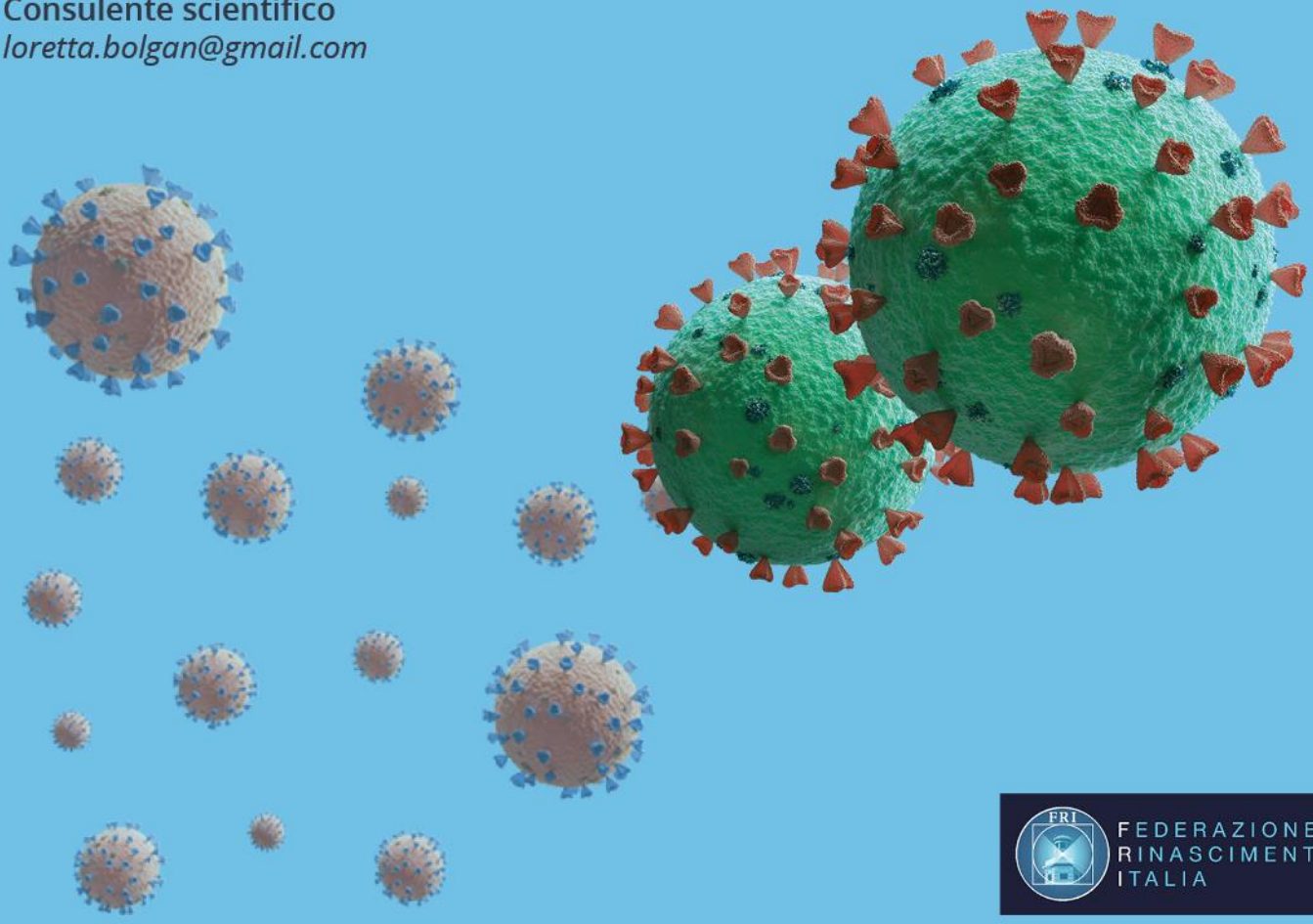
CAPITOLO 2 - DANNO MULTIORGANO

COVID 19 - COMPLICAZIONI RESPIRATORIE PARTE PRIMA - *presentazione clinica*

DR.SSA LORETTA BOLGAN

Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
Dottorato in Scienze Farmaceutiche
Consulente scientifico
loretta.bolgan@gmail.com



FEDERAZIONE RINASCIMENTO ITALIA

rinascimentoitalia.it

COVID-19

CAPITOLO 2 - DANNO MULTIORGANO

COMPLICAZIONI RESPIRATORIE PARTE PRIMA - presentazione clinica

SOMMARIO

INTRODUZIONE 3
RUOLO DELLA TC TORACICA NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI SOSPETTI 11
PRESENTAZIONE DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA NELLA POLMONITE DA COVID-19 13
Presentazione del polmone 13
Tipica presentazione della tomografia computerizzata (CT) 13
Presentazione della CT atipica 14
Evoluzione dei risultati della CT 15
Segni di gravità 15
Complicazioni 16
Tromboembolia polmonare in COVID-19: tromboembolia venosa o trombosi arteriosa? 19
Specificità nei bambini, nelle donne in gravidanza e differenza di genere 19
Intelligenza artificiale (AI) nell'imaging di COVID-19 20

APPROFONDIMENTO 21
Trattamento della sindrome da distress respiratorio mediante ventilazione assistita 21
Procedure operative 21
Le caratteristiche della ventilazione meccanica 23
Ventilazione meccanica e monitoraggio in Terapia Intensiva 26
I rischi della Ventilazione Meccanica 27
La polmonite associata alla ventilazione meccanica 28
Assistenza infermieristica nella prevenzione delle VAP 29
Ventilazione non invasiva, quando utilizzarla 31
Danni causati dalla ventilazione meccanica invasiva 33
Barotrauma/volutrauma 40
Atelectrauma 40
La potenza meccanica e l'ergotrauma 41
Disfunzione diaframmatica indotta dal ventilatore (VIDD) 45
La ventilazione polmonare protettiva 45
L'unità respiratoria 46
Danni causati dalla ventilazione non invasiva 48

LINEE GUIDA PER LA GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE COVID-19 48
Polmonite COVID-19 tipo L 50
Polmonite COVID-19 tipo H 52
Trattamento respiratorio 53
Importanza dello stress cardiovascolare 54
Protezione del personale 55
Raccomandazioni per la gestione dell'ARDS nei pazienti COVID-19 55
RISULTATI EPIDEMIOLOGICI SUGLI ESITI DEI PAZIENTI IN ICU 60

INTRODUZIONE

In dicembre 2019, a Wuhan, in Cina, è stata annunciata un'epidemia di polmonite virale causata da un nuovo coronavirus (dal nome SARS-CoV-2: sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2).
Nel giro di pochi mesi, questa malattia - ora nota come malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) - si è diffusa in tutto il mondo, causando un'emergenza sanitaria globale.

La presentazione clinica di COVID-19 varia da un'infezione asintomatica ad una grave insufficienza respiratoria, con febbre, affaticamento e tosse che si verificano nella maggior parte dei casi [1].
Tuttavia, la patofisiologia dell'infezione da SARS-CoV-2 è complessa e ora è noto che comporta l'attivazione dei sistemi immunitario ed ematologico con l'insorgenza della sindrome da tempesta di citochine e le sue complicanze. [2]

Inoltre, è ben consolidato che lo spettro clinico del COVID-19 non si limita alla polmonite locale, ma piuttosto rappresenta una malattia multisistemica che coinvolge diversi organi, con manifestazioni polmonari, vascolari, cardiache, neurologiche, renali, epatiche e gastrointestinali [3].

---

[1] Huang C, Wang Y, Li X, et al.
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30].
Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/

Oberfeld B, Achanta A, Carpenter K, et al.
SnapShot: COVID-19.
Cell. 2020;181(4):954-954.e1. doi:10.1016/j.cell.2020.04.013
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190493/pdf/main.pdf

[2] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.
COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.
Lancet. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/

Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C.
Cytokine storm induced by SARS-CoV-2
Clin Chim Acta. 2020;509:280-287. doi:10.1016/j.cca.2020.06.017
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283076/

García LF.
Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19.
Front Immunol. 2020;11:1441. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fimmu.2020.01441
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308593/

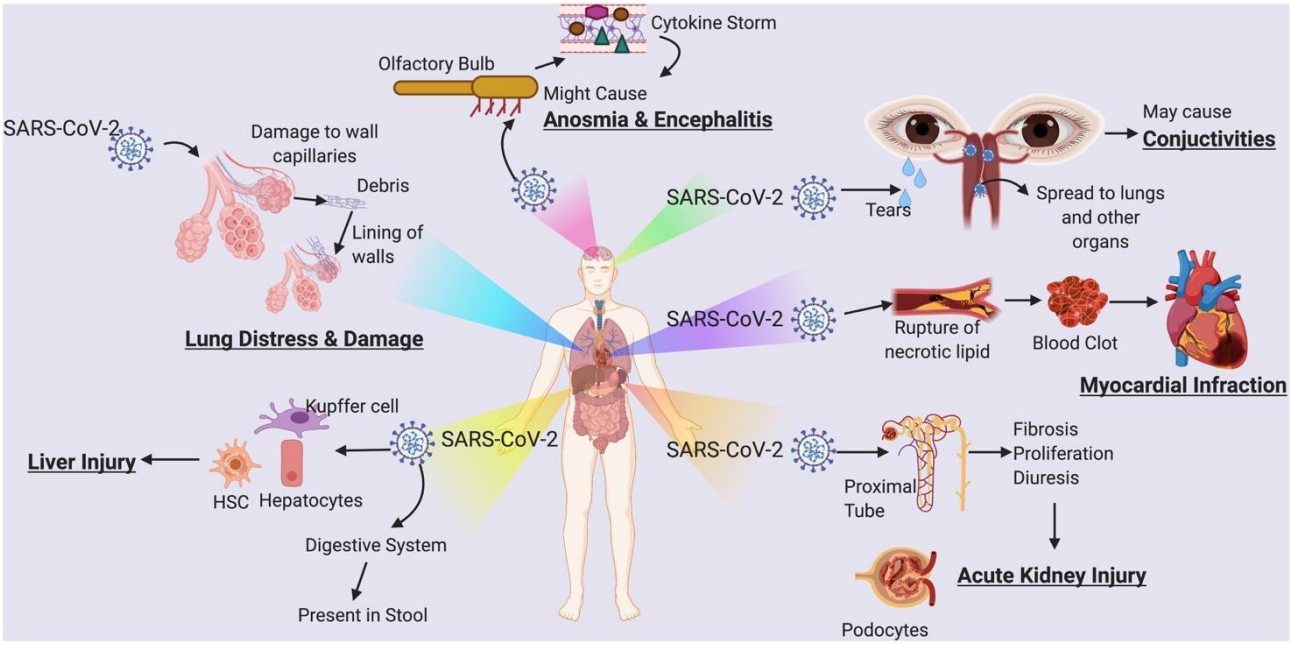
[3] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H.
Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.
J Pathol. 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167720/

David A. Jamison Jr.
Assessment of the pathophysiological properties of COVID-19 as a multi-organ disease
https://docs.google.com/document/d/11JPJI8ae01tcnmRl1DgMAxgKbUbetHLyN5oIXSrlS-4/edit

Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, et al.
Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory?
Sci Total Environ. 2020;729:139021. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.139021
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184970/

Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q.
Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures.
J Med Virol. 2020;92(6):568-576. doi:10.1002/jmv.25748
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228347/

How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes
Meredith Wadman, Jennifer Couzin-Frankel, Jocelyn Kaiser, Catherine Matacic Apr. 17, 2020
10.1126/science.abc3208
https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes



Tratta da https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720325389

Effetto dell'infezione da SARS-CoV-2 sugli organi in diverse parti del corpo. (In senso orario) Il virus entra attraverso il bulbo olfattivo causando una risposta infiammatoria che porta a una tempesta di citochine. Ciò può causare anosmia ed encefalite. In seguito all'ingresso negli occhi, il virus può diffondersi attraverso le lacrime e mediare la diffusione attraverso il sistema nasolacrimale ad altri organi del corpo e può causare congiuntivite negli occhi. L'ingresso del virus nel cuore attraverso il sangue, può causare la formazione di un lipide necrotico. Quando i lipidi si rompono, possono causare coaguli di sangue che portano all'infarto del miocardio. Nel rene, il virus entra nei tubuli e nei podociti prossimali attraverso i recettori ACE2. Dopo l'ingresso, provoca la deposizione di matrice extracellulare causando fibrosi, diuresi e proliferazione di cellule renali che portano a lesioni renali acute. Nel fegato, il virus attiva le cellule di Kupffer mediando una risposta infiammatoria. Ciò provoca l'attivazione delle cellule epatiche stellate (HSC) e degli epatociti con conseguenti lesioni da piroptosi e fibrosi. Nei polmoni, il virus provoca danni alle pareti delle cellule alveolari, con conseguente formazione di detriti. I detriti accumulati nelle pareti delle cellule alveolari causano ispessimento e provocano distress polmonare e danni. Ciò causa mancanza di respiro, il sintomo comunemente manifestato in COVID-19

APPROFONDIMENTO

Covid-19 e risposta immune Tra debolezze in difesa ed errori in attacco

STEFANO VOLPI, SAMUELE NAVIGLIO , ALBERTO TOMMASINI

Conoscere la fisiopatologia del Covid-19 per pensare a un migliore approccio terapeutico, focalizzato alle diverse fasi dell'infezione con particolare attenzione alle fasi precoci.

http://www.fimp-pc.it/wp-content/uploads/2020/04/covid19MB.pdf

http://farid.jalali.one/covid19emailpdf.pdf

Harb JG, Noureldine HA, Chedid G, et al.
SARS, MERS, COVID-19: Clinical Manifestations and Organ-System Complications: A Mini Review
Pathog Dis. 2020;ftaa033. doi:10.1093/femspd/ftaa033
https://academic.oup.com/femspd/article/doi/10.1093/femspd/ftaa033/5868247

Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A.
COVID-19 and Multiorgan Response.
Curr Probl Cardiol. 2020;45(8):100618. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187881/

Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al.
The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections
[published online ahead of print, 2020 Jul 21]. J Neuroimmune Pharmacol. 2020;1-28. doi:10.1007/s11481-020-09944-5
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373339/

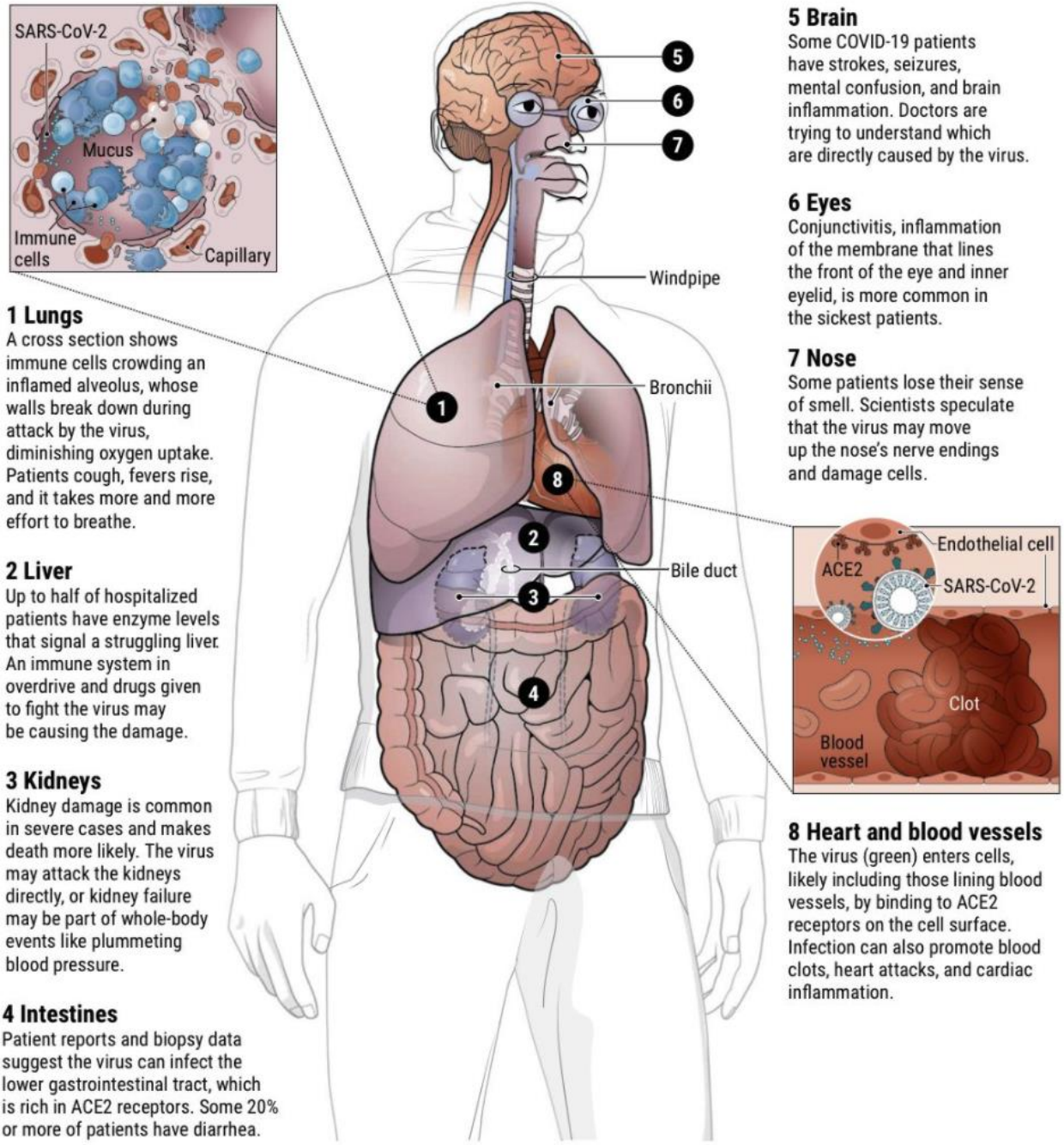
Recentemente alcuni autori [4] hanno discusso sul fatto che l'attuale definizione di SARS-CoV-2 (sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2) non è del tutto corretta, in quanto il virus non causa solo un'infezione respiratoria.

Inoltre è stato suggerito di rinominare anche il COVID-19 in "MicroCLOTS" (sindrome trombo-infiammatoria ostruttiva dei vasi polmonari da COVID-19 - **MICRO**vascular **C**ovid-19 **L**ung vessels obstructive **T**hromboinflammatory **S**yndrome) [5], ma anche questa definizione risulta limitante perché il COVID-19 non è solo - o principalmente - una malattia vascolare, e quindi è stata proposta una nuova nomenclatura che tiene conto delle evidenze cliniche, in cui è incluso il concetto di danno multiorgano: "**disfunzione multiorgano da SARS-CoV-2**" (**MODS-CoV-2**).

[4] Robba C, Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM.
Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2.
Expert Rev Respir Med. 2020;1-4. doi:10.1080/17476348.2020.1778470
https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2020.1778470

[5] Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al.
Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. Crit Care Resusc. 2020;
https://ccr.cicm.org.au/config/cicm-ccr/media/pdf/june-covid-19/ccr_landoni120_june_v6.pdf

Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM.
COVID-19: unravelling the clinical progression of nature's virtually perfect biological weapon.
Ann Transl Med. 2020;8(11):693. doi:10.21037/atm-20-3989
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327324/



1 Lungs
A cross section shows immune cells crowding an inflamed alveolus, whose walls break down during attack by the virus, diminishing oxygen uptake. Patients cough, fevers rise, and it takes more and more effort to breathe.

2 Liver
Up to half of hospitalized patients have enzyme levels that signal a struggling liver. An immune system in overdrive and drugs given to fight the virus may be causing the damage.

