dovuti alla variazione nella ventilazione regionale.

3.1.4 Reclutabilità nel polmone ARDS

Osservando un polmone ARDS alla TC si rileva una redistribuzione delle densità da dorsali a ventrali. L'incremento del peso polmonare, dovuto all'edema accumulato, aumenta la pressione super-imposta lungo l'asse verticale del polmone; in posizione supina le unità polmonari più dorsali, compresse dal peso polmonare, tendono ad essere prive di aria.

Questo processo è invertito nella posizione prona, dove le unità polmonari dorsali, ora non dipendenti, tendono ad aprirsi; mentre quelle ventrali, precedentemente aperte, tendono a collassare. Quindi al riposizionamento si associa il collasso delle regioni polmonari anteriori.

Il reclutamento finale netto è dovuto al fatto che in posizione supina la massa polmonare aperta non-dipendente è circa il 40% della massa totale, mentre quella dipendente rappresenta il 60% (Figura 8). Ne consegue che, in posizione prona, si apre più massa nelle zone non-dipendenti rispetto a quella



che collassa nelle regioni sternali dipendenti [17].

Figura 8 – Reclutamento polmonare secondo le caratteristiche anatomiche polmonari [17].

In sintesi possono contribuire al miglioramento dell'ossigenazione in posizione prona i seguenti fattori: [17]

- 1) il reclutamento di unità perfuse precedentemente collassate, il quale determina una riduzione dello shunt; considerando che la distribuzione della perfusione è sostanzialmente invariata, e il reclutamento del polmone dorsale supera il de-reclutamento dei settori ventrali, l'ossigenazione dovrebbe migliorare.
- 2) un' aumentata omogeneità nell'insufflazione: dal momento che la perfusione rimane quasi costante, ad una ventilazione più omogenea si associa una riduzione dello spazio morto, per una migliore ventilazione di unità polmonari che erano relativamente insufflate in posizione supina.

Ciò si traduce in un miglioramento dei rapporti ventilazione/perfusione rispetto alla posizione supina (Figura 9).

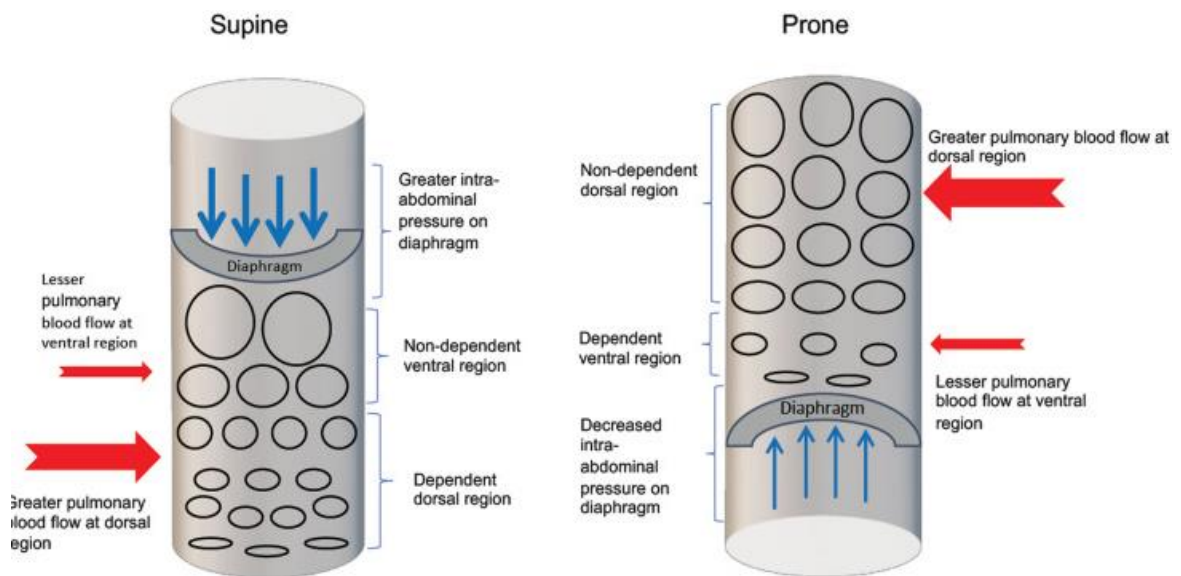


Figura 9 – Rappresentazione schematica dei cambiamenti dei rapporti ventilazione/perfusione in posizione prona e supina in polmoni ARDS [27].

In posizione supina gli alveoli della regione dorsale sono collassati a causa della pressione super-imposta e all'incremento della pressione intra-addominale trasmessa dal diaframma. Quindi nelle regioni dipendenti un maggior flusso ematico polmonare e una diminuita ventilazione portano ad un maggior *mismatch* tra ventilazione e perfusione. In posizione prona si ottiene un reclutamento degli alveoli dorsali con un miglior rapporto tra ventilazione e perfusione.

3.2 Sopravvivenza

Studi randomizzati e controllati hanno confermato un miglioramento significativo dell'ossigenazione quando i pazienti sono in posizione prona rispetto a quando sono in posizione supina. Inoltre è stato riscontrato che l'impatto sull'ossigenazione è mantenuto anche quando il paziente viene risupinato; ciò nonostante i miglioramenti nello scambio di gas non sembrano correlare con i benefici in termini di sopravvivenza. Di conseguenza per molti anni la pronazione è stata utilizzata come terapia di salvataggio per l'ipossiemia grave.

Nel 2013 Guerin e colleghi attraverso i 466 pazienti arruolati nello studio PROSEVA [18] hanno scoperto che la ventilazione prona impiegata per almeno 16 ore al giorno ha ridotto la mortalità a 90 giorni dal 41 al 23,6%, senza effetti avversi sostanziali nei pazienti con rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg. Si è quindi dimostrato che, nei pazienti con ARDS grave, l'applicazione precoce di sessioni prolungate di posizionamento prono riduce significativamente la mortalità a 28 e 90 giorni.

Studi precedenti hanno dimostrato che la pronazione riduce la sovra-distensione nelle regioni polmonari non-dipendenti ed i cicli di apertura e chiusura nelle regioni dipendenti, mentre promuove il reclutamento alveolare. Questi effetti possono aiutare a prevenire il danno polmonare indotto dal ventilatore omogeneizzando la distribuzione di stress e strain nei polmoni e possono essere l'origine del miglioramento nella sopravvivenza [26].

Successivamente allo studio PROSEVA tre meta-analisi hanno mostrato una riduzione della mortalità nei pazienti con ARDS, da severa a severo-moderata grazie all'uso della posizione prona, soprattutto nei casi di attuazione precoce e mantenimento prolungato per almeno 12 ore.

Questi studi sono sfociati in una forte raccomandazione dell'utilizzo della posizione prona nei pazienti con ARDS severa.

3.3 Durata del mantenimento della posizione prona

La ricerca suggerisce che più a lungo viene mantenuta la posizione prona in un paziente, maggiori sono i benefici. Le linee guida del 2017 dell'*American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine*, sulla ventilazione meccanica in pazienti adulti con ARDS, raccomandano fortemente che i pazienti con ARDS grave vengano pronati per più di 12 ore al giorno. I criteri usuali per interrompere il trattamento in posizione prona sono il miglioramento dell'ossigenazione con possibilità di utilizzare una modalità ventilatoria che consenta la ventilazione spontanea o assistita, il deterioramento del rapporto PaO₂ / FIO₂ di oltre il 20% rispetto alla posizione supina o il verificarsi di una complicanza pericolosa per la vita durante la posizione prona [17].

3.4 Controindicazioni

L'unica controindicazione assoluta è una frattura vertebrale instabile. Le controindicazioni relative includono instabilità emodinamica, fratture pelviche o delle ossa lunghe instabili, ferite addominali aperte e aumento della pressione intracranica che si verifica se il posizionamento della testa e del collo ostruisce parzialmente il drenaggio venoso cerebrale. Tuttavia in quest'ultimo caso la pressione intracranica può essere misurata e utilizzata come guida per evitare tale effetto avverso durante il posizionamento. Nei pazienti con artrite reumatoide che colpisce l'articolazione atlanto-occipitale occorre mettere un collare prima di effettuare la manovra [17].