3 Kidneys
Kidney damage is common in severe cases and makes death more likely. The virus may attack the kidneys directly, or kidney failure may be part of whole-body events like plummeting blood pressure.

4 Intestines
Patient reports and biopsy data suggest the virus can infect the lower gastrointestinal tract, which is rich in ACE2 receptors. Some 20% or more of patients have diarrhea.

5 Brain
Some COVID-19 patients have strokes, seizures, mental confusion, and brain inflammation. Doctors are trying to understand which are directly caused by the virus.

6 Eyes
Conjunctivitis, inflammation of the membrane that lines the front of the eye and inner eyelid, is more common in the sickest patients.

7 Nose
Some patients lose their sense of smell. Scientists speculate that the virus may move up the nose's nerve endings and damage cells.

8 Heart and blood vessels
The virus (green) enters cells, likely including those lining blood vessels, by binding to ACE2 receptors on the cell surface. Infection can also promote blood clots, heart attacks, and cardiac inflammation.

Tratta https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes
FIGURA INTERATTIVA

COMPLICAZIONI RESPIRATORIE

I pazienti critici da COVID-19 sviluppano frequentemente una forma di ARDS [6] (sindrome da distress respiratorio acuto), in cui la maggior parte del danno sembra essere causato dalla sindrome da rilascio di citochine come IL-1β, IL-18, TNF-α, IL-6, IL-8 e IL-10.

Le conseguenze di questa infiammazione catastrofica includono la desquamazione delle cellule epiteliali polmonari, la fibrosi e alterazioni nel processo di coagulazione. [7]

Esiste una meccanica polmonare relativamente ben conservata nonostante la gravità dell'ipossiemia, caratterizzata da un'elevata compliance respiratoria e frazione di shunt, e un crescente riconoscimento delle caratteristiche sistemiche di uno stato ipercoagulabile in questa malattia. *
Pertanto, la patologia e la fisiopatologia della COVID-19 potrebbero differire da quella della tipica sindrome da distress respiratorio acuto [8]

Purtroppo, il COVID-19 ha il potenziale per causare grave fibrosi polmonare e perdita permanente della funzione polmonare a vari livelli.[9]

[6] https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/medicina-di-terapia-intensiva/insufficienza-respiratoria-e-ventilazione-meccanica/insufficienza-respiratoria-acuta-ipossiemica-insufficienza-respiratoria-acuta-ipossiemica,-sindrome-da-distress-respiratorio-acuto

[7] Assessment of the pathophysiological properties of COVID-19 as a multi-organ disease
David A. Jamison Jr.
https://docs.google.com/document/d/11JPJI8ae01tcnmRl1DgMAxgKbUbetHLyN5olXSrlS-4/edit

[8] Magro C1, Mulvey JJ2, Berlin D3, Nuovo G4, Salvatore S1, Harp J5, Baxter-Stoltzfus A1, Laurence J6.
Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases.
Transl Res. 2020 Apr 15. pii: S1931-5244(20)30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158248/

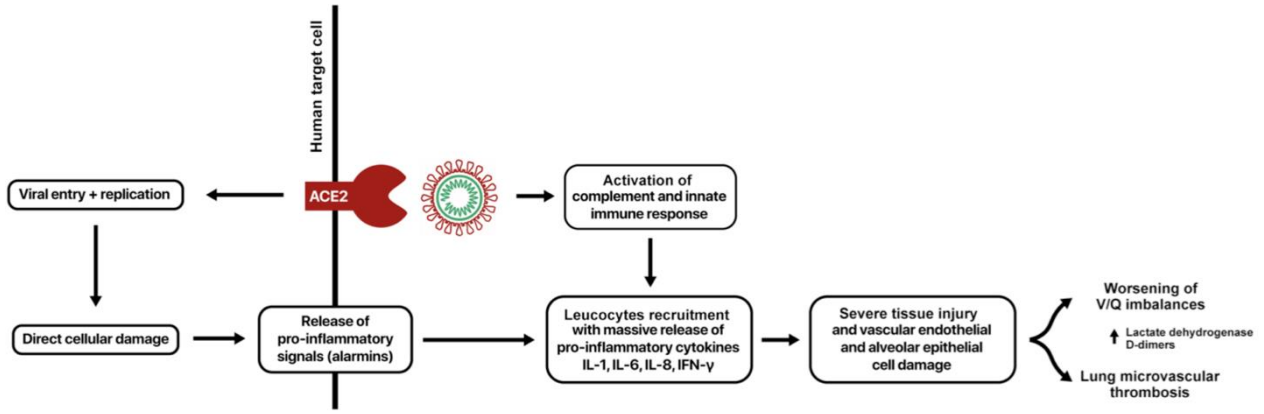
Yin S, Huang M, Li D, Tang N.
Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2
[published online ahead of print, 2020 Apr 3]. J Thromb Thrombolysis. 2020;1-4. doi:10.1007/s11239-020-02105-8
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7124128/

[9] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.
Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome
[published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Feb 25]. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/

Luo W, Yu H, Gou J, et al.
Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19).
February 2020. https://www.preprints.org/manuscript/202002.0407/v1. Accessed April 16, 2020.

Naeije R, Brimioulle S.
Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure.
Crit Care. 2001;5(2):67-71. doi:10.1186/cc989
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC137269/

Mo X, Jian W, Su Z, et al.
Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge.
Eur Respir J. 2020;55(6):2001217. Published 2020 Jun 18. doi:10.1183/13993003.01217-2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236826/



Tratta da https://ccr.cicm.org.au/config/cicm-ccr/media/pdf/june-covid-19/ccr_landoni120_june_v6.pdf
ipotesi di funzionamento della sindrome da distress respiratorio acuto atipico [MicroCLOTS (sindrome trombo-infiammatoria ostruttiva dei vasi polmonari COVID-19)]
ACE2 = enzima di conversione dell'angiotensina 2; IFN = interferone; IL = interleuchina; V / Q = ventilazione / perfusione.

*** DEFINIZIONI E APPROFONDIMENTO:**

BIOLOGIA DEI POLMONI E DELLE VIE AEREE

SISTEMA RESPIRATORIO

FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

COMPLIANCE NEL PAZIENTE COVID-19

All'interno di questa massiva risposta immunitaria dell'ospite, i linfociti, i macrofagi residenti, i monociti e i neutrofili esercitano le loro potenti funzioni pro-infiammatorie, causando un massiccio danno alle cellule epiteliali e alveolari. [10]

Le implicazioni funzionali di questa peculiare patogenesi dell'ARDS includono un progressivo peggioramento degli squilibri di ventilazione / perfusione e una perdita dei riflessi di vasocostrizione ipossici, con una marcata componente di trombosi polmonare microvascolare, come suggerito dagli aumenti di lattato deidrogenasi e D-dimero [11], [12]

[10] Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD.
Clinical promise of next-generation complement therapeutics.
Nat Rev Drug Discov. 2019;18(9):707-729. doi:10.1038/s41573-019-0031-6
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340853/

Thompson BT, Chambers RC, Liu KD.
Acute Respiratory Distress Syndrome.
N Engl J Med. 2017;377(6):562-572. doi:10.1056/NEJMra1608077

[11] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D.
COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome.
Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(10):1299-1300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233352/

Tan CW, Low JGH, Wong WH, Chua YY, Goh SL, Ng HJ.
Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability.
Am J Hematol. 2020;95(7):E156-E158. doi:10.1002/ajh.25822
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262023/

[12] Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al.
Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis
[published online ahead of print, 2020 Apr 15]. Crit Care Resusc. 2020;
https://ccr.cicm.org.au/config/cicm-ccr/media/pdf/june-covid-19/ccr_landoni120_june_v6.pdf

In uno studio recente [13] sono stati analizzati istologicamente campioni di tessuto polmonare da 38 pazienti consecutivi deceduti a causa del COVID-19 tra il 29 febbraio e il 24 marzo 2020, in due centri di riferimento per la gestione dell'epidemia COVID-19 nel nord Italia: l'ospedale Luigi Sacco di Milano (20 autopsie) e l'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo (18 autopsie).

Tutti i pazienti hanno avuto un'infezione da SARS-CoV-2 confermata dall'analisi mediante RT-PCR dei campioni da tampone oro-faringeo prelevati al momento del ricovero in ospedale e tutti sono stati sottoposti a test molecolari per virus e batteri respiratori comuni da parte dei laboratori di microbiologia nei rispettivi ospedali, con risultati negativi.

Tutti i casi hanno mostrato caratteristiche delle fasi essudative e proliferative del danno alveolare diffuso, che includeva congestione capillare (in tutti i casi), necrosi degli pneumociti (in tutti i casi), membrane ialine (in 33 casi), edema interstiziale e intra-alveolare (in 37 casi), iperplasia pneumocitaria di tipo 2 (in tutti i casi), metaplasia squamosa con atipia (in 21 casi) e trombi fibrino-piastrinici (in 33 casi).

L'infiltrato infiammatorio, osservato in tutti i casi, era in gran parte composto da macrofagi nel lume alveolare (in 24 casi) e linfociti nell'interstizio (in 31 casi).
L'immunoistochimica con anticorpi anti-CD61 ha identificato un aumento del numero di megacariociti nei capillari polmonari in 33 (87%) casi.

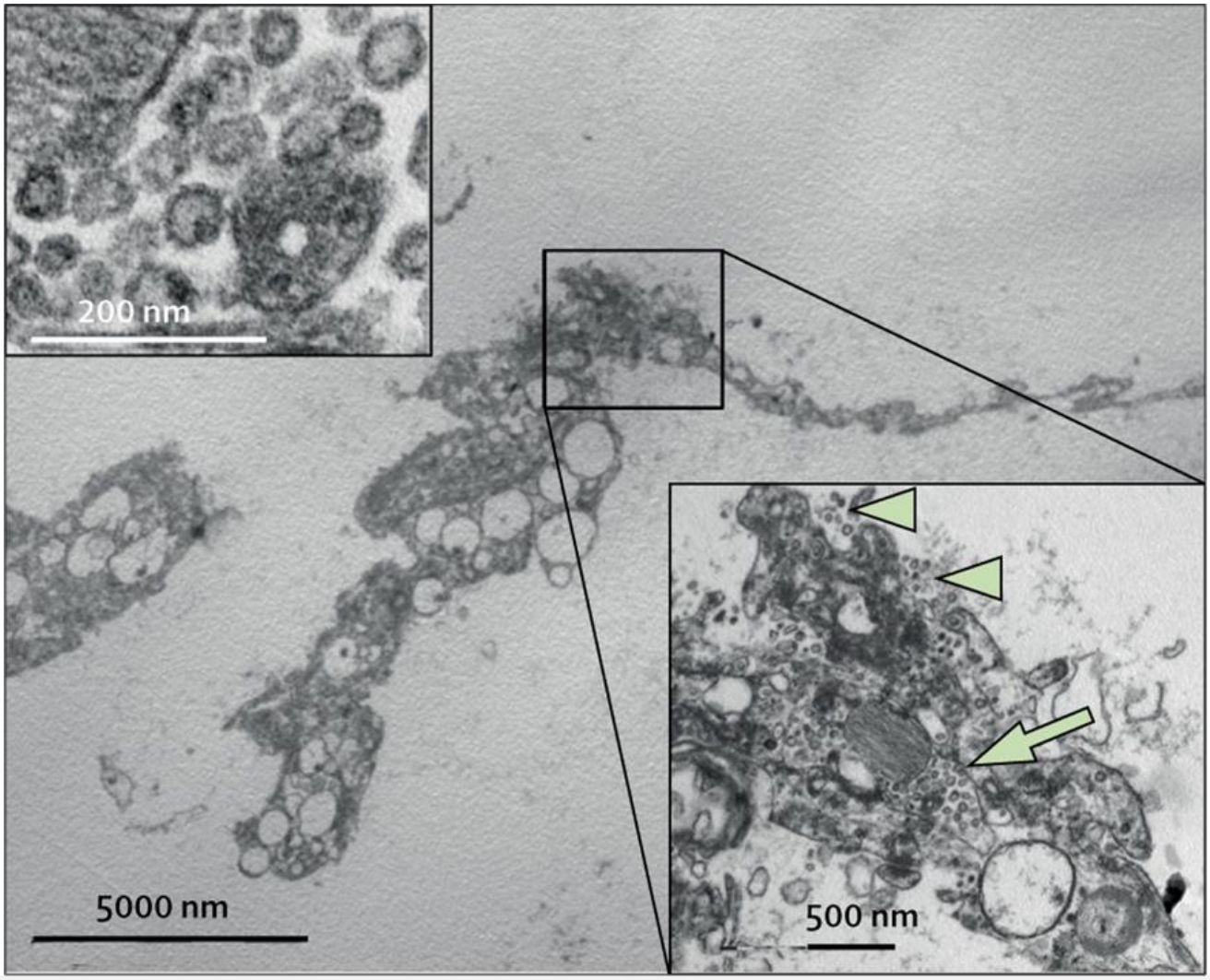
La microscopia elettronica ha rivelato che le particelle virali erano localizzate prevalentemente negli pneumociti.

Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E.
Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?
Eur Heart J. 2020;41(19):1858. doi:10.1093/eurheartj/ehaa254
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184406/

Mariano RZ, Ramos MC, Reis F.
COVID-19 and pulmonary embolism: Do not forget the association!
Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53:e20200234. Published 2020 Jun 8. doi:10.1590/0037-8682-0234-2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294956/

Flor N, Tonolini M.
From ground-glass opacities to pulmonary emboli. A snapshot of the evolving role of a radiology unit facing the COVID-19 outbreak.
Clin Radiol. 2020;75(7):556-557. doi:10.1016/j.crad.2020.04.009
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205649/

[13] Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al.
Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study
[published online ahead of print, 2020 Jun 8]. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30434-5. doi:10.1016/S1473-3099(20)30434-5
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279758/



Tratta da https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30434-5/fulltext
L'esame ultrastrutturale ha rivelato particelle indicative di infezione virale in nove (90%) dei dieci casi analizzati. Le particelle avevano un diametro medio di circa 82 nm e protuberanze di circa 13 nm di lunghezza. Le particelle, che si presume fossero virioni, erano localizzate principalmente lungo le membrane del plasmalemma e all'interno dei vacuoli citoplasmatici, come descritto per altri coronavirus. [14] Le cellule infette erano pneumociti di tipo 1 e di tipo 2; tuttavia, in due casi, sono state osservate particelle nei macrofagi alveolari, anche se scarsamente. Non sono state osservate particelle simili ai virus nelle cellule multinucleate. Le analisi ultrastrutturali dei capillari alveolari hanno frequentemente mostrato spine piastriniche e fibriniche all'interno del lume, ma non sono state rilevate particelle simili ai virioni nelle cellule endoteliali.

Gli studi in microscopia elettronica sono stati contestati recentemente da diversi medici tra cui il dott. A. Klaufman e il dott. Fabio Franchi, i quali hanno messo in discussione l'esistenza di particelle del virus sulla base della similarità con gli esosomi prodotti dalle cellule in seguito al processo infiammatorio, contenenti tossine di scarto. [15]
Sull'implicazione degli esosomi nell'immunopatologia da COVID-19 e sulla similarità tra virus ed esosomi si discuterà in seguito.

[14] Stertz S, Reichelt M, Spiegel M, et al. T
The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus.
Virology. 2007;361(2):304-315. doi:10.1016/j.virol.2006.11.027
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103305/

[15] What I think COVID-19 Really Is
Andrew Kaufman, M.D.
https://drive.google.com/file/d/1SXe2VcQDYgfyKAdtDaB8jYFdT0emD5pD/view?fbclid=IwAR1uH3EyRML4GZVHGvlqWPjfrNryzWdM_HSc8CwO1cWReOo81FCPIg4J5Fs

Pandemia da COVID-19? I test
di Fabio Franchi (Versione 1, 3 aprile 2020,)
http://www.sspp.it/wp-content/uploads/2020/04/COVID-colpevole-senza-regolare-processo-ff_.pdf

RUOLO DELLA TC TORACICA NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI SOSPETTI [16]

La tomografia computerizzata svolge un ruolo chiave nella gestione della polmonite da COVID-19, in particolare per la valutazione precoce, consentendo un rapido triage di pazienti dispneici, e anche in caso di peggioramento clinico per rilevare complicanze, in particolare tromboembolitiche.

L'estensione delle lesioni rilevate alla TC polmonare è correlata alla gravità clinica e deve essere valutata in modo semiquantitativo dal radiologo.

In un prossimo futuro, le tecniche di intelligenza artificiale dovrebbero consentire di automatizzare la diagnosi positiva e la valutazione quantitativa delle lesioni e forse consentire l'estrazione di biomarcatori per prevedere l'esito dei pazienti COVID-19.

APPROFONDIMENTO

Le Immagini a "Vetro Smerigliato" e il "Polmone ad Alveare" nella TAC, Spiegati dallo Pneumologo

COVID-19: cosa il medico radiologo deve sapere.

Radiologia toracica per principianti

Secondo il documento di consulenza ESR/ESTI e le raccomandazioni della Società francese di imaging toracico, la TC toracica non modificata è attualmente indicata per i pazienti che presentano dispnea, polipnea o desaturazione al fine di rimandarli ai reparti "COVID" o "non COVID", in attesa dei risultati dell'RT-PCR [9].

La sensibilità della TC toracica per la diagnosi di COVID-19 è superiore al 90%, con risultati falsi negativi principalmente nei pazienti che sono sintomatici da meno di 3 giorni [5], [10].
La specificità della TC è più variabile. Le serie dalla Cina e dall'Italia hanno riportato valori di specificità tra il 25% e il 56% [5], [11].
Una meta-analisi, con inclusi studi prevalentemente asiatici, ha riportato sensibilità e specificità rispettivamente del 94% e del 37% per la diagnosi di polmonite da COVID-19 [12].

[16] articolo di riferimento per la bibliografia tra parentesi quadre
Jalaber C, Lapotre T, Morcet-Delattre T, Ribet F, Jouneau S, Lederlin M.
Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge.
Diagn Interv Imaging. 2020;101(7-8):431-437. doi:10.1016/j.diii.2020.06.001
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287482/

Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, et al.
Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists.
Radiol Med. 2020;125(7):636-646. doi:10.1007/s11547-020-01237-4
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270744/

Dangis A, De Brucker N, Heremans A, et al.
Impact of gender on extent of lung injury in COVID-19.
Clin Radiol. 2020;75(7):554-556. doi:10.1016/j.crad.2020.04.005
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177134/

Pan F, Ye T, Sun P, et al.
Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
Radiology. 2020;295(3):715-721. doi:10.1148/radiol.2020200370
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233367/

Inoltre, questa meta-analisi ha riportato un alto grado di variabilità nel valore predittivo positivo della TC toracica in base alla prevalenza.
A seconda che la prevalenza sia dell'1%, 10% o 39%, il valore predittivo positivo diventerebbe rispettivamente dell'1,5%, 14,2% o 48,8%.

Pertanto, l'uso della TC come strumento di screening in aree a bassa prevalenza porterebbe a un gran numero di falsi positivi.[13], [14]

DEFINIZIONI: PREVALENZA E INCIDENZA

In pratica, i risultati della TC toracica possono portare a tre scenari:

• quando la TC toracica è di caso sospetto da COVID-19, il paziente deve essere ricoverato in un reparto di isolamento COVID-19 e i test RT-PCR * generalmente confermano la diagnosi;

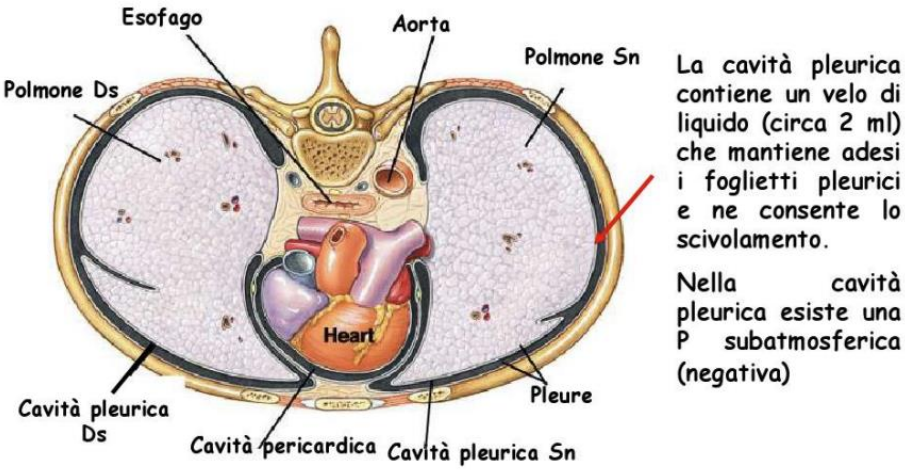
• quando la TC toracica mostra un'evidente diagnosi alternativa (ad es. polmonite lobare batterica o insufficienza ventricolare sinistra), il paziente verrà ricoverato in un reparto "non COVID-19";

• quando i risultati della TC toracica sono indeterminati, il test RT-PCR insieme ai sintomi clinici sarà essenziale per il rinvio al reparto più appropriato.

** Il metodo di riferimento è il test di laboratorio di aspirati rinofaringei per l'identificazione di SARS-CoV-2 mediante RT-PCR. Tuttavia, sono necessarie diverse ore per ottenere i risultati e la sensibilità del test è solo dal 60 al 70%, a seconda della qualità del campione e del tasso di replicazione virale nel tratto respiratorio superiore.* [5], [6]
L'affidabilità e l'impiego del test RT-PCR sarà discussa nel capitolo dedicato, tuttavia si ribadisce che il test RT-PCR non è un test diagnostico per il COVID-19.

PRESENTAZIONE DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA NELLA POLMONITE DA COVID-19

Presentazione del polmone



https://www.dbcf.unisi.it/sites/st13/files/allegati/21-01-2016/respiratorio.pdf

Tipica presentazione della tomografia computerizzata (CT)

Le caratteristiche CT più tipiche della polmonite COVID-19 sono le **opacità bilaterali e multifocali a vetro smerigliato**.

Le lesioni predominano classicamente nella parte periferica, posteriore e basale dei polmoni (Fig. 1) [10].
Sono stati segnalati altri segni come la presenza di **reticolazioni fini, ispessimento peribroncovascolare, dilatazioni vascolari all'interno delle aree di polmonite o distorsione architettonica** [15].

Di solito, non ci sono micronoduli, scavi, linee settali, ingrossamento dei linfonodi mediastinici o versamenti pleurici.
Alcuni pazienti infetti ma asintomatici possono presentare lievi opacità da vetro smerigliato, ma generalmente non sono estese. [16]

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287482/
Fig.1 uomo di 64 anni con polmonite COVID-19. Immagini TC invariate del torace (finestra polmonare: W1600 / L-500 HU) nei piani assiale (A, B) e coronale (C, D) rivelano opacità bilaterali multifocali a vetro smerigliato (frecce) situate prevalentemente nella parte periferica e posteriore parte dei polmoni.

L'aspetto della CT del torace della polmonite da COVID-19 può essere abbastanza simile a quello di altre polmoniti virali, tuttavia la posizione periferica delle lesioni, il coinvolgimento dei cinque lobi, la presenza di sottili reticolazioni e l'ispessimento peribroncovascolare sono più frequentemente riscontrati nella polmonite da COVID-19. [17], [18]

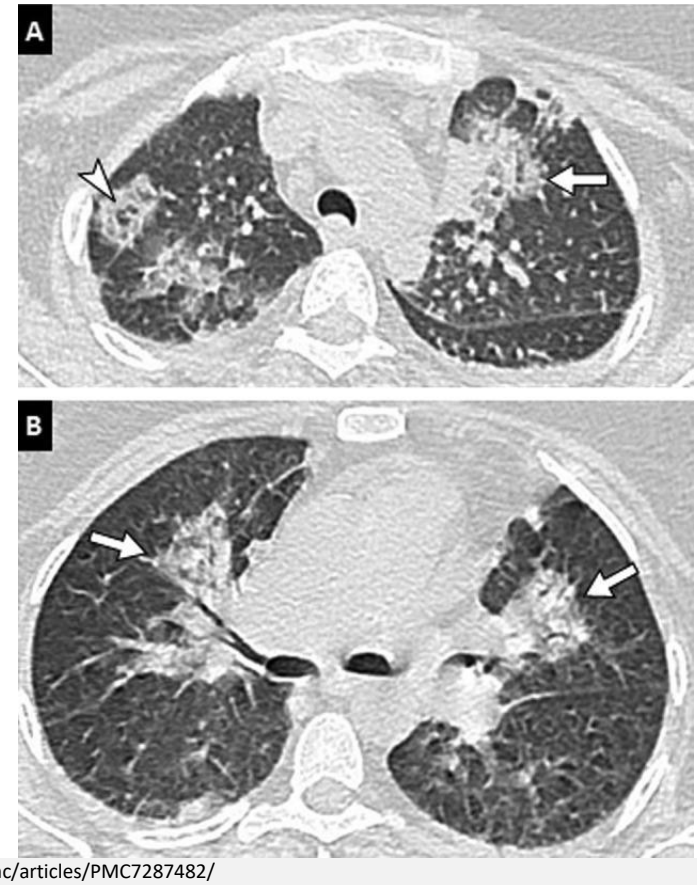
Nella polmonite influenzale, il pattern ad albero in fiore (*tree-in-bud*) nodulare o micronodulare può essere più comune, così come i versamenti pleurici. [19]

Presentazione della CT atipica

In circa il 10% dei pazienti, il coinvolgimento polmonare da COVID-19 può presentarsi come un consolidamento arciforme o pseudonodulare che suggerisce uno schema di polmonite organizzante [20], a volte con un "segno di alone inverso" simile a quello osservato in altre malattie infettive [21].

La presentazione unilaterale è possibile in circa il 20-30% dei pazienti, di solito in una fase precoce prima della bilateralizzazione delle lesioni [5], [22]. È descritta anche la predominanza peribroncovascolare o apicale (Fig. 2) [23].

Quando la polmonite da COVID-19 si verifica in un polmone precedentemente anormale (ad es. con enfisema o fibrosi sottostante), la presentazione della TC diventa meno specifica, rendendo obbligatorio un confronto accurato con i precedenti esami CT, quando disponibili. [24]



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287482/

Fig. 2 Esame TC non potenziata in una donna di 26 anni con polmonite da COVID-19. L'immagine TC non potenziata del torace (finestra polmonare: W1600 / L-500 HU) nel piano assiale rivela lesioni polmonari apicali e peri-ilari predominanti (frecce) con un "segno di alone inverso" (punta della freccia).

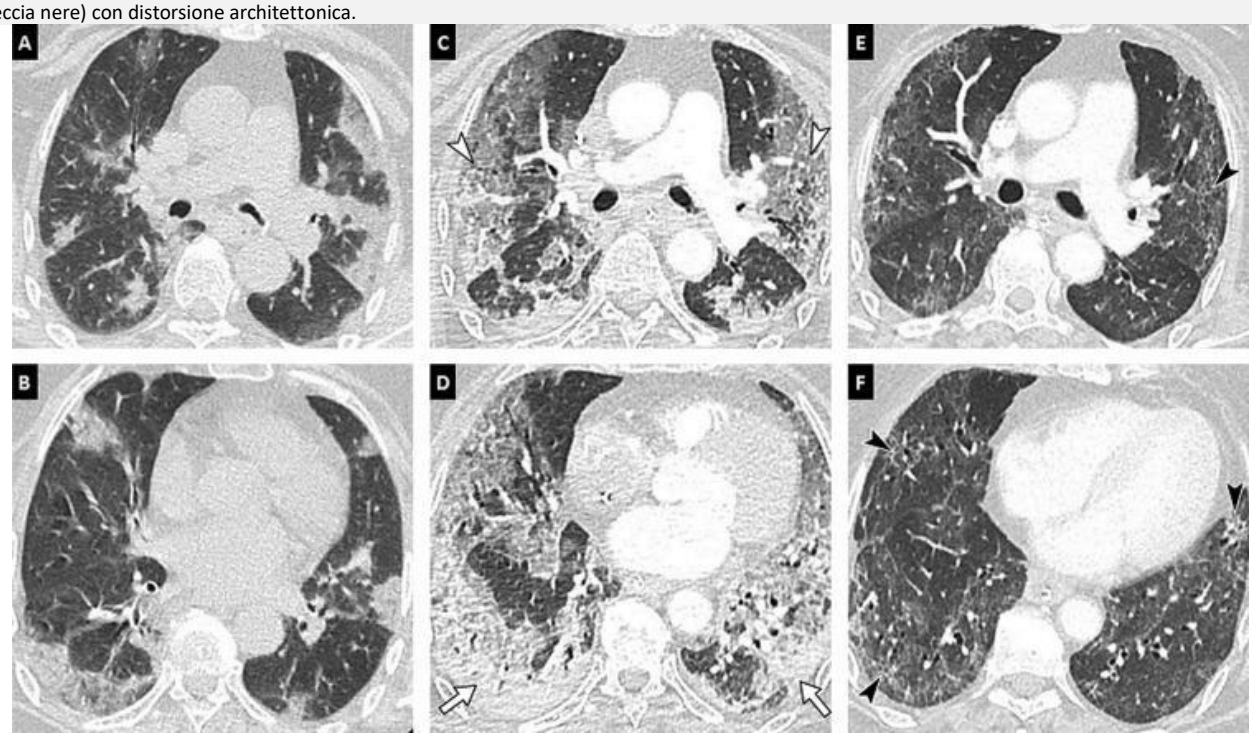
Evoluzione dei risultati della CT

Le opacità a vetro smerigliato tendono a progredire nel tempo, sia in estensione che di valore di attenuazione, e si evolvono verso aree di acciotolamento (*crazy-paving pattern* - cioè sovrapposizione di reticoli a vetro smerigliato e intra-lobulare) o verso aree di consolidamento lineare e retrattile (Fig. 4). [10], [25], [26], [27]

Il danno polmonare è massimo intorno al giorno 10 e poi generalmente diminuisce progressivamente in termini di dimensioni e valore di attenuazione. [28] Tuttavia, i dati disponibili sull'evoluzione tardiva del parenchima polmonare sono ancora scarsi.

Mentre la risoluzione completa sembra essere comune nei pazienti con polmonite lieve, molti pazienti, in particolare quelli con malattia grave iniziale, presentano ancora un modello reticolare di strisce fibrotiche dopo più di un mese di evoluzione (Fig. 4).
Secondo uno studio recente, le anomalie polmonari potrebbero persistere per oltre un mese nel 98% dei pazienti. [29]
Vi è quindi una certa preoccupazione per un numero significativo di sequele fibrotiche polmonari [17], sebbene la proporzione non sia ancora nota.[15], [26]

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287482/
Fig. 4 Donna di 78 anni con polmonite da COVID-19. (A, B) L'immagine CT del torace non modificata iniziale nel piano assiale (finestra polmonare: W1600 / L-500 HU) mostra le aree bilaterali e periferiche a vetro smerigliato e consolidamento. (C, D) Le immagini CT potenziate dal contrasto di follow-up eseguite 13 giorni dopo per escludere l'embolia polmonare rivelano la progressione in estensione e densità delle lesioni polmonari con un modello ad acciotolato (crazy-paving pattern) (punte di freccia bianche) e aree di consolidamento (frecce). (E, F) Le immagini TC potenziate dal contrasto ottenute 28 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi mostrano una regressione parziale delle aree di consolidamento ma la persistenza di strisce fibrotiche (punte di freccia nere) con distorsione architettonica.



Segni di gravità

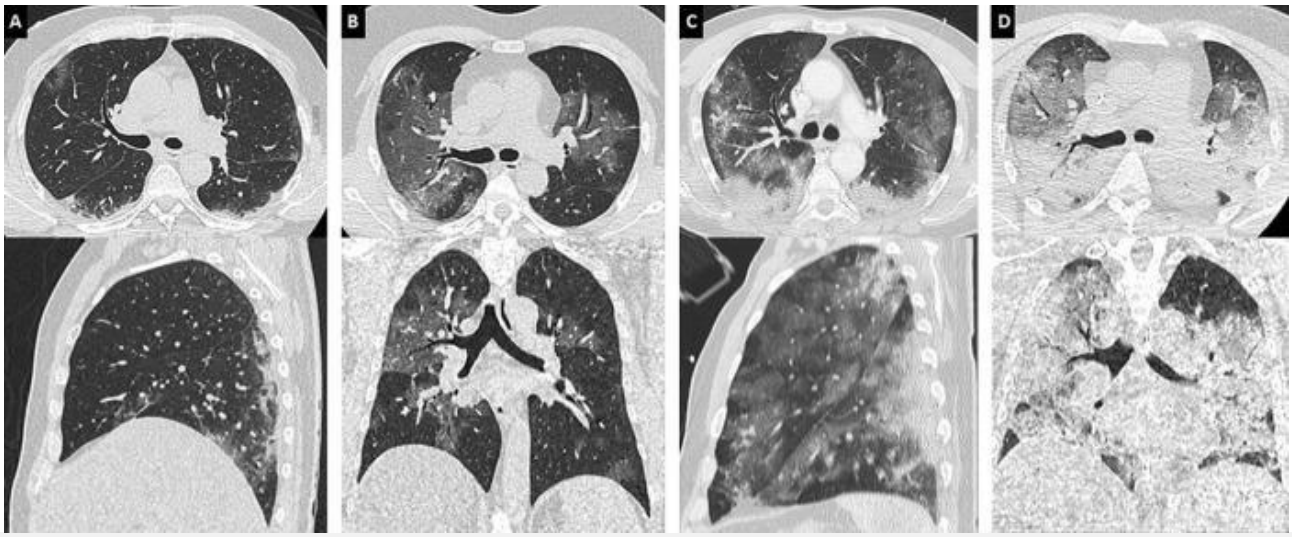
L'estensione totale del coinvolgimento polmonare al primo esame con TC è correlata alla gravità clinica. [13], [25], [30]

[17] https://www.empillsblog.com/fibrosi-polmonare-post-covid-19/?cli_action=1597515706.465

La French Society of Thoracic Imaging (SIT) raccomanda di classificare il coinvolgimento polmonare come assente o minimo (<10%), moderato (10–25%), esteso (25-50%), grave (50–75%) o critico (> 75%) (Fig. 5).

Anche la densità delle lesioni polmonari è un indicatore di gravità, poiché le aree di consolidamento polmonare appaiono più estese delle opacità a vetro smerigliato nei pazienti critici.
Ugualmente, il versamento pleurico e la distorsione architettonica precoce con bronchiectasie di trazione sulla TC toracica iniziale indicherebbero una prognosi sfavorevole [15].

Una serie cinese suggerisce che anche il consolidamento nei lobi superiori nella TC iniziale è associato a esiti negativi [31].



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287482/
Fig.5 Vari gradi di coinvolgimento polmonare nella polmonite da COVID-19 in quattro diversi pazienti. Immagini TC invariate del torace (finestra polmonare: W 1600 / L – 500 HU) nei piani assiale (su) e coronale (giù) mostrano esempi tipici di coinvolgimento polmonare moderato (<25%), esteso (25-50%), grave (50–75%) e critico (> 75%) (A, B, C, D, rispettivamente). Queste ultime immagini sono (D) caratteristiche della sindrome da distress respiratorio acuto con un gradiente gravitazionalmente dipendente.

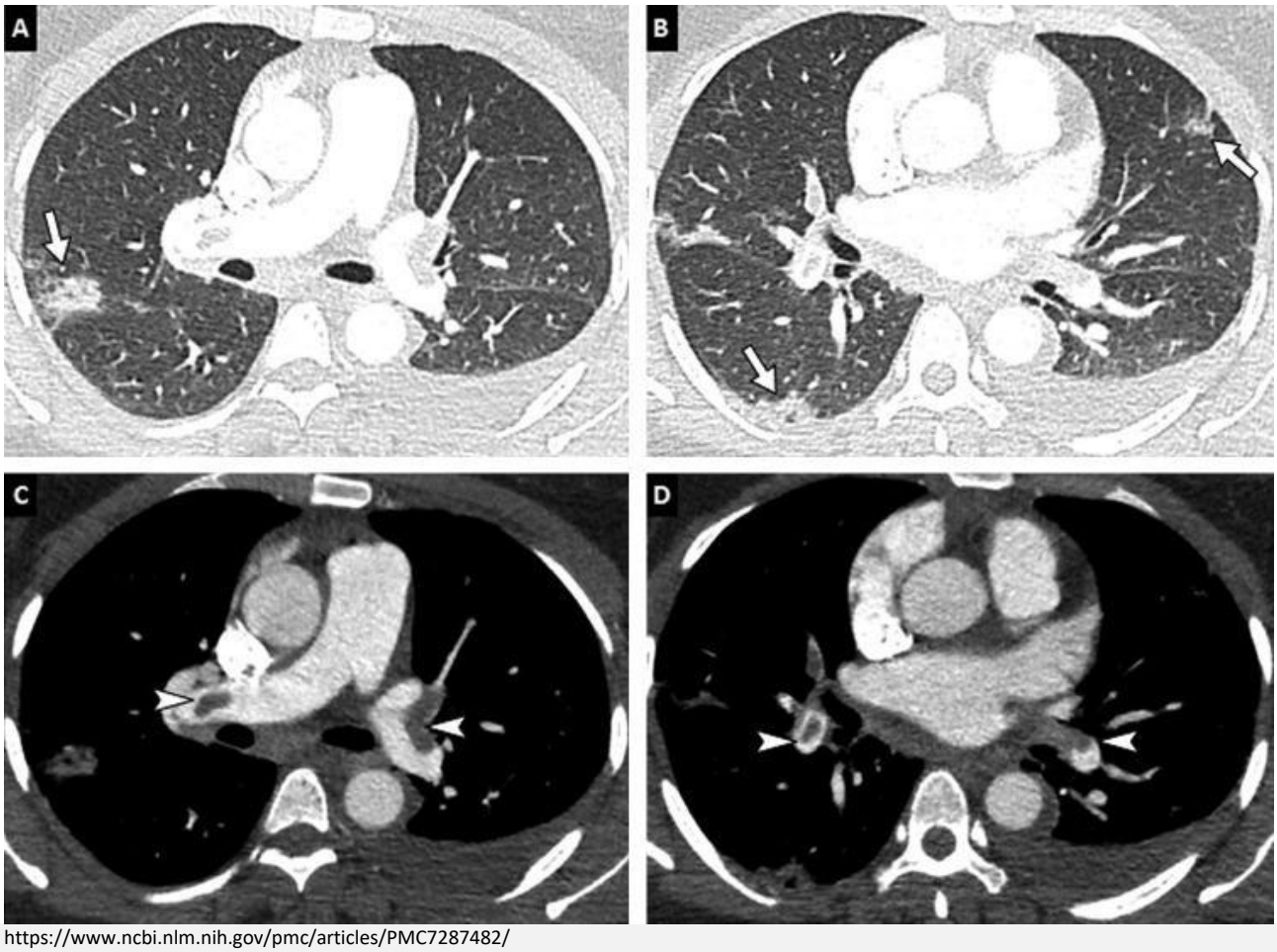
Complicazioni

Tra il 15 e il 30% dei pazienti ospedalizzati progredisce verso la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), la principale causa di mortalità per COVID-19.

L'ARDS è caratterizzata nella CT da un esteso consolidamento polmonare bilaterale con una predominanza nelle aree dipendenti (Fig. 5) [4], [32]. Inoltre, nel decorso clinico di questi pazienti possono verificarsi diverse complicazioni.