L'obesità severa, caratteristica in aumento nella popolazione di terapia intensiva in tutto il mondo, non dovrebbe essere considerata una controindicazione, poiché questi pazienti spesso ne traggono beneficio. Alcune di tali controindicazioni relative possono essere discusse caso per caso con il team clinico coinvolto nella cura del paziente.

Nelle pazienti in gravidanza al secondo e terzo trimestre (anche se considerato controindicato) un corretto posizionamento per limitare la compressione addominale e pelvica ed un monitoraggio continuo dei toni cardiaci fetali ne consente la pronazione [17, 27].

3.5 Eventi avversi

Varie complicazioni possono verificarsi durante le transizioni di prono-supinazione e viceversa: vomito, perdita dell'accesso venoso, estubazione accidentale, spostamento e ostruzione del tubo endotracheale, instabilità emodinamica, lesioni del plesso brachiale e ulcere da decubito.

Complicanze frequenti durante il mantenimento prolungato della pronazione sono l'aumento della pressione intraoculare, l'edema facciale reversibile e le ulcere da decubito, principalmente a livello del volto (69%) [21].

Fattori di rischio per le piaghe da decubito, oltre alla quantità di tempo in posizione prona, sono età, instabilità emodinamica, disfunzioni di altri organi, durata della degenza in terapia intensiva, immobilizzazione e stato nutrizionale.

3.6 Impostazioni del ventilatore

Nell'ARDS la posizione prona può avere effetti di protezione polmonare sinergici con una ventilazione a basso volume corrente. Il beneficio in termini di sopravvivenza della posizione prona sembra dipendere dall'uso concomitante di bassi volumi correnti [17].

La pronazione può anche avere effetti sinergici con la PEEP. L'aumento della PEEP nel polmone ARDS in posizione supina eterogeneamente aerato può indurre il reclutamento polmonare e ridurre l'atelectrauma a scapito dell'esacerbazione della sovradistensione regionale di fine espirazione. Poiché il posizionamento prono riduce l'eterogeneità dello strain polmonare regionale, una PEEP più alta ha meno probabilità di contribuire all'iperinflazione. Quando si dispongono le impostazioni del ventilatore in un paziente con ARDS pronato si seguono le indicazioni date dallo studio PROSEVA [24]; tali impostazioni includerebbero bassi volumi correnti che mirano a circa 6 ml / kg di peso corporeo previsto, pressione plateau inferiore a 30 cm H₂O con riduzione del volume corrente secondo necessità per raggiungere questo obiettivo e livelli di PEEP almeno moderati.

Tuttavia alcune considerazioni suggeriscono che impostazioni potenzialmente più protettive possono essere realizzabili con il posizionamento prono. Anche se i miglioramenti nello scambio di gas non sembrano predire i benefici in termini di sopravvivenza, possono creare un'opportunità per modificare ulteriormente le impostazioni del ventilatore prima di affrontare i limiti di grave ipercapnia o ipossiemia.

Pertanto può essere utile sfruttare il miglioramento associato alla pronazione nello scambio di gas per abbassare il volume corrente al di sotto dei 6 ml / kg di peso corporeo previsto, fino al valore più basso tollerato, o considerare l'ipercapnia permissiva come appropriata.

Con abbassamento del volume corrente al valore più basso tollerato si potrebbe istituire una PEEP più alta con un rischio minore di iperinflazione e atelectrauma [17].

4. Posizione prona in pazienti affetti da COVID-19

È ormai riconosciuto che la posizione prona migliora le statistiche sulla mortalità nei pazienti con sindrome da distress respiratorio (ARDS), ma il suo impatto nei pazienti con polmonite da COVID-19 rimane da determinare [27].

4.1 Pronazione in pazienti intubati ventilati meccanicamente

Il primo studio a descrivere la meccanica respiratoria e il reclutamento polmonare in pazienti ventilati meccanicamente con polmonite associata a SARS-CoV-2 fu uno studio osservazionale retrospettivo condotto nella terapia intensiva presso l'ospedale Jinyintan di Wuhan; lo studio includeva 12 pazienti con ARDS grave, ventilati meccanicamente, di cui 7 hanno ricevuto almeno un ciclo di prono-supinazione quando la PaO_2/FiO_2 era persistentemente inferiore a 150 mmHg. Dallo studio è emerso che i pazienti che non precedentemente pronati avevano una scarsa reclutabilità persistente, mentre quelli sottoposti ai cicli di prono-supinazione ottenevano un aumento del reclutamento polmonare. Tuttavia l'incremento della PaO_2/FiO_2 risultante non era statisticamente significativo ($P = 0,065$) e l'associazione della posizione prona con una maggiore reclutabilità polmonare rimane da confermare [25].

In un altro studio prospettico, che includeva 20 pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 sottoposti a posizionamento prono nell'unità di terapia intensiva (ICU) tra il 16 marzo all'8 aprile 2020, si è osservato un marcato miglioramento dell'ossigenazione conseguente alla pronazione. Questo miglioramento nello scambio di gas non era associato ad un cambiamento della compliance del sistema respiratorio (Figura 10). In ogni caso non si è denotata una riduzione della compliance totale durante la pronazione, la quale sarebbe stata prevedibile vista la diminuzione della compliance della parete toracica, ciò significa che vi è stato un incremento della compliance polmonare [4].