La superinfezione batterica polmonare è sospettata in caso di ulteriori aree di consolidamento alveolare con versamento pleurico e/o linfonodi ingrossati [15].

In uno studio recente, l'aspergillosi polmonare associata a COVID-19 è stata segnalata in 5 su 19 pazienti consecutivi con ARDS [33], tuttavia la distinzione tra COVID-19 e lesioni polmonari da aspergillosi con CT rimane difficile [34].
E' stata riportata in pazienti COVID-19 anche l'embolia polmonare (Fig. 7) [35], [36], [37], [38].



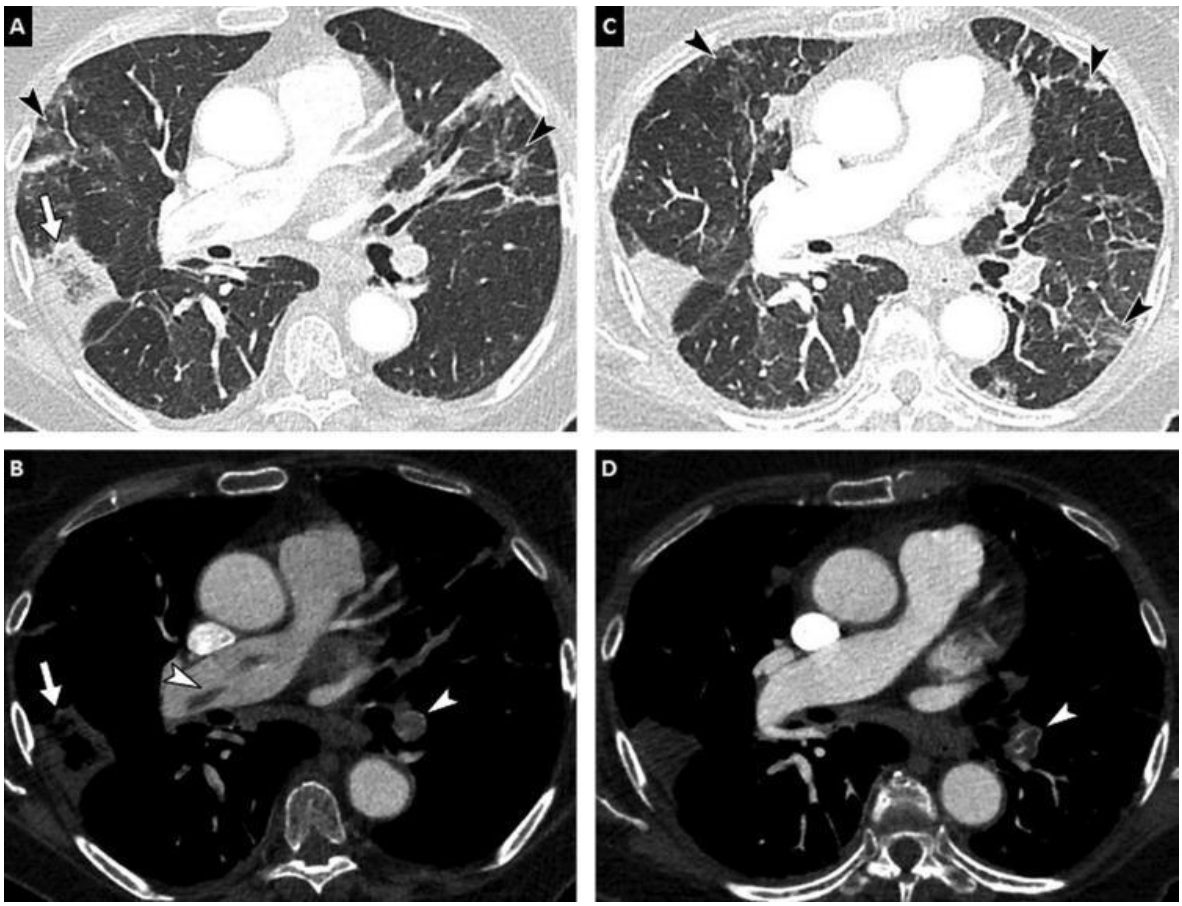
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287482/

Fig. 7 Donna di 36 anni positiva per COVID-19 ed embolia polmonare. Le immagini di angiografia polmonare TC nei piani assiale (A, B) e coronale (C, D) mostrano le tipiche aree a vetro smerigliato periferico correlate alla polmonite da COVID-19 (frecce) e all'embolia polmonare prossimale bilaterale (punte di freccia).

Nei pazienti critici, esiste una risposta infiammatoria sistemica esacerbata che porta a uno stato di ipercoagulabilità, rilevato dal marcato aumento del livello sierico di D-dimero in questi pazienti [39].
La presenza di embolia polmonare è segnalata principalmente nei pazienti in terapia intensiva, sulla base di studi retrospettivi. L'esatta prevalenza dell'embolia polmonare nel COVID-19 rimane sconosciuta e richiederebbe una valutazione prospettica, con una valutazione sistematica dei sintomi clinici, delle caratteristiche della TC e dei D-dimeri.

La TC con angiografia polmonare di routine per verificare l'embolia polmonare non è finora indicata come strumento diagnostico di prima linea.
Tuttavia, una discordanza clinico-radiologica (dispnea e ipossiemia senza anormalità polmonare) o un peggioramento respiratorio in un paziente COVID-19 noto dovrebbe indurre l'uso del mezzo di contrasto.

Varrebbe la pena valutare il valore della TC con angiografia polmonare di routine nei pazienti con livelli di D-dimero molto elevati.
Infine, i radiologi dovrebbero essere consapevoli che l'infarto polmonare secondario all'embolia polmonare può essere abbastanza simile nell'aspetto alla polmonite da COVID-19 (Fig. 8).



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287482/

Fig.8 Donna di 74 anni con polmonite da COVID-19. (A, B) Le immagini TC basale ottenute dopo somministrazione endovenosa di materiale di contrasto mostrano opacità a vetro smerigliato periferico (punte di freccia nere), embolia polmonare prossimale bilaterale (punte di freccia bianche) e un consolidamento subpleurico quadrangolare ben delimitato contenente radiolucenze centrali corrispondenti a un infarto polmonare (freccia).
(C, D) Le immagini CT di follow-up ottenute 7 giorni dopo mostrano la progressione delle lesioni polmonari COVID-19 con reticolazioni, striature fibrotiche e distorsione architettonica (punte di freccia nere) e trombi persistenti (punta di freccia bianca).

Key computed tomography and chest X-ray features of COVID-19 infection

Finding	Computed tomography (%)	Chest radiography (%)
Multifocal lung lesions with peripheral distribution	>50	41
Ground-glass opacities	40.3-100	33
Consolidation	13-72	47
"Crazy paving" pattern	12-39	-
Interlobular thickening	13-37	-
Linear opacities combined	27-61	-
"Airway abnormalities"	17.7-27	
Pleural thickening	48.4	
Pleural effusion	3-9.7	3
Pericardial effusion	5	-
Lymphadenopathy	58	-
Normal	23 (initially, especially in asymptomatic patients, but many progress)	21

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335247/

Tromboembolia polmonare in COVID-19: tromboembolia venosa o trombosi arteriosa?

La tromboembolia polmonare (TEP) è frequentemente osservata nei pazienti con COVID-19 (40.6%), e coinvolge principalmente le arterie segmentali (90,2%) e sub-segmentali (61,0%) dei segmenti polmonari affetti da un modello di consolidamento (67,6%).

I pazienti con patologie polmonari COVID-19 più gravi (punteggio di lesione CT più elevato, D-dimero, LDH e CRP) tendono a essere maggiormente colpiti dalla TEP.

Rceentemente, alcuni autori [18] hanno ipotizzato che lo sviluppo di TEP nel COVID-19 potrebbe essere probabilmente associato ad una trombosi dell'arteria polmonare a causa di una grave infiammazione polmonare e uno stato di ipercoagulazione piuttosto che una tromboembolia comune.

Come si vedrà in seguito, la tromboembolia polmonare è strettamente associata all'impiego della ventilazione invasiva e dello sviluppo di un danno polmonare da ventilazione di tipo "vortex"

Specificità nei bambini, nelle donne in gravidanza e differenza di genere

Nella **popolazione pediatrica**, il coinvolgimento polmonare nella CT è spesso meno esteso rispetto agli adulti e non ci sono anomalie alla TC. [40]
In caso di coinvolgimento polmonare, il pattern a vetro smerigliato è il segno predominante [40], [41]. Il "segno dell'alone" si trova più frequentemente che negli adulti [39], [41]. Anche le infezioni, soprattutto virali, sono più frequenti [42].

Nelle **donne in gravidanza**, non ci sono prove di trasmissione materno-fetale di SARS-CoV-2 né complicanze specifiche pre- o post-parto [43] e sembra comunque confermato che non ci sia un aumento della mortalità correlata al COVID-19 nelle donne in gravidanza [45].
Il consolidamento potrebbe essere più comune che nella popolazione generale. [44]

Per quanto riguarda la **differenza di genere** è stata rilevata una malattia polmonare più estesa nei pazienti maschi con COVID-19, nonostante l'età e il tempo simili dall'inizio dei sintomi per entrambi i gruppi di genere. La vulnerabilità maschile a COVID-19 può, in parte, essere spiegata da una disparità di genere nel comportamento più probabile negli uomini rispetto alle donne di assumere abitudini malsane come il fumo e di chiedere consigli medici più raramente e in maniera meno tempestiva.[19]
Inoltre, le differenze biologiche nella risposta immunitaria possono comportare una suscettibilità differenziale nei maschi e nelle femmine alle malattie infettive (ad es. studi su animali hanno suggerito un effetto protettivo degli estrogeni contro la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus [SARS-CoV]).[20]

---

[18] Cavagna E, Muratore F, Ferrari F.
Pulmonary Thromboembolism in COVID-19: Venous Thromboembolism or Arterial Thrombosis?
Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(4):e200289. Published 2020 Jul 9. doi:10.1148/ryct.2020200289
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350032/

[19] Yousaf O, Grunfeld EA, Hunter MS.
A systematic review of the factors associated with delays in medical and psychological help-seeking among men.
Health Psychol Rev. 2015;9(2):264-276. doi:10.1080/17437199.2013.840954

[20] Klein SL, Flanagan KL.
Sex differences in immune responses.
Nat Rev Immunol. 2016;16(10):626-638. doi:10.1038/nri.2016.90
https://www.nature.com/articles/nri.2016.90

Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S.
Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection.
J Immunol. 2017;198(10):4046-4053. doi:10.4049/jimmunol.1601896
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450662/

Intelligenza artificiale (AI) nell'imaging di COVID-19

Le tecniche di apprendimento automatico hanno il potenziale di trasformare drasticamente l'imaging medico [46], [47], [48].

Diversi strumenti di deep learning e radiomica sono attualmente in fase di sviluppo per la diagnosi automatizzata, la quantificazione dell'estensione della lesione e la stima prognostica della polmonite da COVID-19.

In uno studio condotto dalla città di Wuhan in Cina, condotto su un database di 4356 esami TC (30% con COVID-19, 40% con polmonite comunitaria e 30% con polmonite non infettiva), un modello di deep learning ha diagnosticato la polmonite da COVID- 19 con una sensibilità del 90% e una specificità del 96%, che consente una diagnosi differenziale affidabile con polmonite acquisita in comunità [49].

Huang et al. hanno applicato un algoritmo di deep learning su un database di 842 pazienti COVID-19 e lo ha testato su una serie indipendente di 126 pazienti. Le percentuali di coinvolgimento polmonare erano significativamente diverse per condizioni cliniche lievi, moderate e gravi e la quantificazione automatica ha permesso anche il follow-up longitudinale dei pazienti [50].

Dangis A, De Brucker N, Heremans A, et al.
Impact of gender on extent of lung injury in COVID-19.
Clin Radiol. 2020;75(7):554-556. doi:10.1016/j.crad.2020.04.005
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177134/

APPROFONDIMENTO

Trattamento della sindrome da distress respiratorio mediante ventilazione assistita

L'unica strategia con un impatto significativo nell'ARDS è la ventilazione meccanica.
La maggior parte dei pazienti con ARDS richiederà un supporto ventilatorio per ripristinare lo scambio di gas e diminuire il lavoro respiratorio, migliorando così la probabilità di sopravvivenza.

Tuttavia, la ventilazione meccanica non è esente da reazioni iatrogene gravi. Tra queste, il potenziale della ventilazione a pressione positiva di danneggiare i polmoni, incluso il danno polmonare indotto dal ventilatore o associato al ventilatore (VILI / VALI, riferito rispettivamente a modelli sperimentali e pazienti), è attualmente considerato uno dei meccanismi chiave responsabili dell'esito negativo della malattia.

Il VALI è una risposta molecolare all'applicazione di forze anormali all'interno dei polmoni che possono portare a infiammazione, edema e rimodellamento della matrice extracellulare. [21]

Un gran numero di vie del segnale molecolari viene alterato durante la ventilazione meccanica, con l'implicazione di quasi tutti i processi correlati all'omeostasi cellulare. [22]

Dopo la ventilazione meccanica sono state descritte risposte infiammatorie, cambiamenti nei segnali della sopravvivenza cellulare e il processamento dei componenti della matrice extracellulare.
La diffusione di questo meccanismo oltre i polmoni è stata collegata allo sviluppo di insufficienza multiorgano.

Complessivamente, il VALI è stato correlato all'esito clinico, quindi il suo evitamento è un obiettivo chiave nel paziente ventilato.

Procedure operative

Percorso assistenziale per il paziente affetto da COVID-19 Sezione 1 - Procedure area critica
Percorso assistenziale per il paziente affetto da COVID-19 Sezione 2 Raccomandazioni per la gestione locale del paziente critico
SIIARTI- Pubblicato il 14.03.2020

Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19.
Versione del 24 luglio 2020. Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni 2020, ii, 8 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 1/2020 Rev.

Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Patient management

[21] González-López A, Albaiceta GM.
Repair after acute lung injury: molecular mechanisms and therapeutic opportunities.
Crit Care. 2012;16(2):209. Published 2012 Dec 12. doi:10.1186/cc11224
https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11224

Amado-Rodríguez L, Del Busto C, García-Prieto E, Albaiceta GM.
Mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome: The open lung revisited.
Med Intensiva. 2017;41(9):550-558. doi:10.1016/j.medin.2016.12.012
https://www.medintensiva.org/en-mechanical-ventilation-in-acute-respiratory-articulo-S2173572717301959

[22] Ngiam N, Kavanagh BP.
Ventilator-induced lung injury: the role of gene activation.
Curr Opin Crit Care. 2012;18(1):16-22. doi:10.1097/MCC.0b013e32834e7d00
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157252/

https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management

LINK DI APPROFONDIMENTO

La ventilazione meccanica

Il sistema respiratorio ossigena ed elimina l'anidride carbonica dal sangue venoso.

Quindi, un'utile classificazione dell'insufficienza respiratoria si basa sul fatto che l'alterazione principale sia un'ossigenazione inadeguata o un'insufficiente eliminazione di anidride carbonica (questo significa che c'è un'inadeguata ventilazione); molte delle patologie interessano entrambe.

Sebbene esistano misure per temporeggiare, l'insufficienza respiratoria frequentemente necessita della ventilazione meccanica invasiva o non invasiva. [23]

Insufficienza respiratoria acuta ipossiemica (insufficienza respiratoria acuta ipossiemica, sindrome da distress respiratorio acuto)
https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/medicina-di-terapia-intensiva/insufficienza-respiratoria-e-ventilazione-meccanica/insufficienza-respiratoria-acuta-ipossiemica-insufficienza-respiratoria-acuta-ipossiemica,-sindrome-da-distress-respiratorio-acuto

Panoramica sulla ventilazione meccanica
https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/medicina-di-terapia-intensiva/insufficienza-respiratoria-e-ventilazione-meccanica/panoramica-sulla-ventilazione-meccanica

Sospensione della ventilazione meccanica
https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/medicina-di-terapia-intensiva/insufficienza-respiratoria-e-ventilazione-meccanica/sospensione-della-ventilazione-meccanica

Intubazione tracheale
https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/medicina-di-terapia-intensiva/arresto-respiratorio/intubazione-tracheale

Ventilazione non-invasiva, reclutamento alveolare e pronazione: l'esperienza nei pazienti con COVID-19.
http://www.ventilab.org/2020/05/10/ventilazione-non-invasiva-reclutamento-alveolare-e-pronazione-lesperienza-nei-pazienti-con-covid-19/

Un approccio unitario alla ARDS: la ventilazione della capacità funzionale
http://www.ventilab.org/2020/05/02/un-approccio-unitario-alla-ards-la-ventilazione-della-capacita-funzionale/

La chiave di accesso a tutte le forme di ARDS: la capacità funzionale residua e il suo effetto sulla compliance.
http://www.ventilab.org/2020/04/28/la-chiave-di-accesso-a-tutte-le-forme-di-ards-la-capacita-funzionale-residua-e-il-suo-effetto-sulla-compliance/

Sedazione ed intubazione tracheale: evadere dai luoghi comuni
http://www.ventilab.org/2018/07/29/sedazione-ed-intubazione-tracheale-evadere-dai-luoghi-comuni/

[23] https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/medicina-di-terapia-intensiva/insufficienza-respiratoria-e-ventilazione-meccanica/panoramica-sull-insufficienza-respiratoria

Le caratteristiche della ventilazione meccanica [24]

La ventilazione meccanica ha il compito di assicurare un adeguato apporto di O_2 e CO_2, somministrando un'adeguata e controllata quantità di O_2 al paziente ed eliminando la CO_2 prodotta.

Per comprendere al meglio il suo funzionamento occorre conoscere delle nozioni basilari.

Alla base della ventilazione meccanica

La **ventilazione meccanica** è una forma di terapia strumentale in cui attraverso un ventilatore meccanico (VM), supporta il paziente con insufficienza respiratoria grave, permettendogli di ventilare adeguatamente e mantenere scambi gassosi nella norma fra polmoni e ambiente.

Quando si parla di ventilazione meccanica devono essere acquisiti i concetti di:

- **frequenza respiratoria**: è il numero di atti respiratori che una persona compie ogni minuto. Il valore si modifica con l'età; in un adulto si attesta tra 12 e 20 atti/min. All'aumentare della frequenza respiratoria, si associa normalmente una ventilazione poco efficace, in quanto i polmoni non riescono a svuotarsi completamente;
- **FiO_2**: è la frazione inspirata di ossigeno, o anche la quantità di O_2 inspirata da un paziente e si esprime in percentuale. La FiO_2 ambientale è al 21%.

[24] Il paragrafo è estratto da:
https://www.nurse24.it/studenti/risorse-studenti/le-caratteristiche-della-ventilazione-meccanica.html
Pubblicato il 28.11.16 di Chiara Vannini Aggiornato il 15.06.18

https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues

Panoramica sulla ventilazione meccanica
https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/medicina-di-terapia-intensiva/insufficienza-respiratoria-e-ventilazione-meccanica/panoramica-sulla-ventilazione-meccanica?query=ventilazione%20protettiva#v926982_it

Rahmanzade R, Rahmanzadeh R, Tabarsi P, Hashemian SM.
Non-Invasive versus Invasive Ventilation in COVID-19: One Size Does Not Fit All!
[published online ahead of print, 2020 May 1]. Anesth Analg. 2020;10.1213/ANE.0000000000004943. doi:10.1213/ANE.0000000000004943
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219854/

Nasibova EM, Pashayev CN
The Use of Non-Invasive Ventilation (NIV) in the Treatment of Patients with COVID-19.
J Intensive & Crit Care Vol.6 No.2:5 (2020)
https://criticalcare.imedpub.com/the-use-of-noninvasive-ventilation-niv-in-the-treatment-of-patients-with-covid19.pdf

Lucchini A, Giani M, Isgrò S, Rona R, Foti G.
The "helmet bundle" in COVID-19 patients undergoing noninvasive ventilation.
Intensive Crit Care Nurs. 2020;58:102859. doi:10.1016/j.iccn.2020.102859
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270556/

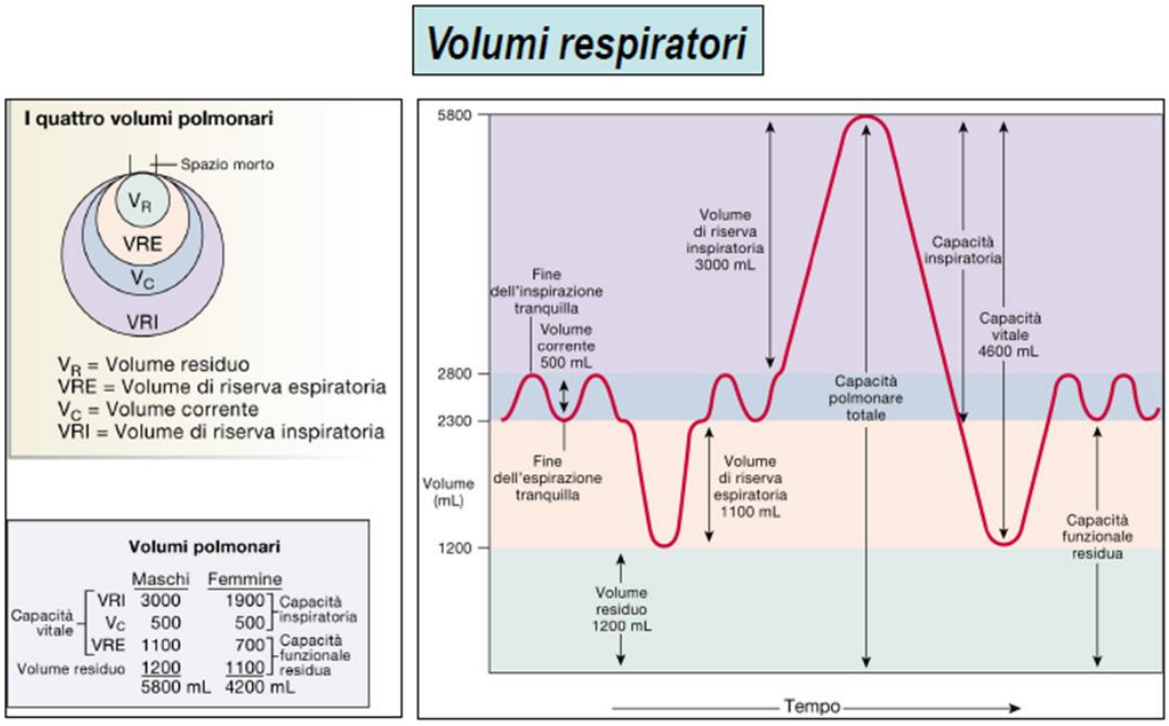
Wilcox SR. Management of respiratory failure due to covid-19.
BMJ. 2020;369:m1786. Published 2020 May 4. doi:10.1136/bmj.m1786
https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1786.long

Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, et al.
Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines.
Intensive Care Med. 2020;46(7):1303-1325. doi:10.1007/s00134-020-06092-5
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276667/

Simonelli C, Paneroni M, Fokom AG, et al.
How the COVID-19 infection tsunami revolutionized the work of respiratory physiotherapists: an experience from Northern Italy.
Monaldi Arch Chest Dis. 2020;90(2):10.4081/monaldi.2020.1085. Published 2020 May 19. doi:10.4081/monaldi.2020.1085
https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1085/1033

Winck JC, Ambrosino N.
COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems.
Pulmonology. 2020;26(4):213-220. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.04.013
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183996/

- **volume corrente/tidal volume**: quantità di aria che entra ed esce dai polmoni ad ogni atto respiratorio. Normalmente è stimato tra i 7-8 mL/kg di peso corporeo e approssimativamente 500 mL per inspirazione.
- **PIP (picco di pressione inspiratoria)**: è la pressione più alta generata dal ventilatore per erogare il volume corrente prestabilito. Varia in base alla resistenza delle vie aeree e alla compliance polmonare. La PIP ottimale in un adulto è inferiore a 40 cmH_2O;
- **PEEP (pressione positiva di fine espirazione)**: è una pressione che il ventilatore applica durante le pause tra la fine dell'espirazione e l'inizio dell'inspirazione successiva, impedendo il ritorno della pressione al livello atmosferico. La PEEP è utilizzata per migliorare l'ossigenazione dei pazienti che non rispondono agli incrementi di FiO_2 e per evitare l'atelettasia polmonare (ovvero il collasso degli alveoli);
- **volume/minuto**: è la quantità di gas inspirata ed espirata ogni minuto. Si calcola moltiplicando la frequenza respiratoria e il volume corrente;
- **trigger inspiratorio**: è una funzionalità del ventilatore meccanico (VM) utilizzata quando il ventilatore è in modalità assistita: permette al paziente di dare inizio ad un atto inspiratorio che viene poi supportato dalla macchina, migliorando la sincronizzazione tra macchina e paziente.



●Tabella semplificativa dei principali parametri respiratori●

SIGLE dei parametri respiratori misurati durante la ventilazione meccanica [25]

VC = Volume corrente, Volume inspirato ed espirato in condizioni normali (500 ml)
VCE = Volume corrente espirato, visualizza il volume corrente misurato al collegamento con il paziente. Il Volume Corrente è aggiornato alla fine di ogni espirazione.
VRI = Volume di riserva inspiratoria, volume massimo che può essere inspirato oltre un'inspirazione normale (3000 ml)
VRE = Volume di riserva espiratoria, volume massimo che può essere espirato oltre un'espirazione normale (1100 ml)
VR = Volume residuo, volume che rimane nel polmone alla fine di un'espirazione massima (1200 ml)
CFR = Capacità funzionale residua, volume presente nei polmoni alla fine di un'espirazione normale (VRE+VR)
CI = Capacità inspiratoria, volume massimo che può essere inspirato a partire dalla fine di un'espirazione normale (VC+VRI)
CPT = Capacità polmonare totale, volume presente nei polmoni alla fine di un'inspirazione massima
CV = Capacità vitale, volume massimo che può essere inspirato ed espirato (VC+VRI+VRE)

[25] VENTILAZIONE POLMONARE E ALVEOLARE
http://anemosformazione.it/onewebmedia/03_Ventilazione_e_scambi_gassosi.pdf

PIP = Pressione picco inspiratoria, visualizza la pressione più alta misurata durante la fase di inspirazione. La PIP non è aggiornata nei respiri spontanei e con sostegno di pressione. La PIP è aggiornata alla fine della fase di inspirazione.
MAP = Pressione media delle vie aeree, visualizza di continuo la media della pressione delle vie aeree negli ultimi 60 secondi. Questo valore è aggiornato ogni 10 secondi.
PEEP = Pressione espiratoria positiva fine espirazione, visualizza la pressione nel circuito delle vie aeree alla fine dell'espirazione. La PEEP è aggiornata alla fine di ogni espirazione.
VVE/M = Volume ventilatorio al minuto, visualizza il volume corrente espirato negli ultimi 60 secondi, calcolato in base agli ultimi 8 respiri. Il Volume Ventilatorio al Minuto è ricalcolato e aggiornato alla fine di ogni espirazione o ogni 20 secondi.
FR = Frequenza respiratoria, visualizza i respiri al minuto basandosi sugli ultimi 8 respiri, tiene conto di tutti i tipi di respiro. La Frequenza Respiratoria è ricalcolata e aggiornata alla fine di ogni fase d'espirazione o ogni 20 secondi.

Modalità di ventilazione

Il ventilatore può essere impostato:

- in **modalità volumetrica**: ha l'obiettivo di far sì che il paziente mantenga un volume corrente costante stabilito dall'operatore;
- in **modalità pressometrica**: il VM eroga sempre le stesse pressioni positive scelte dall'operatore, a prescindere dal volume corrente che sarà poi sviluppato dal paziente.

La tipologia di ventilazione viene scelta sulla base di quanto il paziente è autonomo dal punto di vista ventilatorio, dal grado di sedazione e sulla base di quanto il ventilatore deve sostituirsi allo sforzo muscolare del paziente.

La ventilazione inizia nel momento in cui il paziente è nella **fase critica**, cioè quando le funzioni vitali sono compromesse. Superata la fase critica del paziente, l'obiettivo è quello di "svezzare" il paziente, ovvero passare da una fase in cui il ventilatore si sostituisce totalmente al paziente, ad una fase in cui il paziente torna ad essere autonomo.

Questa **fase di svezzamento**, detta **weaning**, è tanto più lunga quanto più è lungo il tempo in cui il paziente rimane ventilato. Ad esempio, in un paziente ventilato durante un intervento chirurgico, senza patologie polmonari e senza complicazioni durante l'intervento, la fase di svezzamento sarà molto breve. Sarà sufficiente sostenere il paziente dal punto di vista ventilatorio fino al momento del completo risveglio e somministrare poi, se necessario, ossigeno come terapia di supporto.

Al contrario, un paziente reduce da un lungo periodo di coma, anche farmacologico, necessita di un tempo più lungo prima di tornare ad essere completamente autonomo dal punto di vista respiratorio. Questo passaggio deve essere fatto in maniera graduale, valutando costantemente le condizioni del paziente, i suoi parametri vitali, la dinamica respiratoria, i valori dell'emogasanalisi.

La **ventilazione è controllata**, quando il ventilatore lavora in maniera indipendente dall'attività respiratoria del paziente; il paziente non fa sforzi respiratori e il ventilatore si sostituisce completamente erogando gli atti respiratori secondo una frequenza al minuto prestabilita. È una modalità di ventilazione utilizzata ad esempio in un **paziente in coma profondo per lesioni cerebrali**, o nel caso di paralisi dei muscoli respiratori (anche secondario all'utilizzo di curaro).

La **ventilazione è assistita** quando il ventilatore si adegua in maniera sincrona alla ventilazione autonoma del paziente. La scelta dipende ovviamente dalle condizioni del paziente, dal grado di sedazione e dalla fase della malattia.

Modalità volumetriche

- **ventilazione a volume controllato (VC)**: il ventilatore non rileva gli sforzi respiratori del paziente ed eroga gli atti respiratori secondo una frequenza al minuto stabilita. Viene stabilito un volume corrente per ogni atto respiratorio e il ventilatore continua ad insufflare aria fino al raggiungimento di quel valore, dopodiché si interrompe l'insufflazione e si apre la valvola per consentire la fuoriuscita di aria, ovvero l'atto espiratorio;
- **ventilazione a volume assistito – controllato/Assist Control (AC)**: il ventilatore fornisce un atto respiratorio ogni volta che il paziente inizia a respirare. Il ventilatore, infatti, percepisce una pressione negativa data dallo sforzo inspiratorio ed eroga un atto respiratorio secondo il volume corrente impostato;
- **ventilazione sincronizzata obbligata intermittente/Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV)**: è la modalità di ventilazione utilizzata in fase di svezzamento dal ventilatore. Gli atti erogati dal respiratore si sincronizzano con l'inspirazione del paziente. Se il paziente non dà inizio ad un atto respiratorio spontaneo, il ventilatore interviene

erogando un atto respiratorio. Il volume corrente varia in base agli sforzi del paziente, ma il ventilatore garantisce che il paziente effettui un numero minimo prestabilito di atti al minuto.

Modalità pressometriche

- **ventilazione a pressione controllata** (**PCV**): è il ventilatore che determina il tempo di inspirazione, senza che vi sia la partecipazione del paziente. Viene programmata una pressione di picco inspiratorio (PIP) e il ventilatore insuffla aria fino al raggiungimento del valore di pressione impostato. Raggiunto il limite, il ventilatore interrompe l'insufflazione e apre la valvola che consente la fuoriuscita dell'aria e quindi la fase espiratoria;
- **ventilazione con supporto pressorio/Pressure Support Ventilation** (**PSV**): è la modalità di ventilazione utilizzata quando il paziente respira spontaneamente, ma non è ancora pronto per essere estubato. Ogni atto respiratorio è iniziato e sostenuto dal paziente. Il ventilatore applica una pressione costante nelle vie aeree durante tutta l'inspirazione, che si sincronizza con lo sforzo inspiratorio del paziente;
- **Ventilazione meccanica a pressione positiva continua/Continuous Positive Airway Pressure** (**CPAP**): il ventilatore somministra al paziente una pressione elevata continua che si sovrappone alla ventilazione spontanea del paziente, migliorando l'ossigenazione e riducendo lo sforzo ventilatorio e il lavoro cardiaco.

Ventilazione meccanica e monitoraggio in Terapia Intensiva

Obiettivi della ventilazione meccanica

Come già visto, ha il compito di **assicurare un adeguato apporto di O_2 e CO_2**, somministrando un'adeguata e controllata quantità di O_2 al paziente ed eliminando la CO_2 prodotta. Ha inoltre l'obiettivo di ridurre lo sforzo respiratorio di un paziente che ha esaurito, o sta esaurendo, le sue riserve energetiche a causa di un aumento eccessivo del lavoro dei polmoni.

La **ventilazione meccanica** può innanzitutto essere di due tipi:

- **invasiva**: prevede necessariamente che il paziente abbia in sede un tubo oro-tracheale, naso-tracheale o una cannula tracheostomica;
- **non invasiva** (**NIV - non invasive ventilation**): viene effettuata tramite maschera facciale, boccaglio o casco.

La ventilazione meccanica può essere eseguita sia in ambito intensivo che al domicilio, con l'ausilio di ventilatori portatili domiciliari. Può essere inoltre eseguita in maniera continua o in maniera intermittente.

Indicazioni alla ventilazione meccanica

La ventilazione meccanica è indicata, **in anestesia**, durante un intervento chirurgico nel quale è necessario sedare il paziente, monitorando in maniera continua la sua ventilazione e i suoi scambi gassosi.

È indicata, **in terapia intensiva**, nelle gravi insufficienze respiratorie che rischiano di compromettere le funzioni vitali del paziente; nelle prime fasi dopo l'arresto cardiaco, al fine di garantire un'adeguata ossigenazione polmonare e tutte le volte che il paziente ha lesioni cerebrali tali per cui il cervello non è in grado di garantire una funzionalità respiratoria adeguata.

Inoltre può essere utilizzata **a domicilio** in tutti quei pazienti che non sono più in grado di respirare autonomamente: ad esempio pazienti con patologie come la **SLA in fase terminale**, che necessitano di un supporto ventilatorio costante e controllato tramite cannula tracheostomica.

A domicilio è frequentemente utilizzata anche la **NIV** da pazienti che presentano ad esempio **apnee notturne**, poiché assicura una **corretta ossigenazione anche durante il sonno**.

Il ventilatore meccanico

Il ventilatore meccanico utilizzato in terapia intensiva è un'apparecchiatura che, attraverso un circuito, viene connessa al tubo tracheale o alla cannula tracheostomica del paziente. Il circuito è comunemente composto da **due tubi**: un tubo che porta i gas prodotti dal ventilatore al paziente attraverso una **valvola inspiratoria**, e un tubo che ha il compito invece di trasportare i gas di scarto del paziente attraverso una **valvola espiratoria**.

Ogni ventilatore ha un monitor e dei comandi che permettono di scegliere la tipologia di ventilazione più adatta, impostare i valori dei volumi, la frequenza respiratoria, la PEEP, ecc.

In linea generale è fondamentale innanzitutto ricordare che **un atto ventilatorio meccanico comprende**:

- **la fase inspiratoria**, in cui il ventilatore insuffla aria nelle vie aeree del paziente;
- **il passaggio da fase inspiratoria a fase espiratoria;**
- **la fase espiratoria, in cui il ventilatore raccoglie i gas di scarto del paziente;**
- **il ritorno alla fase inspiratoria.**

I **ventilatori** possono essere divisi in due grandi categorie:

- **ventilatori a pressione negativa**: funzionano applicando una pressione sub-atmosferica al torace di un paziente che è racchiuso in una tuta a tenuta d'aria; il ventilatore crea un gradiente pressorio tale che fa entrare passivamente l'aria nei polmoni. Il **polmone d'acciaio**, tanto utilizzato nei decenni scorsi, è un esempio di ventilatore a pressione negativa. Ancora oggi esistono sistemi meno ingombranti e meno diffusi, che utilizzano lo stesso meccanismo d'azione. **Il vantaggio** dei ventilatori a pressione negativa è che **non richiedono al paziente alcuna via aerea artificiale**, mantenendo il paziente autonomo nel comunicare o mangiare;
- **ventilatori a pressione positiva**: utilizzano una via aerea artificiale (tubo oro–tracheale (TOT), tubo naso–tracheale o cannula tracheostomica) per spingere aria nei polmoni. L'espirazione si verifica in maniera passiva grazie al recupero elastico dei polmoni e della parete toracica.

Il monitoraggio del paziente

Nel paziente ventilato è fondamentale un **monitoraggio costante**. Questo perché, soprattutto nei primi giorni in cui viene sottoposto alla ventilazione meccanica, il paziente non è autonomo dal punto di vista respiratorio e necessita di un intervento tempestivo al modificare delle condizioni e dei segni e sintomi.

Attraverso l'osservazione clinica del paziente e il monitoraggio dei gas (**con l'emogasanalisi**) e della capnometria (CO_2 espirata), è possibile intervenire tempestivamente se le condizioni si modificano o peggiorano.

È fondamentale controllare frequentemente il corretto posizionamento del TOT, poiché dislocandosi può non assicurare una ventilazione adeguata al paziente.

Segni e sintomi

Un paziente che sta respirando adeguatamente con il VM è solitamente tranquillo; la saturazione e la frequenza respiratoria sono buone. La cute è rosea, non è sudato e non si sentono rumori provenienti dal tubo.

Se il paziente si presenta agitato, sudato, o tachipnoico; se presenta tosse, **se si modificano in maniera importante i parametri vitali** come la PA, la FC, la SO2, è necessario andare a vedere come ventila il paziente.

A questo, spesso, si associa il fatto che il ventilatore, nel quale sono impostati dei parametri "normali" e fisiologici entro i quali il paziente si deve attenere, suona.

Anche **l'ingombro di secrezioni nell'albero bronchiale** comporta disagio al paziente, che si può presentare agitato e con un'alterazione dei parametri ventilatori con conseguente allarme del ventilatore. È inoltre fondamentale ricordare come non sia fisiologica la presenza del tubo oro- o naso-tracheale e che questo comporta spesso disagio o fastidio nel paziente sveglio.

Si parla di **disadattamento** quando il paziente non riesce a ventilare in maniera sincrona con il VM, situazione che comporta scambi non efficaci e una ventilazione inadeguata.

I rischi della Ventilazione Meccanica

La VM, come tutte le procedure terapeutiche, può comportare dei rischi sul paziente. I più frequenti sono:

- **barotrauma**: si manifesta con PNX (pneumotorace), pneumomediastino o enfisema sottocutaneo. I pazienti più soggetti a sviluppare questa complicanza sono le persone affette da BPCO, da ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto) e asma acuto;

- **infezioni**: si parla di **VAP**, ovvero ventilation associated pneumonia (polmonite associata al ventilatore), evento direttamente proporzionale alla durata della ventilazione meccanica;
- **alterazioni emodinamiche**: all'inizio della ventilazione è possibile che si riduca la gittata cardiaca. Questo comporta la riduzione del ritorno venoso, l'aumento delle resistenze vascolari polmonari e il correlato peggioramento della funzionalità del ventricolo sinistro

La polmonite associata alla ventilazione meccanica

Con l'acronimo **VAP** si intende la polmonite associata alla ventilazione meccanica, il cui esordio si manifesta dopo almeno 48 ore dall'inizio della **Ventilazione Meccanica Assistita** (VMA) nei pazienti ricoverati in terapia intensiva (Intensive Care Unit - ICU).