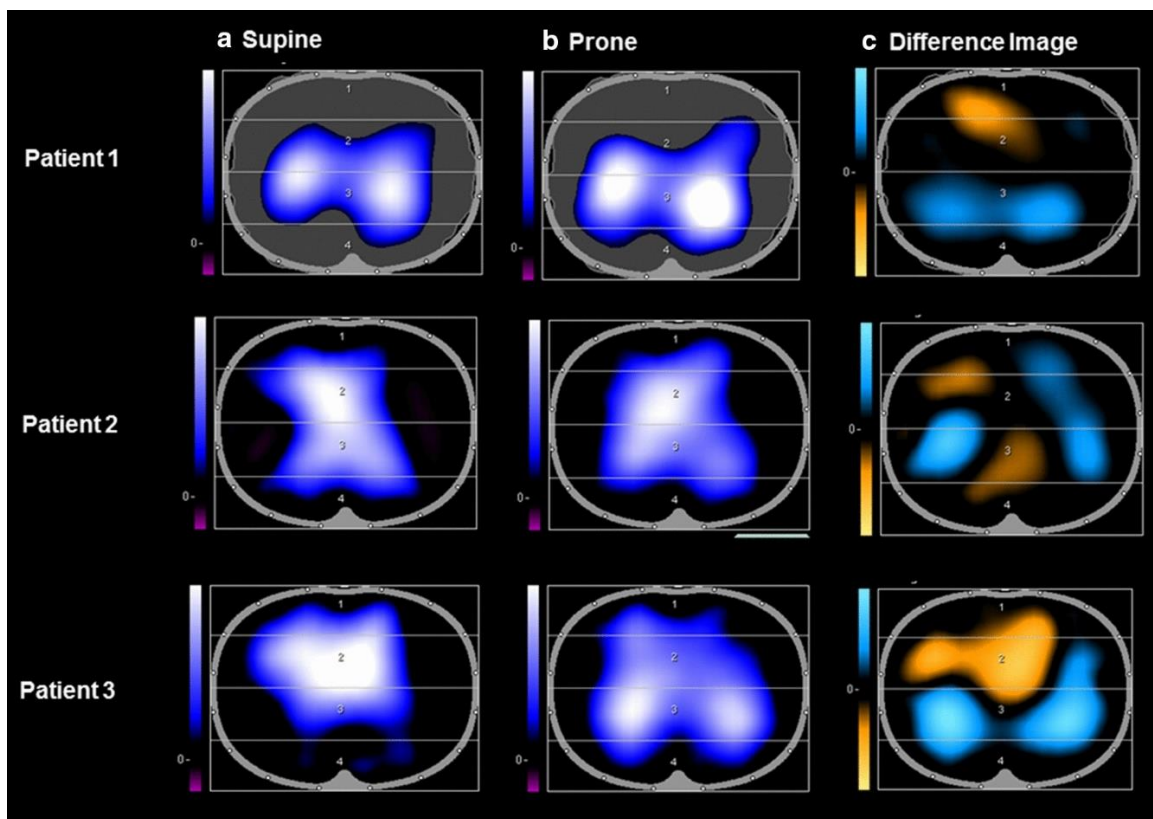


Figura 10 – Tomografia a impedenza elettrica di tre pazienti con ARDS associata a SARS-CoV-2 ventilati in modo invasivo e sottoposti a posizionamento prono. a) rappresenta la distribuzione dei volumi polmonari tra regioni dipendenti e non dipendenti alla fine dell'inspirazione prima della pronazione b) alla fine dell'inspirazione dopo la pronazione. In (a, b) a livelli di impedenza crescenti (corrispondenti a una maggior ventilazione) corrispondo diversi colori, dal nero (nessun volume d'aria) al blu (intermedio) e bianco (massimo). c) riporta la differenza tra le immagini a e b, cioè la perdita di ventilazione regionale (aree in arancione) rappresentata dalle regioni ventrali sovra-distese in posizione supina e il guadagno della ventilazione regionale (aree in blu) dovuto al reclutamento delle regioni dorsali in posizione prona [4].

Nonostante gli studi limitati sulla posizione prona in pazienti affetti da COVID-19, alcune caratteristiche radiologiche di questa patologia suggeriscono che la pronazione possa produrre dei giovamenti. Le caratteristiche radiologiche peculiari del COVID-19 includono il coinvolgimento polmonare multifocale bilaterale con opacità a vetro smerigliato, con predilezione per i campi polmonari periferici o posteriori, e l'ispessimento vascolare. Con il progredire dell'infezione i reperti polmonari progrediscono da opacità multifocali unilaterali (nella fase subclinica) ad opacità a vetro smerigliato diffuse bilaterali (in 1 settimana), seguite

dalla transizione a un pattern consolidativo entro la seconda settimana dalla comparsa dei sintomi. È stato riscontrato che il massimo coinvolgimento polmonare nell'imaging radiologico raggiunge il picco a 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Data la predilezione per i lobi polmonari posteriori e il coinvolgimento bilaterale nella polmonite COVID-19, la posizione prona può consentire il reclutamento dei lobi posteriori malati e può essere potenzialmente utile nella gestione del quadro polmonare. Tuttavia è importante tenere presente che la polmonite da COVID-19 si presenta come uno spettro di fenotipi clinici con vari gradi di infiltrati polmonari, reclutabilità e compliance polmonare, e quindi meccanica respiratoria eterogenea, con i pazienti che possono essere più o meno propensi a rispondere al posizionamento prono [10].

In sintesi a causa della scarsità di dati rigorosi sulla potenziale efficacia della posizione prona nei pazienti COVID-19, le raccomandazioni per l'utilizzo della posizione prona sono state estrapolate da precedenti studi su ARDS.

Il livello di evidenza rimane basso: gli studi hanno campioni di piccole dimensioni, sono di carattere osservativo e non hanno gruppi di confronto. Per ora nei pazienti COVID-19 che richiedono ventilazione meccanica e soddisfano i criteri per l'ARDS, è raccomandato l'uso della posizione prona secondo la *Surviving Sepsis Campaign* e le linee guida dell'OMS.

Un intervento come questo è particolarmente importante da indagare poiché è semplice, non richiede attrezzature costose aggiuntive e ha il potenziale per aiutare le strutture povere di risorse a migliorare i risultati clinici e prevenire la mortalità [27].

4.2 Pronazione in pazienti svegli non intubati

Durante la prima fase della pandemia da COVID-19, considerata l'enorme richiesta di supporto respiratorio che sovraccaricava le unità di terapia intensiva (ICU), la ventilazione non invasiva (NIV) utilizzata in reparti di medicina generale fu una valida alternativa per molti pazienti. In particolare la funzionalità della NIV in posizione prona è stata descritta raramente e non è utilizzata in tutto il mondo [29].

Recenti linee guida della UK Intensive Care Society (ICS) sostengono che il posizionamento prono in pazienti svegli debba diventare lo standard di cura per i pazienti sospetti o confermati COVID-19 che richiedono l'applicazione di una $FiO_2 \geq 28\%$.

Il posizionamento prono è una pratica consolidata basata sull'evidenza nei pazienti con ARDS sottoposti a IMV (Intermittent Mandatory Ventilation), ma esistono prove limitate nei pazienti svegli non ventilati [23].

L'uso della PEEP tramite ventilazione non invasiva (NIV) o CPAP nella gestione dell'ARDS è utile nel prevenire il deterioramento alveolare, ma può anche esitare in una sovradistensione degli alveoli che precedentemente erano ben ventilati. In aggiunta pazienti che respirano spontaneamente con insufficienza ipossiémica acuta possono generare impulsi respiratori elevati e sforzi inspiratori energici che portano a lesioni che ricordano le lesioni polmonari indotte dal ventilatore. Il posizionamento prono, generando un'areazione polmonare più omogenea e una distribuzione più uniforme dello strain, può mitigare questo effetto dannoso riducendo l'iperinflazione regionale. L'evidenza nel posizionamento prono da svegli è limitata a piccoli studi osservazionali con approcci eterogenei del supporto respiratorio non invasivo. Essi hanno dimostrato miglioramenti transitori ma sostanziali dell'ossigenazione [23].

In uno studio osservazionale prospettico su 20 pazienti che ricevevano ventilazione non invasiva per ARDS grave, si è osservato un miglioramento del rapporto PaO_2/FiO_2 di 25-35 mmHg in seguito alla pronazione da svegli. Ma il 78% dei partecipanti con ARDS grave ha richiesto in seguito la ventilazione meccanica invasiva (IMV); quindi il posizionamento prono non dovrebbe ritardare l'uso dell'IMV quando indicato [23].

Come abbiamo detto in precedenza, l'idea di applicare universalmente le evidenze generate nella ARDS "tipica" ai pazienti con COVID-19 è messa in discussione da Gattitoni et al. sulla base delle loro analisi di 150 pazienti [12]. Essi ipotizzano che il danno polmonare nel COVID-19 comprenda uno spettro di malattia dipendente dal tempo con variabili modelli di patologia polmonare e risposte eterogenee al posizionamento prono. Nelle prime fasi la polmonite COVID-19 è caratterizzata da elevata compliance, minima reclutabilità e ipossiémia principalmente dovuta ad una regolazione alterata dei pattern di perfusione polmonare.

Il posizionamento prono da svegli nei pazienti affetti da COVID-19 potrebbe migliorare temporaneamente la mancata corrispondenza ventilazione/perfusione, ma sono improbabili benefici prolungati in polmoni altamente complianti. Inoltre i requisiti minimi del mantenimento della pronazione in pazienti svegli per generare benefici clinicamente

significativi rimangono indefiniti; durate paragonabili a quelle necessarie per i pazienti sottoposti a IMV (12-16 ore/die) possono essere difficili da tollerare [23].