Nel meccanismo patogenetico della VAP, la presenza della "protesi" respiratoria (es. tubo endotracheale) rappresenta il **fattore di rischio principale**, in quanto favorisce microinalazioni del contenuto oro-faringeo, riduzione delle difese delle vie aeree superiori, formazione di un bio-film con conseguente aumento della carica batterica.

Ne consegue che la colonizzazione del tratto aero-digestivo e la contaminazione dei dispositivi del circuito collegati alla via aerea artificiale diventano l'humus perfetto per cui i microrganismi presenti nel cavo oro-faringeo possono giungere nel parenchima polmonare, superare le difese dell'organismo e causare la **reazione infiammatoria locale** con conseguente polmonite.

Nei **pazienti sottoposti a ventilazione meccanica** l'incidenza della VAP si attesta a circa il **22%**.

La mortalità attribuibile alla VAP è del 27%, percentuale che aumenta **fino al 43%** nel caso in cui l'agente che la causa risulti essere antibiotico resistente.

I microrganismi causanti VAP sono nel 56,5% dei casi Gram-negativi, in particolare **Escherichia coli**, **Klebsiella spp**, **Haemophilus Influenzae**. Nel 42% dei casi i patogeni sono cocchi Gram-positivi come ad esempio lo **Staphylococcus aureus**. [26]

[26] https://www.nurse24.it/studenti/procedure/l-infermiere-nella-polmonite-associata-a-ventilazione-vap.html

Papazian L, Klompas M, Luyt CE.
Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review.
Intensive Care Med. 2020;46(5):888-906. doi:10.1007/s00134-020-05980-0
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095206/

Timsit JF, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvllier B.
Update on ventilator-associated pneumonia.
F1000Res. 2017;6:2061. Published 2017 Nov 29. doi:10.12688/f1000research.12222.1
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710313/

Agente patogeno	Frequenza %
Pseudomonas aeruginosa	24,4
Staphylococcus aureus*	20,4
Enterobacteriaeceae**	14,1
Haemophilus	9,8
Streptococcus	8,0
Acinetobacter	7,9
Streptococcus pneumoniae	4,1
Altri	11,3
*MRSA 55,7%, MSSA 44,3% **Klebsiella 15,6%, Escherichia coli 24,1%, Proteus 22,3%, Enterobacter 18,8%, Serratia 12,1%, Altri 7,1%	

Assistenza infermieristica nella prevenzione delle VAP
Gli interventi per la prevenzione della VAP devono iniziare appena prima dell'intubazione del paziente e continuare durante tutta la fase di gestione del paziente connesso al circuito per ventilazione meccanica assistita.

Il tubo endotracheale è la via di accesso per la possibile colonizzazione batterica del tratto respiratorio, di fatto i microorganismi possono diffondersi attraverso l'orofaringe, i seni nasali, le placche dentarie, le narici, il tratto gastrointestinale, i circuiti ventilatori e il contatto paziente-paziente.

Per una buona strategia preventiva è necessario conoscere i **fattori di rischio per lo sviluppo di VAP**.

Fattori di rischio legati alla presenza del tubo endotracheale	Fattori di rischio legati al paziente
› alterazione della clearance muco-ciliare › accumulo di secrezioni sotto-glottiche › formazione di uno strato di materiale biologico endoluminale	› patologie croniche respiratorie › età > 70 anni › alterazione dello stato di coscienza › aspirazione del contenuto gastrico › pH gastrico elevato › pregressa terapia antibiotica

Terapia intensiva respiratoria e assistenza infermieristica (estratto)

Assistenza a pazienti affetti da insufficienza respiratoria

L'**UTIR** viene definita come un'area specialistica pneumologica di monitoraggio e di trattamento dei **pazienti affetti da Insufficienza Respiratoria Acuta** (IRA) da causa primitivamente respiratoria e/o da insufficienza respiratoria cronica (IRC) riacutizzata, dove vengono comunemente impiegate tecniche di monitoraggio prevalentemente non invasive e dove viene preferenzialmente, ma non esclusivamente, impiegata ventilazione meccanica non invasiva.

In UTIR troveranno accoglienza anche **pazienti in fase di prolungato e/o difficile svezzamento** provenienti da UTI convenzionale e pazienti già svezzati, ma **portatori di cannula endotracheale** della quale va valutata la possibilità di rimozione e che necessitano ancora di monitoraggio e/o di interventi intensivi.

A causa dell'alta intensità e complessità assistenziale, l'infermiere si avvale dell'utilizzo di device elettromedicali che permettono il monitoraggio e il supporto delle funzioni vitali, nonché la gestione della terapia farmacologica.

L'unità di degenza, come in tutte le terapie intensive, insieme alla preparazione del personale sanitario e ad un'ottima osservazione clinica, rappresenta una risorsa imprescindibile per un'assistenza meticolosa.

Essa vede la presenza di un **monitor multiparametrico** sul quale è possibile apprezzare:

- frequenza cardiaca e morfologia dell'attività elettrica;
- pressione arteriosa NIBP (non invasive blood pressure);
- saturimetria;
- frequenza respiratoria;
- temperatura corporea;

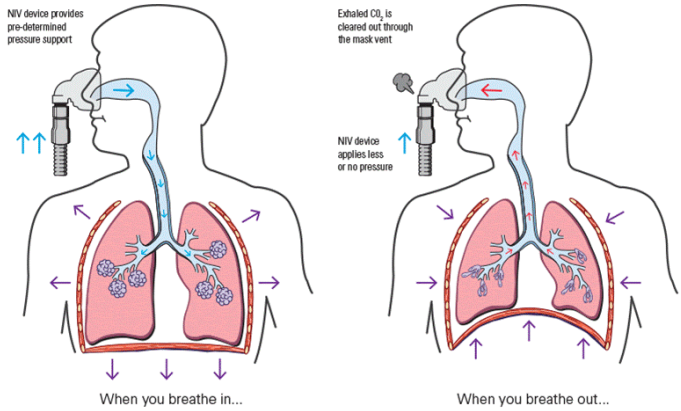
di un **ventilatore meccanico**, che assicura al paziente un supporto ventilatorio con diverse modalità e che garantisce la possibilità di osservare, sul display dello stesso, le onde delle fasi di inspirazione ed espirazione e quindi effettuare un monitoraggio respiratorio; di un **broncoaspiratore** che garantisca, in caso di necessità, un'efficace aspirazione tracheobronchiale e quindi un'ottimale pervietà delle vie aeree; di **pompe infusionali** per la somministrazione di terapia farmacologica "in continuo".

Un'altra peculiarità propria dell'UTIR è la presenza di un **emogasanalizzatore** e di un **fibroscopio**, che all'occorrenza permettono esami diagnostici necessari alla corretta gestione del paziente.

Gestione infermieristica NIV (Non Invasive Ventilation), monitoraggio e indicazioni

La NIV è un sistema ventilatorio di natura meccanica a pressione positiva che si sostituisce all'utente nelle varie fasi degli atti respiratori; può essere nasale, facciale, total-face o a scafandro, a seconda delle esigenze e della tollerabilità. Il ruolo dell'infermiere nella gestione della Non Invasive Ventilation è fondamentale, soprattutto nella fase del riconoscimento precoce di eventuali compromissioni degli scambi gassosi (per acuzie della patologia o per malfunzionamento della macchina).

Monitoraggio e indicazioni pratiche



La **Ventilazione Meccanica Non Invasiva** (**NIMV**), altrimenti indicata come **NIV** (**Non Invasive Ventilation**) o **NPPV** (**Non Invasive Positive Pressure Ventilation**) garantisce un supporto ventilatorio meccanico a pressione positiva che si avvale di diverse strategie ventilatorie.

Richiede un'interfaccia ventilatore-paziente costituita da diversi tipi di device, che comprendono:

- maschera nasale;
- maschera facciale;
- maschera total-face;
- casco [27] o scafandro.

L'efficacia della NIV dipende in gran parte dalle **competenze del personale infermieristico** ben addestrato all'impiego di queste tecniche ventilatorie e con una salda esperienza in relazione a questo genere di pazienti.

Se correttamente applicata, riduce l'intubazione oro-tracheale e la necessità della tracheostomia. Facilita anche lo svezzamento (weaning) dalla ventilazione meccanica invasiva.

La **ventilazione meccanica non invasiva** assicura, inoltre, un grado di efficacia simile a quello della ventilazione invasiva, ma è stata messa a punto allo scopo di evitare le complicazioni legate all'impiego di quest'ultima.

Un altro importante vantaggio è rappresentato dalla possibilità di **evitare al paziente il discomfort del tubo endotracheale e i rischi ad esso connessi**, come l'aumentata incidenza di polmonite ventilatore associata (VAP), il prolungamento della permanenza in Terapia Intensiva e in ospedale o l'incremento della mortalità intraospedaliera.

Tra i **potenziali svantaggi della NIV**, invece, troviamo il disagio causato dall'interfaccia (alcune maschere mal posizionate o lasciate in sede troppo a lungo possono creare lesioni) o la possibilità che il supporto ventilatorio non sia sufficiente a raggiungere un risultato adeguato.

Da qui nasce la necessità di considerare l'efficacia della NIV in dipendenza del contesto operativo in cui è applicata.
Un setting adeguato deve possedere dei requisiti di carattere organizzativo atti a garantire un buon risultato oltre che la qualità dell'assistenza.

Ventilazione non invasiva, quando utilizzarla

Requisiti essenziali per l'impiego della NIV possono essere la possibilità di effettuare un monitoraggio adeguato, la presenza di personale addestrato e motivato, la disponibilità del personale h24 e, infine, la possibilità di un rapido ricorso all'intubazione e alla ventilazione invasiva.

L'infermiere responsabile deve sapere riconoscere i segni fondamentali di peggioramento di **un'Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA)**, conoscere il funzionamento, l'utilizzo e i possibili inconvenienti dei dispositivi per la NIV e avere la capacità di interpretare i dati rilevati dal monitoraggio oltre che essere in grado di agire in modo adeguato in caso di fallimento. La stretta collaborazione medico-infermiere, l'identificazione precoce di segni e sintomi e il riconoscimento dell'evoluzione dello stato clinico del paziente contribuiscono a migliorare la qualità dell'assistenza erogata.

Indicazioni all'impiego della NIV

Le **indicazioni alla NIV riportate in letteratura** comprendono patologie come:

- **IRA secondaria a riacutizzazione di BPCO**: nelle linee guida delle maggiori società di settore (ATS, ERS, BTS, GOLD) la NIV è indicata come il gold-standard per il trattamento dell'IRA secondaria a riacutizzazione di BPCO;
- **IRA secondaria ad edema polmonare acuto cardiogeno (EPAC)**: alcuni studi hanno dimostrato come l'utilizzo della pressione positiva continua (C-pap) sia in grado di ridurre la necessità di intubazione e, quindi, la permanenza dell'assistito in Terapia Intensiva;
- **IRA di tipo ipossiemico, non cardiogena**: in questo caso la raccomandazione delle maggiori società di settore è quella di utilizzare la NIV con approccio strettamente individualizzato e in contesto che consenta un rapido passaggio alla ventilazione invasiva in caso di mancato miglioramento;
- altre indicazioni possono comprendere il **paziente politraumatizzato**, la **sindrome da ipoventilazione dell'obeso**, **l'insufficienza respiratoria in pazienti con patologie neuromuscolari**.

[27] https://www.medimagazine.it/caschi-respiratori-cpap-per-far-fronte-allemergenza-covid-19-cosa-sono-e-come-funzionano/

Controindicazioni all'impiego della NIV

La ventilazione non invasiva, invece, è controindicata nei seguenti casi:

- coma o stato neurologico gravemente compromesso;
- paziente non collaborante, agitato e confuso;
- necessità di proteggere le vie aeree, ostruzioni delle vie aeree superiori, secrezioni bronchiali importanti, impossibilità di eliminare le secrezioni;
- PNX, se non drenato;
- instabilità emodinamica e severe aritmie;
- anormalità anatomiche facciali congenite o seguite a traumi, recente trauma cranio-facciale;
- recente intervento chirurgico delle vie aeree superiori o del tratto gastrointestinale;
- vomito;
- epistassi;
- comorbilità severe.

Negli anni la NIV è diventata un presidio terapeutico ampiamente accessibile ai reparti di degenza ordinaria per assicurare sviluppi dal punto di vista della risposta ai bisogni della persona, ma diventa cruciale avere la possibilità di identificare a priori gli individui nei quali la NIV ha elevate probabilità di fallire, in maniera tale da decidere di gestire questi pazienti in reparti attrezzati (come le ICU), dove sia rapidamente e facilmente disponibile la ventilazione meccanica invasiva.

Fattori prognostici positivi all'utilizzo della NIV

- $PaCO_2$ elevata in presenza di ipossiemia moderata;
- pH 7,25-7,35;
- miglioramento di pH, PaO_2/FiO_2, $PaCO_2$ e frequenza respiratoria in un'ora e sensorio conservato.

Fattori prognostici negativi all'utilizzo della NIV

- elevato score fisiologico (APACHE II, SAPS II);
- presenza di polmonite;
- secrezioni abbondanti;
- edentulia (respirazione nasale);
- stato nutrizionale scadente;
- sensorio compromesso.

Tra le modalità ventilatorie quelle che più di tutte si sono affermate per l'utilizzo non invasivo sono la **Pressione positiva Continua delle vie Aeree** (**C-PAP**) e la **Ventilazione a Supporto di Pressione** (**PSV**) eventualmente associata ad applicazione di una **Pressione Positiva di fine Espirazione Esterna** (**PEEP**).

La **C-PAP** consiste nell'erogazione di una pressione positiva costante durante il ciclo respiratorio, mentre la **PSV** consiste nell'erogazione di una pressione superiore a quella di fine espirazione, che viene selezionata dall'operatore al fine di supportare i muscoli del paziente durante l'inspirazione.

Danni causati dalla ventilazione meccanica invasiva [28]

Nel 1967, il termine " sindrome da respiratore polmonare " è stato coniato per descrivere il danno alveolare diffuso e le membrane ialine riscontrate negli studi post-mortem di pazienti sottoposti a ventilazione a pressione positiva. [29]

Durante i decenni seguenti, studi con modelli sperimentali hanno mostrato gli effetti deleteri della ventilazione ad alta pressione positiva e il beneficio ottenuto dall'applicazione della pressione positiva di fine espirazione (PEEP).

Questi studi pionieristici hanno permesso di introdurre il concetto sperimentale di

- danno polmonare indotto dal ventilatore (**VILI**) e, in seguito, la sua controparte clinica del
- danno polmonare associato al ventilatore (**VALI**). [30]

[28] Antonelli M, Azoulay E, Bonten M, et al.
Year in review in Intensive Care Medicine, 2008: II. Experimental, acute respiratory failure and ARDS, mechanical ventilation and endotracheal intubation.
Intensive Care Med. 2009;35(2):215-231. doi:10.1007/s00134-008-1380-5
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-008-1380-5.pdf

Amado-Rodríguez L, Del Busto C, García-Prieto E, Albaiceta GM.
Mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome: The open lung revisited.
Med Intensiva. 2017;41(9):550-558. doi:10.1016/j.medin.2016.12.012
https://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569117300281

Bates JHT, Smith BJ.
Ventilator-induced lung injury and lung mechanics.
Ann Transl Med. 2018;6(19):378. doi:10.21037/atm.2018.06.29
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212358/

Gattinoni, L., Marini, J.J., Collino, F. et al.
The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past.
Crit Care 21, 183 (2017). https://doi.org/10.1186/s13054-017-1750-x
https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1750-x

Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT.
Ventilator-induced Lung Injury.
Clin Chest Med. 2016;37(4):633-646. doi:10.1016/j.ccm.2016.07.004
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131805/

Cruz FF, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P.
Ventilator-induced lung injury during controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: less is probably better.
Expert Rev Respir Med. 2018;12(5):403-414. doi:10.1080/17476348.2018.1457954
https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2018.1457954

Chen L, Xia HF, Shang Y, Yao SL.
Molecular Mechanisms of Ventilator-Induced Lung Injury.
Chin Med J (Engl). 2018;131(10):1225-1231. doi:10.4103/0366-6999.226840
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5956775/

Ventilator management strategies for adults with acute respiratory distress syndrome
https://www.uptodate.com/contents/ventilator-management-strategies-for-adults-with-acute-respiratory-distress-syndrome

[29] Respirator lung syndrome.
Minn Med. 1967;50(11):1693-1705.
[30] Webb HH, Tierney DF.
Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure.
Am Rev Respir Dis. 1974;110(5):556-565. doi:10.1164/arrd.1974.110.5.556
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4611290/

Akoumianaki E, Vaporidi K, Georgopoulos D.
The Injurious Effects of Elevated or Non-elevated Respiratory Rate during Mechanical Ventilation.
Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(2):149-157. doi:10.1164/rccm.201804-0726CI
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201804-0726CI

Le condizioni primarie che influenzano l'insorgenza del VILI sono il:

- "baby lung" [nella maggior parte dei pazienti con danno polmonare acuto/sindrome da distress respiratorio, il tessuto normalmente aerato ha le dimensioni del polmone di un bambino di 5-6 anni (300-500 g di tessuto aerato)] [31],
- la reclutabilità (o reclutamento) parenchimale [32]
- il grado di disomogeneità polmonare. [33]

I tre meccanismi classici responsabili del VALI sono:

- il biotrauma,
- il barotrauma / volutrauma
- l'atelectrauma [34]

E' importante evidenziare che in termini biomeccanici, la deformazione del polmone viene misurata in termini di "**strain**" (sforzo o tensione), definita come la variazione relativa del volume normalizzata da un volume di riferimento. Questa proprietà biomeccanica può essere definita per l'intero polmone (deformazione globale) come il rapporto tra la Vt (Tital volume) e un volume di riferimento, solitamente il volume d'aria alla fine dell'espirazione passiva, e la capacità funzionale residua (FRC).

Ventilator Induced Lung Injury (VILI)
https://academy.esicm.org/mod/emodulepage/view.php?id=7977

Ventilator Induced Lung Injury: an update
http://www.attidellaaccademialancisiana.it/76/19/articolo/Ventilator-Induced-Lung-Injury-an-update

L. Gattinoni, E. Carlesso, P. Cadringher, F. Valenza, F. Vagginelli, D. Chiumello
Trigger fisici e biologici del danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI) e sua prevenzione
http://www.sidamgroup.com/wp-content/uploads/2020/05/Gattinoni-2.pdf

[31] L. Gattinoni A. Pesenti
Il concetto di "baby lung"
Intensive Care Med (2005) 31:776-784 Intensive Care Med (2006) 3:205-213 Ed. Italiana
http://www.timeoutintensiva.it/tecne_data/88_7_Il_Concetto_di_Baby_Lung-1550.pdf

Marini, John J. MD1; Gattinoni, Luciano MD2
Time Course of Evolving Ventilator-Induced Lung Injury: The "Shrinking Baby Lung",
Critical Care Medicine: August 2020 - Volume 48 - Issue 8 - p 1203-1209 doi: 10.1097/CCM.0000000000004416
https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2020/08000/time_course_of_evolving_ventilator_induced_lung.15.aspx

[32] Reclutamento Polmonare durante Ventilazione Meccanica in Pressione Positiva in Terapia Intensiva: che cosa possiamo imparare dalla letteratura?
http://www.anestesiarianimazione.com/2006/04f.asp

Le manovre di reclutamento alveolare nell'ALI/ARDS: quale reale utilità?
A.N. Cracchiolo, D.M. Palma (2010)
http://www.timeoutintensiva.it/studentcorner/25_Le%20manovre%20di%20reclutamento%20alveolare.pdf

[33] Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, et al.
The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past.
Crit Care. 2017;21(1):183. Published 2017 Jul 12. doi:10.1186/s13054-017-1750-x
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508674/

Madahar P, Beitler JR.
Emerging concepts in ventilation-induced lung injury.
F1000Res. 2020;9:F1000 Faculty Rev-222. Published 2020 Mar 31. doi:10.12688/f1000research.20576.1
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111496/

[34] Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT.
Ventilator-induced Lung Injury.
Clin Chest Med. 2016;37(4):633-646. doi:10.1016/j.ccm.2016.07.004
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131805/

Slutsky AS, Ranieri VM.
Ventilator-induced lung injury
[published correction appears in N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1668-9]. N Engl J Med. 2013;369(22):2126-2136. doi:10.1056/NEJMra1208707
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24283226/

Analogamente, la forza che agisce su un'unità di superficie, producendone la deformazione, è lo "**stress**" (sollecitazione).
La pressione transpolmonare corrisponde allo stress nel polmone. Lo strain e lo stress nel tessuto polmonare sono strettamente correlati tra loro attraverso la relazione *stress = elasticità del tessuto x strain*.