Uno studio prospettico condotto da Elharrar et al. si è posto l'obiettivo di valutare la fattibilità, l'efficacia e la tolleranza della pronazione in pazienti svegli, non intubati, con respirazione spontanea ed insufficienza respiratoria acuta ipossiémica che necessitava di integrazione di ossigeno e diagnosi confermata di COVID-19. Su un totale di 24 ammessi allo studio, 4 (17%) non hanno tollerato la pronazione per più di un'ora, 5 (21%) sono riusciti a mantenerla da una a tre ore e 15 (63%) per più di 3 ore. Tra questi ultimi, 6 (25% degli inclusi) hanno dimostrato un incremento della PaO₂ di 21 mmHg durante la pronazione; mentre nessuna differenza significativa è stata osservata tra la PaO₂ prima e dopo la pronazione.

In sintesi il posizionamento prono da svegli sembra essere sicuro e può rallentare il deterioramento respiratorio in pazienti selezionati con COVID-19 che richiedano un'integrazione di ossigeno o NIV/CPAP [23]. Anche se l'uso della pronazione non riduce la necessità di intubazione e non influenza la mortalità, potrebbe diluire la domanda di IMV, alleggerendo la pressione sui servizi di terapia intensiva [9]. In ambienti con risorse limitate questo semplice intervento a basso costo può servire ad aumentare il tetto delle cure per i pazienti che altrimenti non avrebbero altre opzioni. Tuttavia una politica generale per il posizionamento prono da svegli nei pazienti affetti da COVID-19 può sovraccaricare il personale senza ottenere benefici clinicamente tangibili. Ciò può essere particolarmente rilevante al di fuori degli ambienti di terapia intensiva, dove è probabile che il personale sia inesperto e non addestrato nell'adozione del posizionamento prono [23]. Attualmente le incertezze sull'efficacia della pronazione da svegli nella polmonite da COVID-19 sono sostanziali e sono dunque necessari ulteriori studi per valutare il grado di efficacia e per selezionare i pazienti che potrebbero trarne il massimo beneficio.

5. Studio sperimentale

1.1 Introduzione

La polmonite che deriva dall'infezione da SARS-CoV-2 ha un alto tasso di mortalità maggiore del 40%. Un numero significativo di pazienti ammessi in unità di terapia intensiva (ICU) presentava un'insufficienza respiratoria ipossiémica severa che richiedeva ventilazione meccanica. Una delle principali strategie aggiuntive in questi pazienti è il posizionamento prono.

È stato dimostrato che il posizionamento prono, oltre a migliorare l'ossigenazione, riduce la mortalità nell'ARDS grave non associata a COVID-19 ("classica"). Ciò può essere dovuto a diversi meccanismi come il reclutamento alveolare netto e un'insufflazione alveolare più omogenea che migliorano il rapporto ventilazione/perfusione ed una diminuzione dello stress e strain non fisiologici associati alla ventilazione meccanica che riduce il rischio di danno polmonare indotto da ventilatore, noto per avere un impatto negativo sulla sopravvivenza. Tuttavia i pazienti con polmonite COVID-19, malgrado ricadano nella maggior parte delle circostanze nella definizione di ARDS di Berlino, presentano una forma atipica della sindrome; infatti è argomento tutt'ora dibattuto se considerarla come una ARDS o come una patologia specifica. Diversi studi hanno suggerito che la maggior parte dei pazienti con polmonite associata a COVID-19 hanno una compliance polmonare notevolmente più elevata rispetto ai pazienti con ARDS classica e di conseguenza una bassa reclutabilità; ciò potrebbe implicare che la risposta al posizionamento prono può differire nella polmonite da COVID rispetto all'ARDS "classica": in polmoni complianti, essendo la quantità di tessuto non aerato molto esigua, la reclutabilità dovrebbe essere altrettanto limitata. Il posizionamento prono con tali premesse dovrebbe provocare miglioramenti dell'ossigenazione minori rispetto a quelli osservati nell'ARDS "classica" e una lieve riduzione della compliance totale del sistema respiratorio (risposta naturale alla posizione prona dovuta alla riduzione della compliance della parete toracica, non compensata dall'aumento della compliance polmonare a causa del fallito reclutamento).

5.2 Materiali e Metodi

Sono stati analizzati 29 pazienti consecutivi con polmonite da SARS-CoV-2 sottoposti a posizionamento prono nell'unità di terapia intensiva (ICU) del nostro ospedale di riferimento. I pazienti inclusi sono stati ammessi tra il 15 marzo e il 5 maggio 2020. I soggetti selezionati avevano tutti un'età maggiore ai 18 anni, un'infezione SARS-CoV-2 confermata in laboratorio, erano ventilati in modo invasivo in terapia intensiva, soddisfacevano i criteri di Berlino per la diagnosi di ARDS grave e sono stati sottoposti a posizionamento prono come parte della loro gestione. L'infezione da SARS-CoV-2 è stata confermata utilizzando il test della reazione a catena della polimerasi a trascrittasi inversa su campioni respiratori. I pazienti sono stati osservati durante le prime sessioni di posizionamento prono. È stata utilizzata una strategia ventilatoria protettiva, con volumi correnti (V_t) ridotti a 6 ml/kg peso corporeo ideale, livelli di Pressione Positiva di Fine Espirazione (PEEP) adeguati e Pressioni di plateau (P_{plat}) minori di 30 cmH₂O al fine di evitare fenomeni di atelectrauma o barotrauma.

I pazienti sono stati esclusi se avevano meno di 18 anni di età o se il ciclo di prono-supinazione iniziato è stato repentinamente interrotto per eventi concomitanti e non più ripreso. Le osservazioni sono state ottenute dall'analisi dei dati clinici di routine reperiti nelle cartelle sanitarie elettroniche. Si sono raccolti dati di base, inclusi dati demografici e sulla gravità della malattia (rapporto PaO_2 / FiO_2). Per ogni paziente si sono presi in considerazione i primi cicli di prono-supinazione per un massimo di tre cicli consecutivi (intercorrenza tra un ciclo e l'altro minore di 24 h). Considerando come rappresentazione di un ciclo la supinazione antecedente, una pronazione *early* che corrisponde alle prime ore dopo la manovra e una pronazione *late* corrispondente alle ultime ore prima della risupinazione. Per ognuno di questi periodi sono state eseguite osservazioni seriali dei parametri del ventilatore (FiO_2 , Frequenza Respiratoria, Volume tidal, Pressione controllo, PEEP), misurazioni della meccanica respiratoria (Pressione plateau e compliance) e dello scambio di gas (PaO_2 , $PaCO_2$).

5.3 Analisi statistica

Le analisi descrittive sono state espresse in due parti. Nella prima parte sono stati realizzati una serie di diagrammi cartesiani in cui si è utilizzato come stimatore la media e nei quali si può osservare il campo di variazione. Nella seconda parte è presentata una tabella che descrive una serie di delta (differenze) e utilizza come stimatore la mediana, riportando gli [IQR] (intervalli interquartili).

5.4 Risultati

Durante il periodo di studio 31 dei 107 pazienti ricoverati in terapia intensiva sono stati sottoposti a posizionamento prono in ventilazione meccanica invasiva. In totale 29 di essi hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati inseriti nell'analisi.

La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile ed era stata sottoposta a ventilazione non invasiva o ossigenoterapia nasale ad alto flusso prima dell'intubazione. Tutti presentavano sindrome da distress respiratorio da moderata a grave secondo i criteri di Berlino. Tutti i pazienti hanno ricevuto ventilazione a basso volume corrente (volumi correnti < 6 ml / kg di peso corporeo previsto) e la maggior parte di essi ha trascorso almeno 12 ore in posizione prona.

I grafici che seguiranno mostrano l'andamento di diversi parametri (PaO_2/CO_2 , PaCO_2 e Compliance) in funzione del tempo intercorso tra i cambiamenti di posizione dei pazienti, utilizzando come stimatore la media.

L'andamento dei rapporti $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ è rappresentato nella figura 10. Attraverso i dati estrapolati nel gruppo di studio di pazienti pronati si evince che in tutti i pazienti vi sia un incremento medio della $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Coloro che hanno iniziato il ciclo di prono-supinazione con una $\text{PaO}_2/\text{FiCO}_2$ di partenza più sfavorevole, pur ottenendo un discreto aumento della $\text{PaO}_2/\text{FiCO}_2$ durante la pronazione, sono andati maggiormente incontro a decesso. Al contrario se la $\text{PaO}_2/\text{FiCO}_2$ di partenza era più favorevole, si otteneva un maggior incremento di stessa durante la pronazione ed un miglioramento della sopravvivenza.

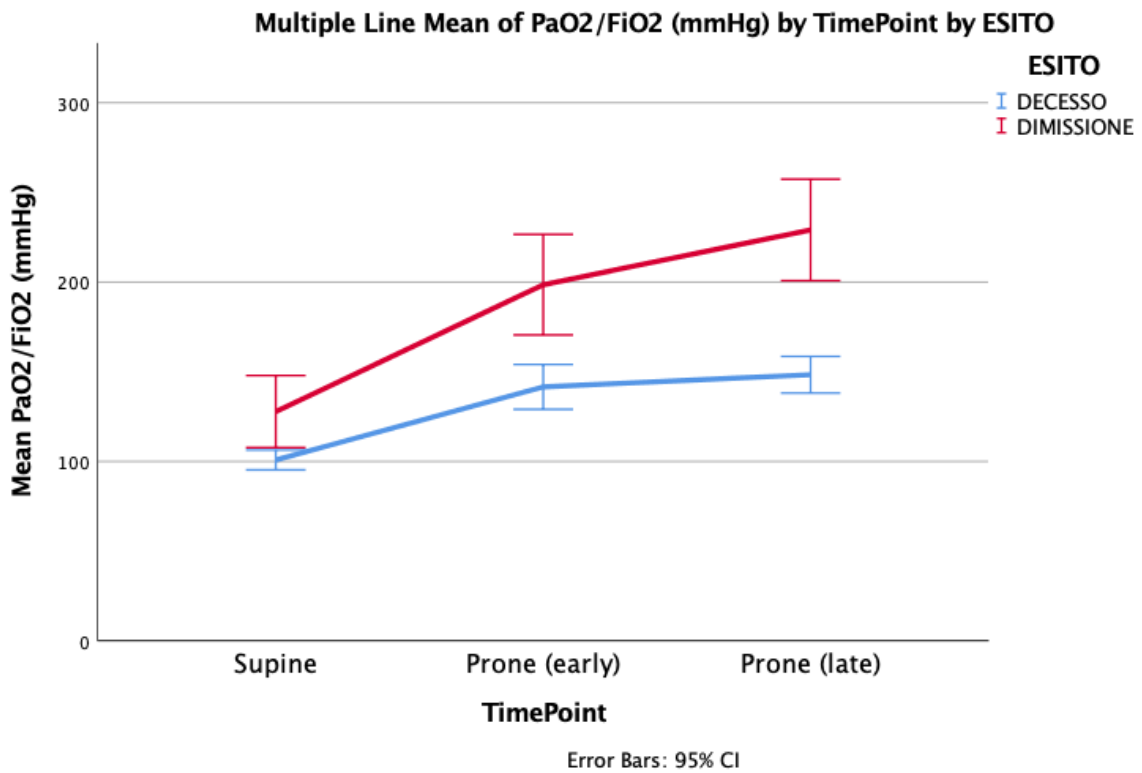


Figura 10 – Diagramma cartesiano che rappresenta il rapporto PaO₂ / FiO₂ medio prima e durante la pronazione.

Come si deduce dalla figura 11 il miglioramento sulla PaO₂/FiO₂ ottenuto con la pronazione, nei pazienti dimessi, non è poi mantenuto durante la risupinazione, dove i valori di PaO₂/FiO₂ ritornano uguali a quelli osservati prima del ciclo di prono-supinazione.

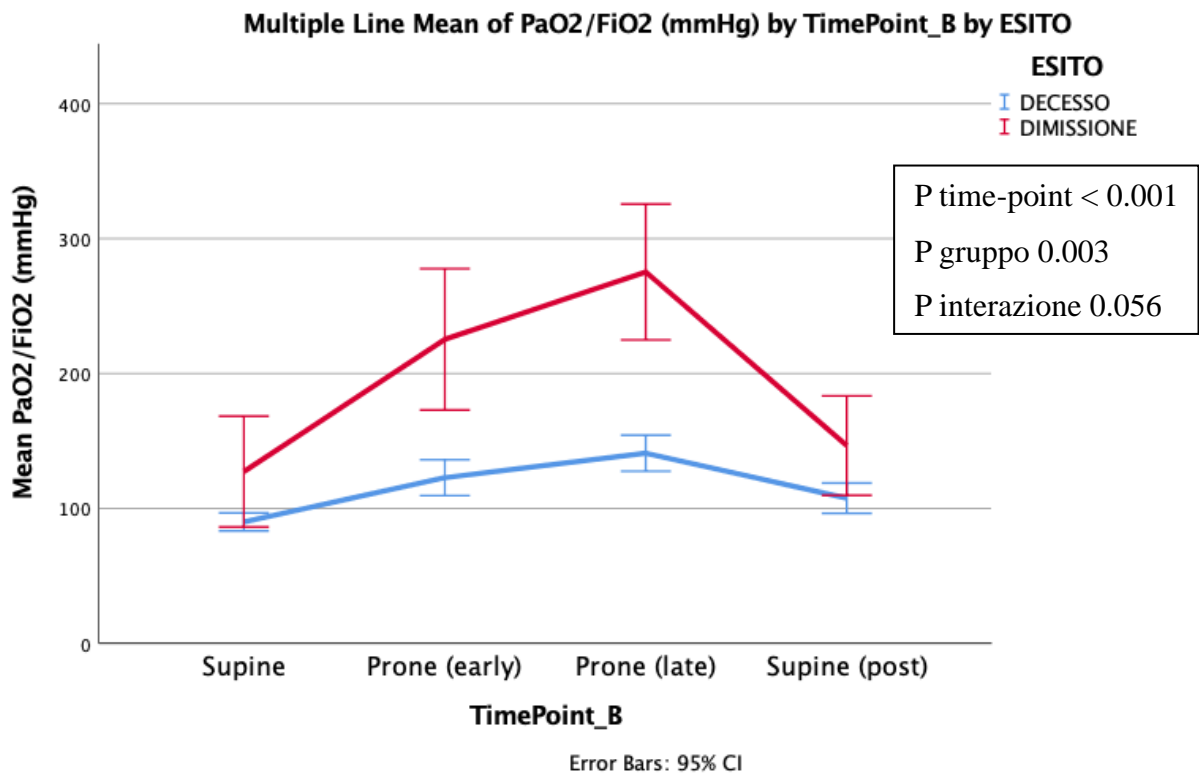


Figura 11 – Diagramma cartesiano che rappresenta il rapporto PaO₂ / FiO₂ medio prima, durante e dopo la pronazione.

I due grafici seguenti mostrano l'andamento della PaCO₂ durante il ciclo di prono-supinazione.

Dalla figura 12 si può constatare come in generale non vi siano modifiche significative della CO₂ durante il singolo ciclo: i pazienti deceduti inizialmente presentano un livello di PaCO₂ superiore rispetto ai dimessi, e durante la pronazione hanno un lieve rialzo dei valori di PaCO₂. Diversamente i pazienti in dimissione partono da livelli di PaCO₂ meno elevati e durante la pronazione non si registrano cambiamenti significativi.

Anche l'andamento complessivo dei primi tre cicli, mostrato in figura 13, conferma che i cambiamenti dei livelli di PaCO₂ conseguenti alla posizione prona sono poco rilevanti.