Si ritiene che entrambi giochino un ruolo importante nell'insorgenza e nello sviluppo del danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI). È noto che valori elevati (non fisiologici) di deformazione, misurati come deformazione del tessuto polmonare rispetto alla variazione di volume, sono dannosi per il polmone e aumentano la mortalità nei pazienti con ARDS in MV [35]

Biotrauma [36]
E' causato dallo stimolo meccanico che comporta l'applicazione di una pressione positiva durante i trigger della ventilazione meccanica, attraverso un processo di meccanotrasduzione, e induce una risposta biologica caratterizzata dalla secrezione di citochine proinfiammatorie e dall'emergere di un infiltrato neutrofilo.
Di conseguenza, c'è un rilascio di mediatori infiammatori dal polmone ventilato che può portare a una diffusione sistemica, contribuendo allo sviluppo della sindrome da disfunzione multipla d'organo. [37]

Il biotrauma contribuisce alla persistenza del processo infiammatorio ed è associato a prognosi peggiore nei pazienti con ARDS. [38]
In particolare tra i mediatori più frequentemente riportati ci sono le [39]:
Citochine: TNF-alfa, IL-1, IL-6, MIP-2 e il pre-B-cell colony enhancing factor sono tra i primi mediatori dell'infiammazione che si ritiene contribuiscano al VILI

[35] Davide Chiumello et al.
Stress e strain polmonare durante ventilazione meccanica per sindrome da distress respiratorio acuto
http://www.nutrivent.eu/pdf/Chiumello-2.pdf

Cruces P, Retamal J, Hurtado DE, et al.
A physiological approach to understand the role of respiratory effort in the progression of lung injury in SARS-CoV-2 infection.
Crit Care. 2020;24(1):494. Published 2020 Aug 10. doi:10.1186/s13054-020-03197-7
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416996/

[36] Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS.
Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications.
Chest. 2016;150(5):1109-1117. doi:10.1016/j.chest.2016.07.019
https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2816%2952763-9

Chen L, Xia HF, Shang Y, Yao SL.
Molecular Mechanisms of Ventilator-Induced Lung Injury.
Chin Med J (Engl). 2018;131(10):1225-1231. doi:10.4103/0366-6999.226840
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5956775/

[37] Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS.
Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome.
JAMA. 2000;284(1):43-44. doi:10.1001/jama.284.1.43
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10872010/

[38] González-López A, Astudillo A, García-Prieto E, et al.
Inflammation and matrix remodeling during repair of ventilator-induced lung injury.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2011;301(4):L500-L509. doi:10.1152/ajplung.00010.2011
https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajplung.00010.2011

Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A.
Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome.
Chest. 1995;108(5):1303-1314. doi:10.1378/chest.108.5.1303
https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)35708-7/fulltext

[39] Jaecklin T, Otulakowski G, Kavanagh BP.
Do soluble mediators cause ventilator-induced lung injury and multi-organ failure?
Intensive Care Med. 2010;36(5):750-757. doi:10.1007/s00134-010-1850-4
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-010-1850-4.pdf

Fattori della coagulazione: La fibrina intra-alveolare è comune nei polmoni danneggiati [40].
I mediatori proinfiammatori possono stimolare l'espressione del fattore tissutale che attiva la coagulazione [41], sopprimere l'attivazione della proteina C (APC) e promuovere la secrezione sia della trombomodulina che dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1) [42].

L'aumento dei livelli di quest'ultimo è rilevabile nell'ARDS ed è correlato all'esito della malattia.
Coerentemente con questi effetti, il danno da ventilazione provoca alterazioni simili nella coagulazione [43] e la ventilazione protettiva attenua tali effetti. [44]

Ormoni: un ormone prototipo correlato alla lesione polmonare è l'angiotensina II che stimola l'espressione di mediatori proinfiammatori come l'interleuchina-8/Neutrophil Chemoattractant (CINC)-3 indotto da citochine e interleuchina-6 attraverso i recettori dell'angiotensina II di tipo 1 e tipo 2. [45]

La ventilazione meccanica sovraregola il sistema renina-angiotensina (RAS) [46] e l'attività di ACE (angiotensin-converting enzyme), aumentando la conversione dell'Angiotensina-I in Angiotensina-II [47]

---

[40] Dreyfuss D, Saumon G.
Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies.
Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(1):294-323. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9604014
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.157.1.9604014

[41] van der Poll T, de Jonge E, Levi M.
Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation.
Semin Thromb Hemost. 2001;27(6):639-651. doi:10.1055/s-2001-18868
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11740687/

[42] Ware LB, Camerer E, Welty-Wolf K, Schultz MJ, Matthay MA.
Bench to bedside: targeting coagulation and fibrinolysis in acute lung injury.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006;291(3):L307-L311. doi:10.1152/ajplung.00157.2006
https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajplung.00157.2006

[43] Dahlem P, Bos AP, Haitsma JJ, Schultz MJ, Meijers JC, Lachmann B.
Alveolar fibrinolytic capacity suppressed by injurious mechanical ventilation.
Intensive Care Med. 2005;31(5):724-732. doi:10.1007/s00134-005-2588-2
https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-005-2588-2

[44] Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, et al.
Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury.
Anesthesiology. 2006;105(4):689-695. doi:10.1097/00000542-200610000-00013
https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1931049

[45] Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J.
Inflammation and angiotensin II.
Int J Biochem Cell Biol. 2003;35(6):881-900. doi:10.1016/s1357-2725(02)00271-6
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12676174/

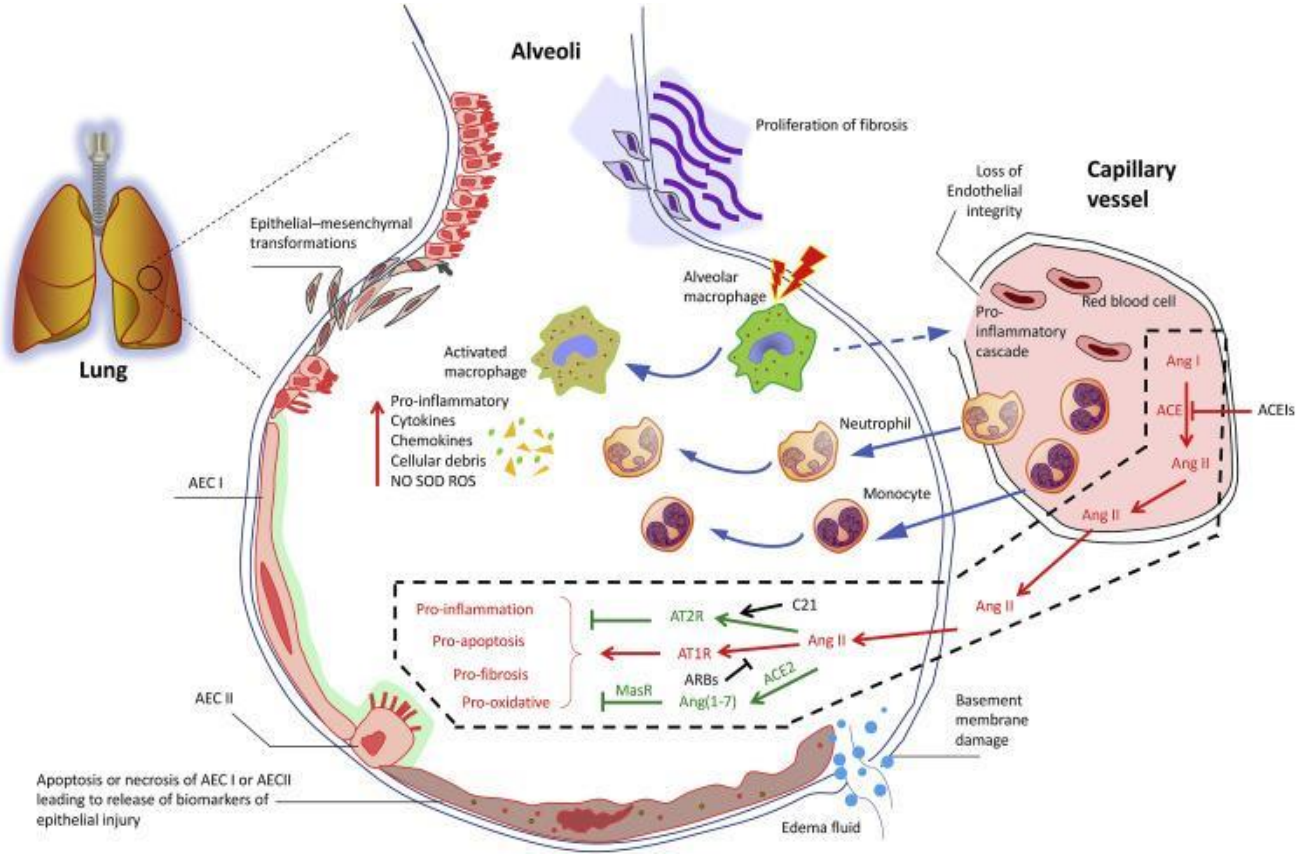
Cheng H, Wang Y, Wang GQ.
Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19.
J Med Virol. 2020;92(7):726-730. doi:10.1002/jmv.25785
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7317908/

Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Egido J.
Angiotensin II: a double-edged sword in inflammation.
J Nephrol. 2000;13 Suppl 3:S101-S110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11132026/

[46] Zambelli V, Grassi A, Bellani G.
Role of the Renin-Angiotensin System in ARDS.
Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2012. 2012;2012:171-181. Published 2012 Sep 21. doi:10.1007/978-3-642-25716-2_17
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7120601/pdf/978-3-642-25716-2_Chapter_17.pdf

[47] Wang D, Chai XQ, Magnussen CG, et al.
Renin-angiotensin-system, a potential pharmacological candidate, in acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation.
Pulm Pharmacol Ther. 2019;58:101833. doi:10.1016/j.pupt.2019.101833
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110665/

Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, et al.
Ventilator-induced inflammatory response in lipopolysaccharide-exposed rat lung is mediated by angiotensin-converting enzyme.
Am J Pathol. 2010;176(5):2219-2227. doi:10.2353/ajpath.2010.090565



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110665/

Panoramica dei componenti RAS all'interno di ARDS. Patologicamente, l'ARDS è caratterizzata da infiltrazione di cellule infiammatorie nei polmoni, perdita dell'integrità epiteliale ed endoteliale, aumento della permeabilità capillare, edema polmonare interstiziale e fibrosi. Ang-II, che si trova in una posizione centrale in RAS, è originato da Ang-I a monte da ACE. Poiché l'ACE è espresso in abbondanza nell'intera rete capillare polmonare, una quantità considerevole di Ang-II entra negli alveoli polmonari quando si manifesta l'ARDS. Ang-II si combina con AT1R o AT2R, entrambi espressi in AEC e le cellule infiammatorie negli alveoli, esercitando effetti opposti. Nel complesso, Ang-II / AT1R promuove l'attivazione e il reclutamento delle cellule infiammatorie, induce AEC polmonari e apoptosi di PVMEC, portando a una maggiore permeabilità microvascolare e perdita di integrità epiteliale ed endoteliale. Al contrario, l'attivazione di AT2R attenua funzionalmente l'infiammazione, migliora la sopravvivenza di AEC e PVMEC, riduce la fibrosi polmonare e l'accumulo di collagene, con conseguente miglioramento della funzione polmonare e dell'ossigenazione. Inoltre, Ang-II viene ulteriormente metabolizzato in Ang- (1–7) a valle da ACE2. L'angiotensina- (1–7) si combina con MasR per antagonizzare l'effetto Ang-II / AT1R, quindi funzionalmente simile all'AT2R.

Abbreviazioni: sistema renina-angiotensina (RAS), sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), angiotensina- (1-7) [Ang- (1-7)], Bloccanti AT1R (ARB), composto 21 (C21), recettore dell'angiotensina di tipo 1 (AT1R), recettore dell'angiotensina di tipo 2 (AT2R), cellule epiteliali alveolari (AEC), cellule endoteliali microvascolari polmonari (PVMEC), recettore Mas (MasR), nitrico ossido (NO), superossido dismutasi (SOD), specie reattive dell'ossigeno (ROS)

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861087/

Jerng JS, Hsu YC, Wu HD, et al.
Role of the renin-angiotensin system in ventilator-induced lung injury: an in vivo study in a rat model.
Thorax. 2007;62(6):527-535. doi:10.1136/thx.2006.061945
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2117227/

Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Haitsma JJ, et al.
ACE mediates ventilator-induced lung injury in rats via angiotensin II but not bradykinin.
Eur Respir J. 2008;31(2):363-371. doi:10.1183/09031936.00060207
https://erj.ersjournals.com/content/31/2/363.long

Mediatori derivati dai lipidi: eicosanoidi [48], fattori di attivazione piastrinica [49] e sfingolipidi [50] sono stati proposti come mediatori del danno polmonare. [51]

È importante notare che questi mediatori sono implicati anche nell'insorgenza delle complicazioni gravi-fatali del COVID-19, in particolare l'overespressione delle citochine proinfiammatorie, l'attivazione dei mediatori della coagulazione, la sottoregolazione dei recettori ACE2 e l'overespressione dell'angiotensina II [danno polmonare associato al COVID-19 (CALI) * [52]]

In particolare, il polmone perde la protezione del sistema RAS non canonico come conseguenza della sottoregolazione di ACE2 dopo l'endocitosi indotta dal SARS-CoV-2.

Di conseguenza, la via canonica ACE / Ang II / AT1R diventa dominante e i livelli di Ang II aumentano con la conseguente promozione di fibrosi, ipertrofia miocardica, aumento dei ROS, vasocostrizione, infiammazione, disfunzione endoteliale e ipercoagulazione. [53]

Per tale motivo si può sostenere che **i malati COVID-19 con complicazioni polmonari sono maggiormente suscettibili a manifestare il danno polmonare indotto dalla ventilazione meccanica**.

***Danno polmonare associato al COVID-19 (CALI)**

Il SARS-CoV-2 sembra indurre un danno polmonare acuto in modo simile ad altri virus respiratori, ma con sintomi aggiuntivi derivati da alterazioni nella fase di risoluzione infiammatoria e nel sistema RAS-KKS * [54],

[48] Miyahara T, Hamanaka K, Weber DS, et al.
Cytosolic phospholipase A2 and arachidonic acid metabolites modulate ventilator-induced permeability increases in isolated mouse lungs.
J Appl Physiol (1985). 2008;104(2):354-362. doi:10.1152/japplphysiol.00959.2006
https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/japplphysiol.00959.2006

Meliton AY, Muñoz NM, Meliton LN, Birukova AA, Leff AR, Birukov KG.
Mechanical induction of group V phospholipase A(2) causes lung inflammation and acute lung injury.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2013;304(10):L689-L700. doi:10.1152/ajplung.00047.2013
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3652060/

[49] Maniatis NA, Kotanidou A, Catravas JD, Orfanos SE.
Endothelial pathomechanisms in acute lung injury.
Vascul Pharmacol. 2008;49(4-6):119-133. doi:10.1016/j.vph.2008.06.009
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110599/

[50] Ghidoni R, Caretti A, Signorelli P.
Role of Sphingolipids in the Pathobiology of Lung Inflammation.
Mediators Inflamm. 2015;2015:487508. doi:10.1155/2015/487508
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681829/

[51] Jaecklin T, Engelberts D, Otulakowski G, O'Brodovich H, Post M, Kavanagh BP.
Lung-derived soluble mediators are pathogenic in ventilator-induced lung injury.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2011;300(4):L648-L658. doi:10.1152/ajplung.00305.2010
https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajplung.00305.2010

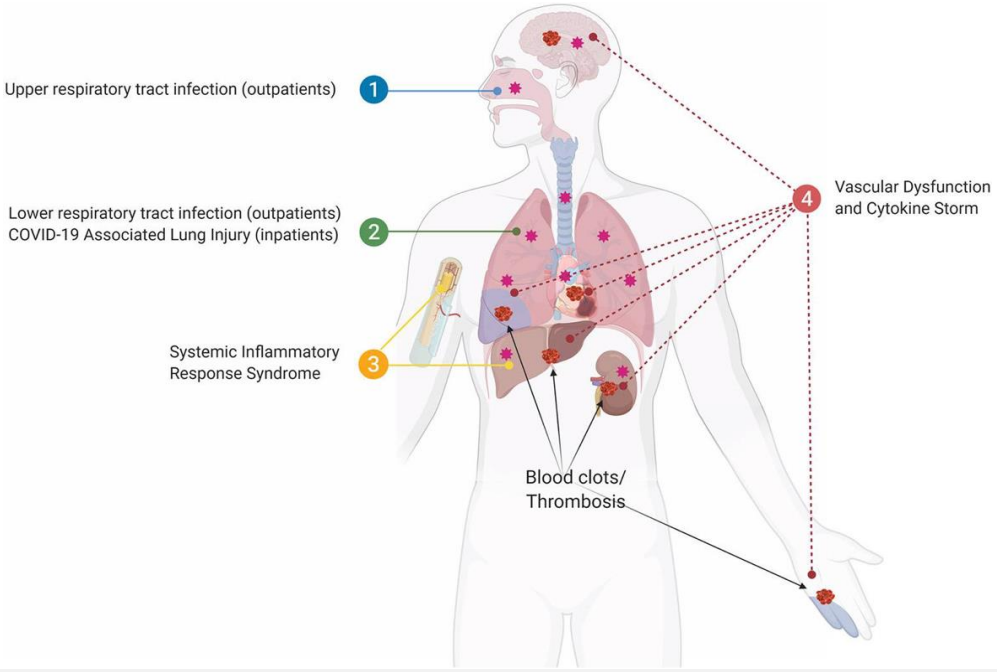
[52] Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, Schmidt NW.
Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19.
Front Immunol. 2020;11:1626. Published 2020 Jun 26. doi:10.3389/fimmu.2020.01626
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7344249/

[53] Banu N, Panikar SS, Leal LR, Leal AR.
Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications
[published online ahead of print, 2020 Jun 3]. Life Sci. 2020;256:117905. doi:10.1016/j.lfs.2020.117905
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002432052030655X?via%3Dihub#f0010

Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N.
The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)
[published online ahead of print, 2020 Jul 28]. EBioMedicine. 2020;58:102887. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102887
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387269/

[54] Jia H.
Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease.
Shock. 2016;46(3):239-248. doi:10.1097/SHK.0000000000000633
https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2016/09000/Pulmonary_Angiotensin_Converting_Enzyme_2__ACE2_.3.aspx

probabilmente a causa della sottoregolazione di ACE2 e/o eliminazione degli pneumociti di tipo II [55]. L'eliminazione degli pneumociti di tipo II potrebbe spiegare il lento recupero dei tessuti nei pazienti con COVID-19 grave.