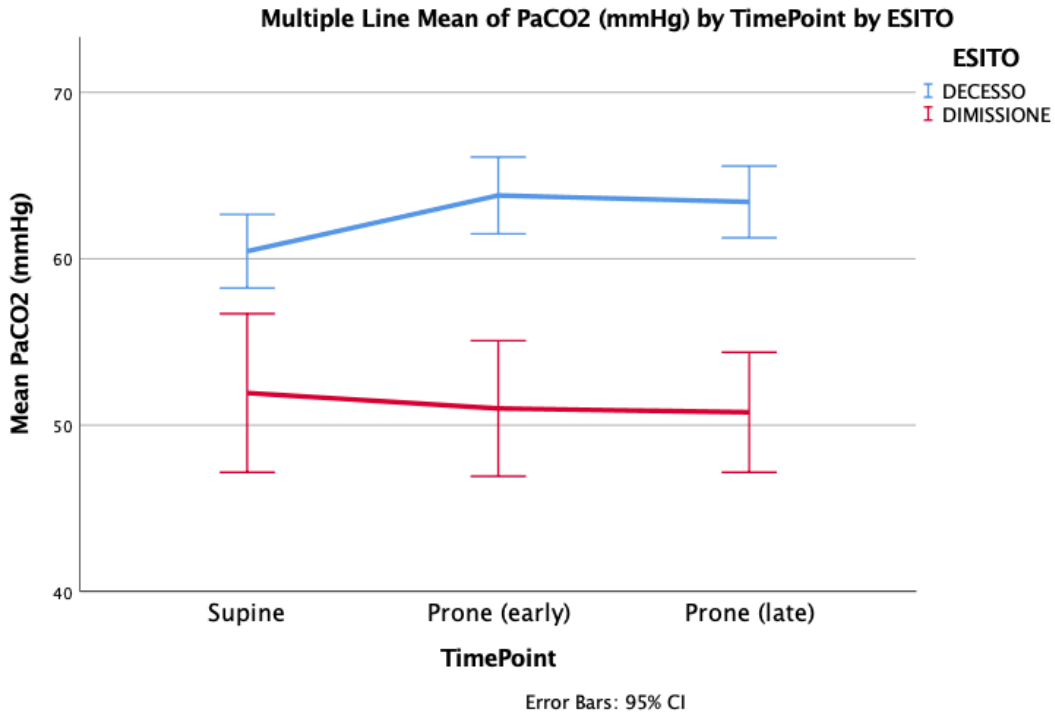


Figura 12 – Diagramma cartesiano che rappresenta il rapporto PaCO₂ medio prima e durante la pronazione.

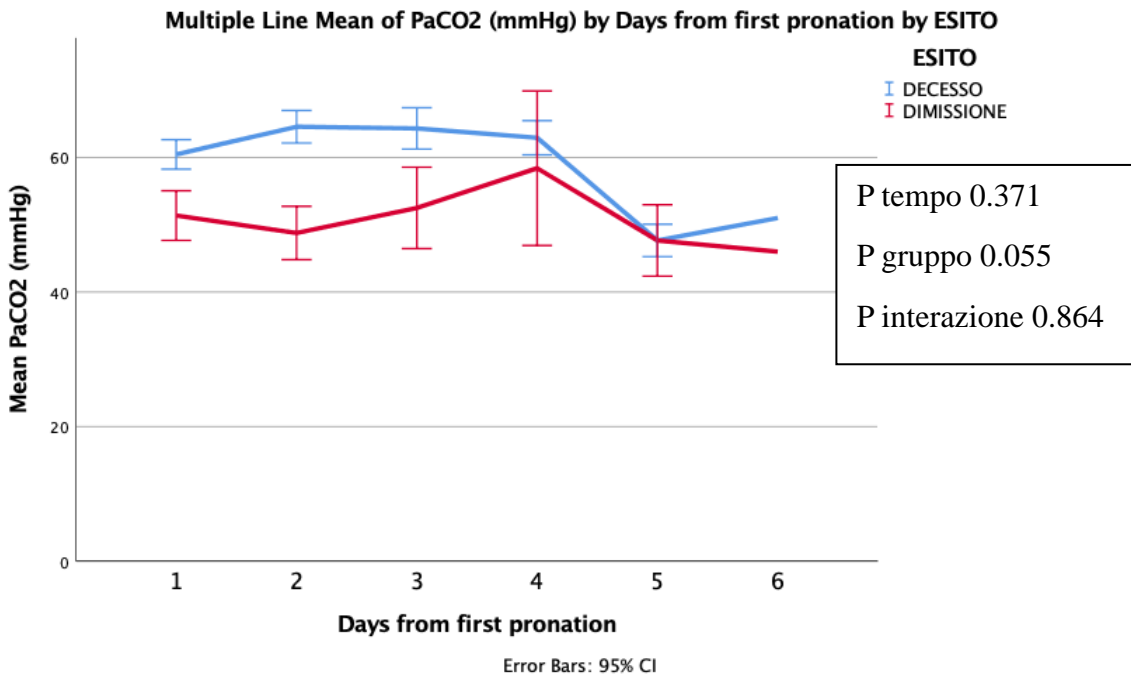


Figura 13 - Diagramma cartesiano che rappresenta il rapporto PaCO₂ medio durante tre cicli consecutivi di prono-supinazione.

I seguenti due grafici mostrano l'andamento della Compliance durante il ciclo di prono-supinazione. In entrambi possiamo osservare che sia nei pazienti deceduti che in quelli dimessi non vi è stato un miglioramento della compliance conseguente alla pronazione, anzi una lieve diminuzione. Invece la differenza relativa alla sopravvivenza è principalmente associata alla compliance di partenza. Quindi i pazienti che hanno iniziato il ciclo di prono-supinazione con una compliance maggiore, pur non ottenendo benefici dalla pronazione, hanno avuto un outcome migliore. Mentre i pazienti con compliance iniziale inferiore hanno avuto esiti sfavorevoli. Tali osservazioni emergono sia se consideriamo l'andamento del singolo ciclo di prono-supinazione (Figura 14), sia esaminando l'andamento complessivo dei 3 cicli (figura 15).

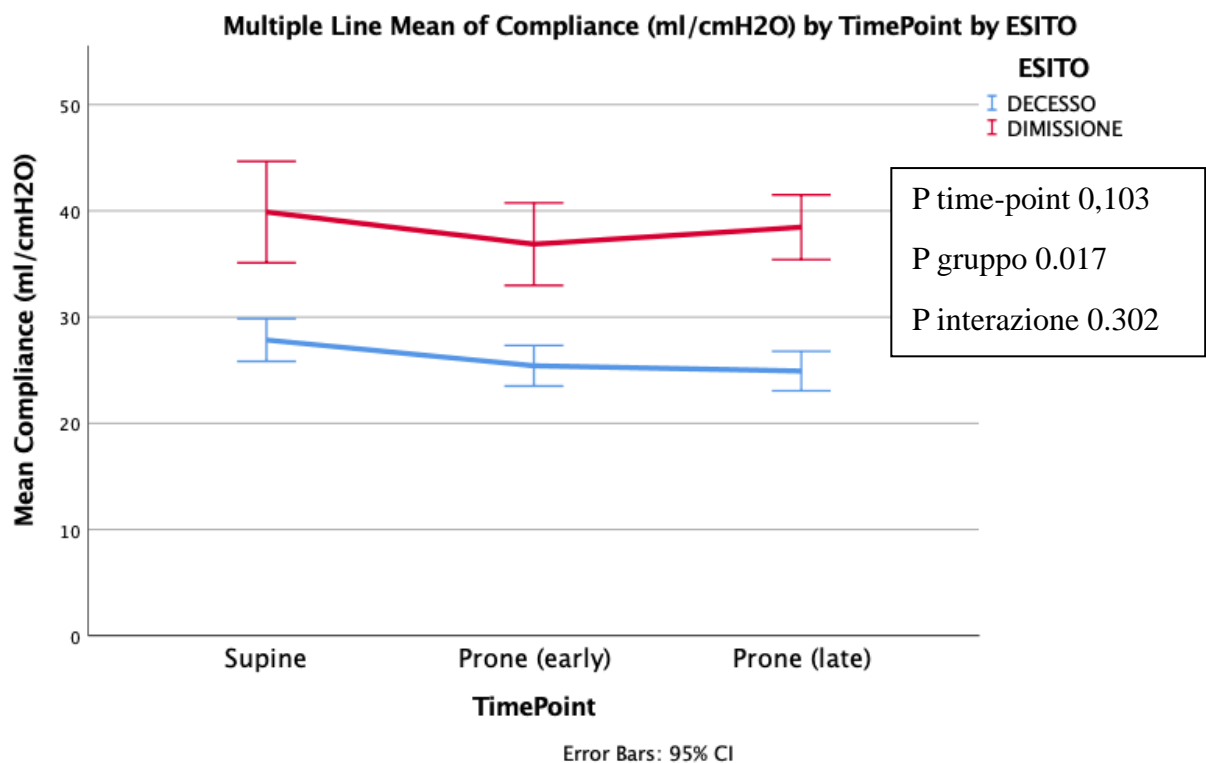


Figura 14 - Diagramma cartesiano che rappresenta la compliance media prima e durante la pronazione.

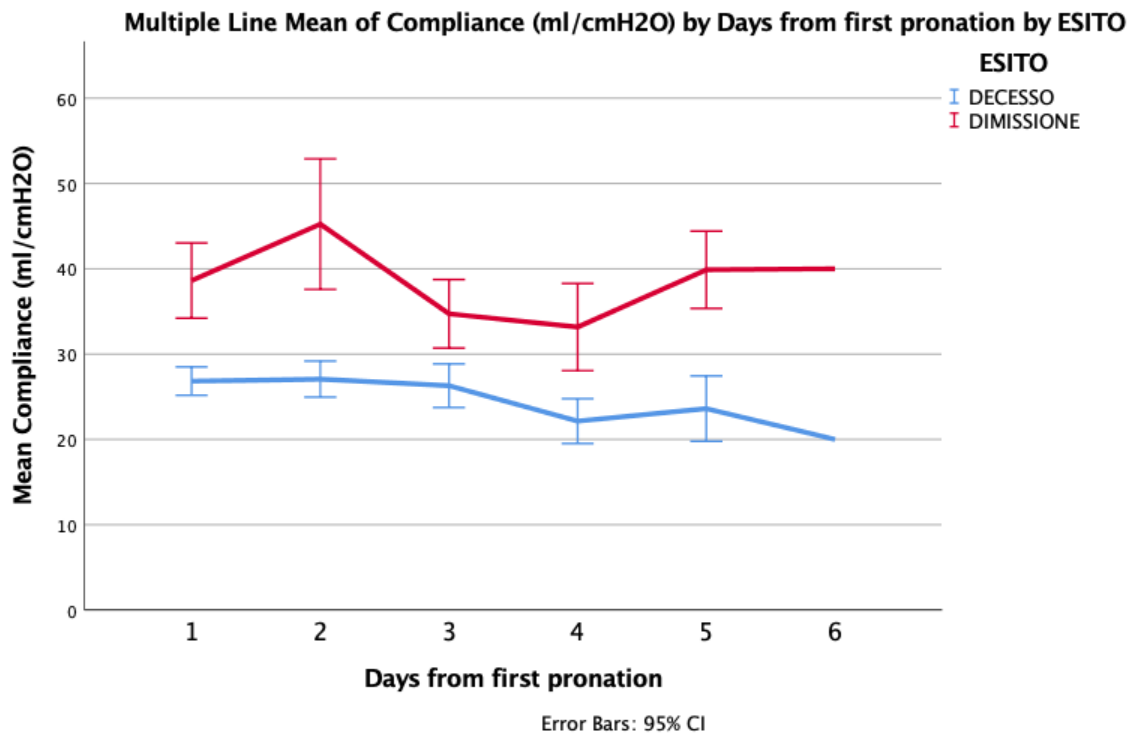


Figura 15 – Diagramma cartesiano che rappresenta la compliance media durante i tre cicli di prono-supinazione consecutivi.

Nella tabella successiva sono riportate le variazioni di diversi parametri (PaO_2/FiO_2 , $PaCO_2$, Compliance) nelle varie fasi del ciclo di prono-supinazione. In particolare ciascun valore rappresenta la differenza tra il livello di ciascun parametro misurato al termine di ogni fase del ciclo e il livello iniziale.

Dapprima abbiamo messo a confronto le seguenti differenze:

- tra il valore di PaO_2/FiO_2 misurato durante le prime ore di pronazione e la PaO_2/FiO_2 durante la supinazione precedente al ciclo;
- tra la PaO_2/FiO_2 misurato nelle ultime ore di pronazione e la PaO_2/FiO_2 durante la supinazione precedente il ciclo;
- tra la PaO_2/FiO_2 posteriore al ciclo di pronazione e quella precedente;

distinguendo tra la totalità dei pazienti, i pazienti deceduti e quelli dimessi.

Da questi valori si può osservare che tutti i pazienti hanno riscontrato un miglioramento del rapporto PaO_2 / FiO_2 durante la pronazione. In particolare i pazienti dimessi, sia nel primo tempo di pronazione che nel secondo, hanno avuto un guadagno di ossigenazione maggiore

rispetto ai pazienti deceduti. Inoltre la prosecuzione della pronazione ha apportato un ulteriore miglioramento del rapporto $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ in tutti i pazienti, soprattutto in quelli dimessi. Confrontando i valori di $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ tra la supinazione precedente e quella successiva alla pronazione si osserva una differenza minima (in negativo per i deceduti ed in positivo per i dimessi). Quindi il miglioramento dell'ossigenazione ottenuto con la pronazione non si mantiene con la ri-supinazione.

Analogamente abbiamo confrontato le variazioni:

- tra il valore di PaCO_2 misurato durante le prime ore di pronazione e la PaCO_2 durante la supinazione precedente al ciclo;
- tra la PaCO_2 misurato nelle ultime ore di pronazione e la PaCO_2 durante la supinazione precedente il ciclo;
- tra la PaCO_2 posteriore al ciclo di pronazione e quella precedente;

Da questi valori possiamo dedurre che durante la pronazione, sia nei pazienti deceduti che nei dimessi, si registra un lieve aumento della CO_2 . La quale al termine del ciclo di prono-supinazione torna all'incirca allo stesso livello misurato nella supinazione precedente.

Nell'ultima parte della tabella sono riportate le differenze:

- tra il valore di Compliance misurata durante le prime ore di pronazione e la Compliance durante la supinazione precedente al ciclo;
- tra la Compliance misurata nelle ultime ore di pronazione e la Compliance durante la supinazione precedente il ciclo;
- tra la Compliance posteriore al ciclo di pronazione e quella precedente;

Si può desumere che in generale non vi siano particolari modifiche della compliance, né in senso positivo né negativo: le piccole variazioni che si osservano sono in linea con la progressione della patologia (i deceduti hanno una lieve diminuzione ed i dimessi un lieve aumento).

		DECESSO	DIMISSIONE
	Mediana	Mediana	Mediana
$\Delta PaO_2/FiO_2$ Pronazione_Early e Supinazione_precedente	35 [IQR] da -6 a 86	35 [IQR] da -6 a 80	58 [IQR] da 8 a 200
$\Delta P/F$ Pronazione_Late e Supinazione_precedente	45 [IQR] da 1 a 97	45 [IQR] da 1 a 88	128 [IQR] da 13 a 242
$\Delta P/F$ Supinazione_ant e Supinazione_post	7 [IQR] da -25 a 35	-3 [IQR] da -25 a 35	16 [IQR] da -11 a 25
$\Delta PaCO_2$ Pronazione_Early e Supinazione_precedente	5 [IQR] da -6 a 14	7 [IQR] da -11 a 18	5 [IQR] da 3 a 12
$\Delta PaCO_2$ Pronazione_Late e Supinazione_precedente	6 [IQR] da 0 a 16	3 [IQR] da 0 a 14	17 [IQR] da 1 a 22
$\Delta PaCO_2$ Supinazione_ant e Supinazione_post	-2 [IQR] da -12 a 13	2 [IQR] da -15 a 14	-6 [IQR] da -8 a 5
Δ Compliance Pronazione_Early e Supinazione_precedente	-2 [IQR] da -4 a 0	-2 [IQR] da -8 a 0	-1 [IQR] da -3 a 2
Δ Compliance Pronazione_Late e Supinazione_precedente	-2 [IQR] da -7 a 0	-2 [IQR] da -7 a 0	-10 [IQR] da -17 a 1
Δ Compliance Supinazione_ant e Supinazione_post	-2 [IQR] da -6 a 4	-3 [IQR] da -8 a 1	4 [IQR] da -2 a 12

5.5 Limitazioni

Il nostro studio ha avuto diverse limitazioni. In primo luogo il campione esiguo di pazienti e la natura osservativa univoca dello studio ne limitano la generalizzazione.

Inoltre le nostre conclusioni sulla compliance polmonare si basano sul rilevamento della compliance totale del sistema respiratorio piuttosto che su misurazioni dirette della compliance polmonare.

6. Discussione

In questo studio su pazienti con ARDS SARS-CoV-2 ventilati in modo invasivo abbiamo identificato un evidente aumento delle misure di ossigenazione nei pazienti sottoposti a posizionamento prono. Tale miglioramento nello scambio di gas con il posizionamento prono non è stato però associato ad un cambiamento nella compliance statica del sistema respiratorio. Ciò è coerente con le osservazioni di studi precedenti che identificano l'ARDS associata a COVID-19 come entità distinta dalla ARDS "classica".

I pazienti con minore compliance statica avevano rapporti di $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basali inferiori. Abbiamo inoltre notato una lieve riduzione della compliance statica durante il posizionamento prono, sia nei pazienti deceduti, che partivano da valori minori, sia nei dimessi. Poiché sappiamo che la compliance respiratoria totale è la somma della compliance della parete toracica e di quella polmonare e che la compliance della parete toracica cade costantemente durante il posizionamento prono, l'assenza di un miglioramento della compliance totale deve significare che la compliance polmonare non si è modificata, cioè che non si è verificato nessun reclutamento polmonare. Ciò è probabilmente dovuto a polmoni altamente complianti e quindi poco reclutabili, caratteristici della ARDS atipica associata a COVID-19.

Per quanto riguarda l'ossigenazione abbiamo osservato un incremento mediano di 45 mmHg [IQR, 1-97] del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ durante la pronazione, ma quest'ultimo non si è poi mantenuto durante la risupinazione, dove i valori di $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sono ritornanti uguali a quelli rilevati prima del ciclo di prono-supinazione.

Considerando invece i cambiamenti di PaCO_2 abbiamo evidenziato un aumento mediano di 6 mmHg [IQR, 0-16] durante la pronazione ed un suo ritorno ai livelli di partenza durante la risupinazione.

Lo studio Grasselli et al. sostiene che la patologia intravascolare possa giocare un ruolo importante, aumentando lo spazio morto e causando ipossiemia nell'ARDS da COVID-19. Questa teoria potrebbe spiegare perché la compliance e la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nel paziente con ARDS da COVID-19 non sono correlate, al contrario di quanto avviene nell'ARDS classica. Inoltre potrebbe chiarire il lieve rialzo della PaCO_2 che abbiamo osservato: ciò sarebbe essere dovuto ad una maggiore ventilazione delle zone posteriori del polmone durante la pronazione, che tuttavia nell'ARDS da COVID-19 sono quelle più colpite dai fenomeni trombotici, causando

quindi un peggioramento della diffusione dell'anidride carbonica. Comunque tali ipotesi necessitano di essere confermate da studi più approfonditi e integrati con esami strumentali che analizzino il versante vascolare polmonare.

Il livello di evidenza rimane basso, in quanto gli studi attuali sull'argomento si basano su campioni di piccole dimensioni, sono osservazionali e soprattutto non hanno gruppi di confronto. Per tutti questi motivi le raccomandazioni attuali, nei pazienti affetti da ARDS associata a COVID-19 che richiedono ventilazione meccanica, sono a favore dei cicli di prono-supinazione. È necessario tuttavia tenere in considerazione che, come sostenuto da diversi studi e suggerito dai nostri risultati, l'ARDS da COVID-19 si discosta per diverse caratteristiche dall'ARDS classica. Ciò può comportare una diversa risposta alla posizione prona che merita di essere maggiormente indagata.

Bibliografia

1. Bates JHT, Smith BJ. Ventilator-induced lung injury and lung mechanics. *Ann Transl Med* [Internet]. ottobre 2018 [citato 5 marzo 2021];6(19). Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212358/>
2. Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, Matute-Bello G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Ann Am Thorac Soc*. giugno 2017;14(6):844–50.
3. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. :11.
4. Clarke J, Geoghegan P, McEvoy N, Boylan M, Ní Choileáin O, Mulligan M, et al. Prone positioning improves oxygenation and lung recruitment in patients with SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome; a single centre cohort study of 20 consecutive patients. *BMC Res Notes* [Internet]. 9 gennaio 2021 [citato 10 marzo 2021];14. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7796647/>
5. de Farias L de PG, Fonseca EKUN, Strabelli DG, Loureiro BMC, Neves YCS, Rodrigues TP, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2020 [citato 14 marzo 2021];75. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297525/>
6. Dembinski R, Mielck F. [ARDS - An Update - Part 1: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. febbraio 2018;53(2):102–11.
7. Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 9 giugno 2020;323(22):2336–8.
8. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 20 febbraio 2018;319(7):698–710.
9. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 6 ottobre 2020;24(1):597.
10. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 29 luglio 2020;1–12.
11. Gattinoni L, Busana M, Camporota L, Marini JJ, Chiumello D. COVID-19 and ARDS: the baby lung size matters. *Intensive Care Med*. gennaio 2021;47(1):133–4.
12. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19

- pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 14 aprile 2020;1–4.
13. Gattinoni L, Meissner K, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Med.* 25 maggio 2020;1–3.
 14. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of «baby lung». *Intensive Care Med.* giugno 2005;31(6):776–84.
 15. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 dicembre 2013;188(11):1286–93.
 16. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* dicembre 2020;8(12):1201–8.
 17. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* dicembre 2020;46(12):2385–96.
 18. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 6 giugno 2013;368(23):2159–68.
 19. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 4 maggio 2020;1–10.
 20. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* febbraio 2019;40(1):31–9.
 21. Ibarra G, Rivera A, Fernandez-Ibarburu B, Lorca-García C, Garcia-Ruano A. Prone position pressure sores in the COVID-19 pandemic: The Madrid experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 26 dicembre 2020;
 22. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 23 dicembre 2020;26(1).
 23. Koeckerling D, Barker J, Mudalige NL, Oyefeso O, Pan D, Pareek M, et al. Awake prone positioning in COVID-19. *Thorax.* 1 ottobre 2020;75(10):833–4.
 24. Nanchal RS, Truwit JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome. *F1000Res.* 2018;7.
 25. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia J-A, Sklar MC, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 maggio 2020;201(10):1294–7.
 26. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome.

- Eur Respir J. ottobre 2002;20(4):1017–28.
27. Qadri SK, Ng P, Toh TSW, Loh SW, Tan HL, Lin CB, et al. Critically Ill Patients with COVID-19: A Narrative Review on Prone Position. *Pulm Ther.* 21 ottobre 2020;1–14.
 28. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 20 giugno 2012;307(23):2526–33.
 29. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carcò F, Landoni G, et al. Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA.* 9 giugno 2020;323(22):2338–40.
 30. Umbrello M, Formenti P, Bolgiagli L, Chiumello D. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 29 dicembre 2016 [citato 4 marzo 2021];18(1). Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297699/>
 31. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 25 agosto 2020;324(8):782.