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7344249/

*** KKS indica il sistema chinina-callicreina (Kinin-Kallikrein, o sistema delle chinine); RAS, sistema renina-angiotensina**

Le quattro fasi dell'infezione da SARS-CoV-2.
(1) Infezione delle vie respiratorie superiori e inferiori (pazienti ambulatoriali);
(2) Lesione polmonare associata a COVID-19 (CALI), in cui alcuni pazienti saranno ricoverati (pazienti ricoverati);
(3) sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), in cui il midollo osseo e la risposta della fase acuta del fegato accumulano fattori pro-trombotici con conseguente formazione di coaguli di sangue / trombosi; **(4)** Il ricircolo prolungato tra infiammazione polmonare e sistemica provoca disfunzione vascolare multiorgano e sindrome da tempesta di citochine.

I modelli di risposta infiammatoria sistemica indotta da danno polmonare suggeriscono fortemente che l'infiammazione polmonare è un modello "a due colpi".
Ciò significa che l'infiammazione sottostante, causata nel polmone o proveniente da un altro sito (p. es., malattie cardiovascolari, obesità, diabete e malattie del fegato) può ritornare nel polmone in seguito ad una nuova infezione come il SARS-CoV-2, con conseguente esacerbazione dell'infiammazione locale e sistemica.
Il sistema RAS-KKS è già interessato anche in tutte le condizioni di rischio, compreso l'invecchiamento.

[55] Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al.
SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes.
Nat Med. 2020;26(5):681-687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6
https://www.nature.com/articles/s41591-020-0868-6

Barotrauma/volutrauma

Si tenga presente che il termine " barotrauma" [56] è da riferirsi a uno “stress” eccessivo indotto dalla pressione (ciò include il pneumotorace, pneumomediastino, enfisema sottocutaneo ed embolia gassosa), mentre il "volutrauma " [57] a uno “strain” eccessivo.

Studi sperimentali presentati su ratti alle alte pressioni ventilatorie hanno mostrato un danno alveolare per eccesso di allungamento, consistente in edema perivascolare e alveolare. [58] È noto che l'uso di volumi elevati può causare la rottura delle pareti alveolari.

L'eccessivo allungamento polmonare è aumentato a causa della coesistenza di alveoli sani e aree collassate non aerate. Questa eterogeneità regionale può aggravare il danno polmonare negli alveoli aerati precedentemente sani e nelle aree dell'interfaccia aerate/non aerate, anche quando per la ventilazione vengono utilizzati volumi bassi.

Una ricerca recente che conferma il danno polmonare da ventilazione invasiva è stata pubblicata da Georgeann McGuinness et nell’articolo “*High Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 Infection on Invasive Mechanical Ventilation*” [59] nel quale viene riportato che il barotrauma è un fattore di rischio indipendente di morte nel COVID-19 (OR = 2.2, p = .03) ed è associato a una degenza ospedaliera più lunga (OR = .92, p <.001). Ne segue che i pazienti con infezione da COVID-19 sottoposti a ventilazione meccanica invasiva hanno manifestato un tasso più elevato di barotrauma rispetto ai pazienti con ARDS e ai pazienti senza infezione da COVID-19.

Atelectrauma

La ventilazione meccanica può causare variazioni cicliche dell'aerazione degli alveoli, che portano a danni all'epitelio dovuti all'emergere di forze di taglio alle interfacce tra aria e fluido nel polmone danneggiato e alla generazione di fenomeni di alveoli a collasso aperto.[60]

[56] Ioannidis G, Lazaridis G, Baka S, et al.
Barotrauma and pneumothorax.
J Thorac Dis. 2015;7(Suppl 1):S38-S43. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.31
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332090/

Diaz R, Heller D.
Barotrauma And Mechanical Ventilation.
[Updated 2020 Jun 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545226/

[57] Carrasco Loza R, Villamizar Rodríguez G, Medel Fernández N.
Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Volutrauma and Molecular Effects.
Open Respir Med J. 2015;9:112-119. Published 2015 Jun 26. doi:10.2174/1874306401509010112
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541417/

[58] Webb HH, Tierney DF.
Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure.
Am Rev Respir Dis. 1974;110(5):556-565. doi:10.1164/arrd.1974.110.5.556
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1974.110.5.556

[59] McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, et al.
High Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 Infection on Invasive Mechanical Ventilation
[published online ahead of print, 2020 Jul 1]. Radiology. 2020;202352. doi:10.1148/radiol.2020202352
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336751/

[60] Gattinoni L, Quintel M, Marini JJ.
Volutrauma and atelectrauma: which is worse?
Crit Care. 2018;22(1):264. Published 2018 Oct 25. doi:10.1186/s13054-018-2199-2
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203268/

Cipulli F, Vasques F, Duscio E, Romitti F, Quintel M, Gattinoni L.
Atelectrauma or volutrauma: the dilemma.

L'applicazione di PEEP minimizza lo stress di chiusura e riapertura negli spazi alveolari, riducendo così il danno polmonare.

Types of ventilator induced lung injury (VILI) [24].

Injury	Mechanism	Minimization Strategy
Atelectrauma (Recruitment/derecruitment injury)	Lung injury caused by cyclic opening and collapse of atelectatic, but recruitable lung units.	Ensure appropriate PEEP and tidal volumes.
Barotrauma	Lung injury (e.g. pneumothorax, pneumomediastinum, etc.) caused by high transpulmonary pressure disrupting the alveolar structures.	Minimize excessive airway pressure and tidal volumes.
Biotrauma	Mechanical lung injury causes up-regulation and release of cytokines with a subsequent pulmonary and systemic inflammatory response causing multi-organ dysfunction.	Lung protective strategy while treating the underlying cause. Consider immunomodulating therapies (e.g. corticosteroids).
Oxygen toxicity	Injury caused by the inability of cells to overcome oxygen free radicals, and absorption atelectasis.	Turn down FiO_2 as soon as possible to target an oxygen saturation of 92–96%.
Patient self-inflicted lung injury (P-SILI)	Intense inspiratory force by the patient causing high transpulmonary pressure swings.	Increase sedation with or without neuromuscular blockade if persistent, excessive, spontaneous respiratory effort is present.
Shearing injury	High shear forces at the junction of the collapsed and open lung units causing lung injury.	Use appropriate PEEP to maintain recruitment and low tidal volumes. Modes like airway pressure release ventilation (APRV) may reduce shear stress.
Volutrauma	Non-homogenous lung injury caused by alveolar overdistension.	Ensure a low tidal volume of 4–8 mL/kg PBW.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335247/

Ai meccanismi biomeccanici sovraesposti si aggiungono l'**ergotrauma** (cioè la diffusione di energia dalla dinamica di cicli respiratori ad alto stress), il **trauma vascolare** (lesione endoteliale dovuta all'espansione alveolare) e il **trauma emodinamico** (lesioni endoteliali dovute a maggiori pressioni idrostatiche capillari o a forze di taglio). [61]

La potenza meccanica e l'ergotrauma

Per quanto riguarda in particolare l'ergotrauma, è importante citare quanto riportato nell'articolo "*Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power*" di Marini et al: [62] sebbene la maggior parte delle linee guida e delle pratiche cliniche siano certamente difendibili

J Thorac Dis. 2018;10(3):1258-1264. doi:10.21037/jtd.2018.02.71
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5906244/

[61] Grune J, Tabuchi A, Kuebler WM.
Alveolar dynamics during mechanical ventilation in the healthy and injured lung.
Intensive Care Med Exp. 2019;7(Suppl 1):34. Published 2019 Jul 25. doi:10.1186/s40635-019-0226-5
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6658629/

[62] Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L.
Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power.
Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(7):767-774. doi:10.1164/rccm.201908-1545CI
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7124710/

Marini JJ.

sulla base di modelli sperimentali, va sottolineato che nessuno studio clinico ha ancora dimostrato direttamente che la stessa VILI sia il nesso causale tra strategia di ventilazione e il rischio di mortalità, e non sappiamo quale percentuale dell'eventuale rischio di mortalità sia direttamente attribuibile alla ventilazione meccanica stessa. Inoltre, la ventilazione è intrinsecamente un processo dinamico, non statico.

Nonostante vi sia un accordo generale sul fatto che stress e tensioni di tidal intollerabili applicati ripetutamente ai tessuti polmonari sensibili siano in grado di avviare il processo VILI, persistono interrogativi su come esattamente queste forze si sviluppano e danneggiano.

Gli autori ipotizzano quindi che le cause del danno polmonare legate al ventilatore possono essere unificate in un'unica variabile: la **potenza meccanica**. [63]
Infatti deve essere spesa energia per causare lesioni e il prodotto dello stress applicato e della tensione risultante determina l'energia erogata ai polmoni per ogni ciclo respiratorio.

Ne segue che il potenziale lesivo del pattern di inflazione dipende dalla vulnerabilità dei tessuti, dal numero di cicli ad alta energia intollerabili applicati nell'unità di tempo (potenza meccanica) e dalla durata di tale esposizione.

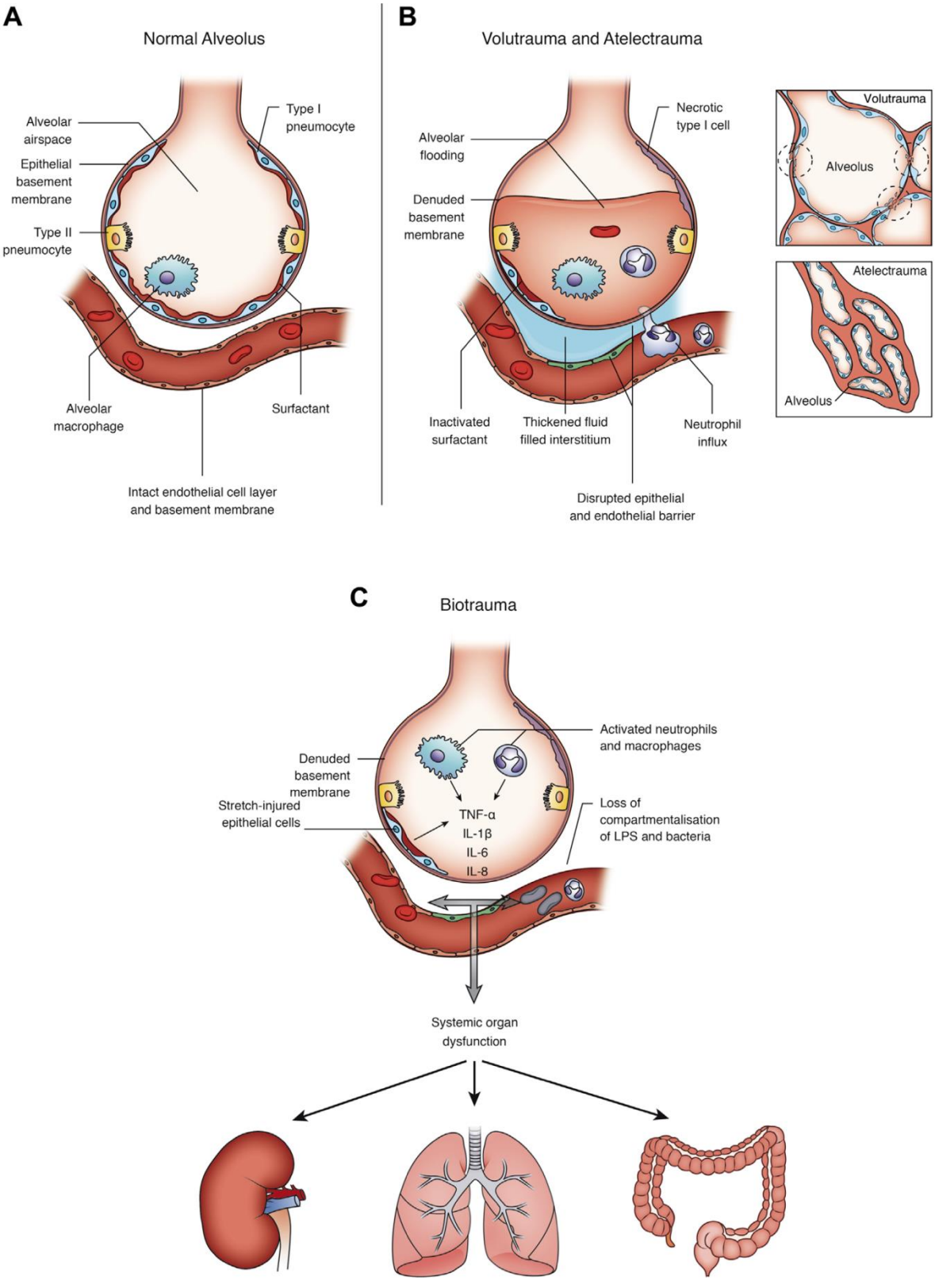
Definitions of Ventilator-induced Lung Injury Energetics

Stress	Forces tending to cause (and oppose) extension from resting state
Strain	Amount of elongation in the direction of applied force, relative to initial length
Energy per cycle	The entity that performs work of inflation
	Integral of pressure and inspiratory flow: $\int P\Delta V dt$
	Force × length product:
	pressure (force/area) × volume (area × length)
Power	Energy expended per unit time
	Product of inflation energy × ventilating frequency
Threshold	Stress–strain level at which tidal damage is initiated
Cumulative energy load and cumulative strain	Total number of energy or strain cycles delivered over a given period
Specific power	Power/volume on which it acts
Unaccounted (absorbed) energy	Inflation energy that is neither stored as potential energy nor dissipated in driving airflow

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7124710/

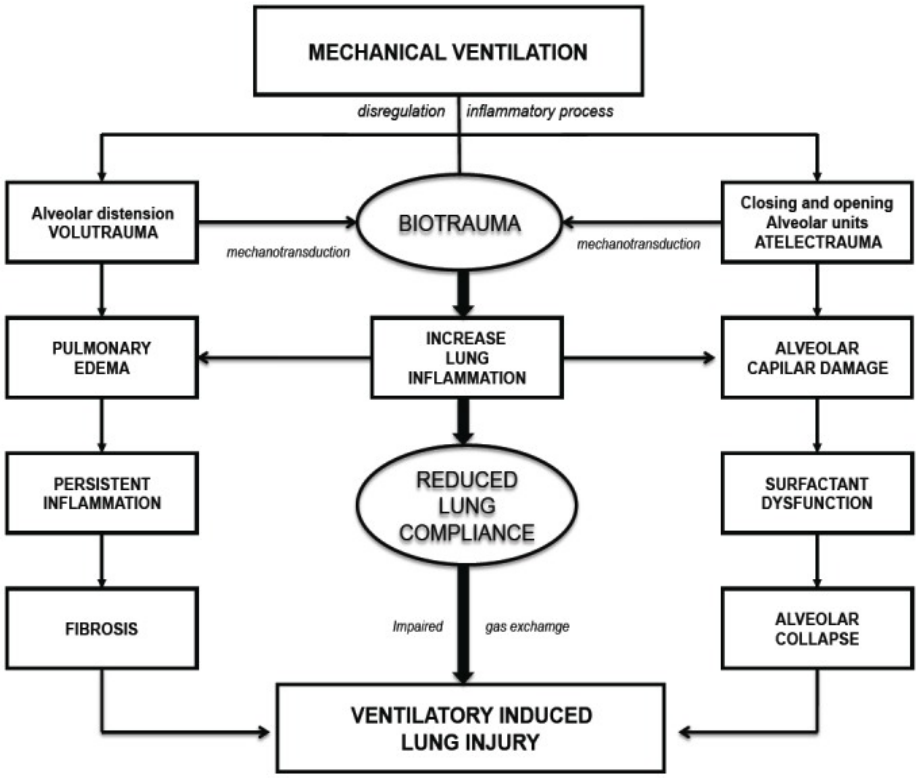
Dissipation of energy during the respiratory cycle: conditional importance of ergotrauma to structural lung damage.
Curr Opin Crit Care. 2018;24(1):16-22. doi:10.1097/MCC.0000000000000470
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29176330/

[63] Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al.
Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention.
Ann Transl Med. 2017;5(14):286. doi:10.21037/atm.2017.07.08
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537108/

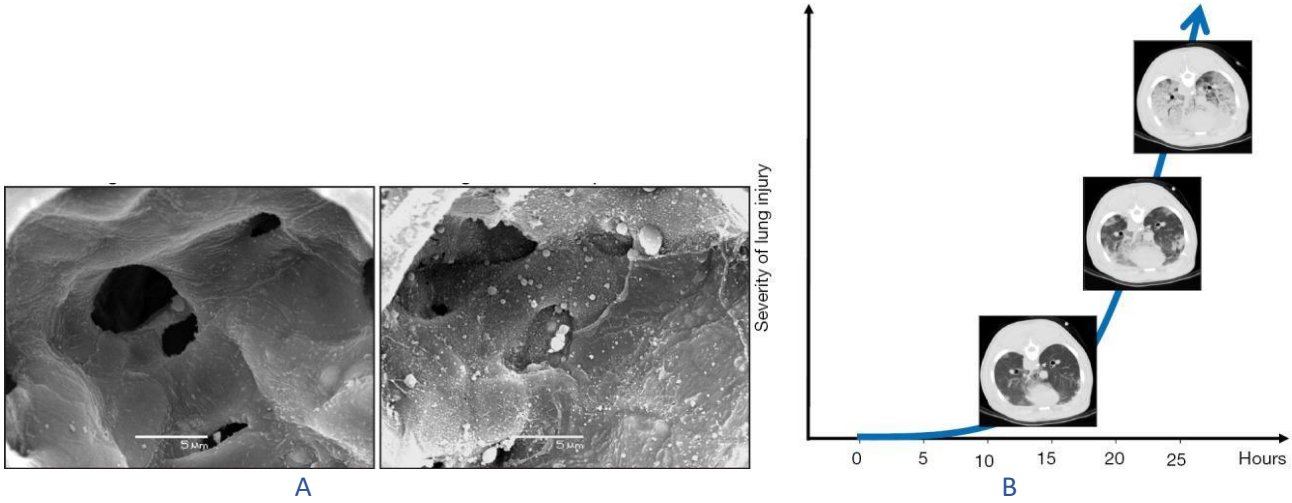


https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2816%2952763-9

A, **L'alveolo normale**. **B**, **L'alveolo danneggiato dalla ventilazione**, con conseguente lesione endoteliale ed epiteliale polmonare, inondazione dello spazio aereo con edema polmonare ricco di proteine e macrofagi e neutrofili attivati. **Volutrauma e atelectrauma (B)** durante la ventilazione meccanica provocano un'ulteriore rottura della barriera alveolo-capillare e una maggiore permeabilità, un segno distintivo del VILI sperimentale. **C,** Le forze meccaniche inducono anche un aumento delle concentrazioni di mediatori proinfiammatori (inclusi IL-1b, fattore di necrosi tumorale alfa, IL-8 e IL-6) negli spazi aerei distali del polmone. La perdita della compartimentazione nel polmone provoca il rilascio di questi mediatori nella circolazione sistemica dove possono svolgere un ruolo nella disfunzione degli organi terminali. I L . interleuchina; LPS. lipopolisaccaride; TNF-a. fattore di necrosi tumorale alfa.



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541417/
Il termine meccanotrasduzione si riferisce alla conversione di stimoli meccanici in una risposta biochimica quando l'epitelio alveolare o l'endotelio vascolare viene allungato durante la ventilazione meccanica



A B

A) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212358/
Scanning electron micrograph depicting an undamaged alveolar surface (right panel) and fragmented alveolar epithelium (left panel) caused by two hours of ventilation at high tidal volumes and zero end expiratory pressure. Reproduced with permission from Hamlington et al. [64]

B) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537108/
Il diagramma rappresenta il decorso temporale del danno polmonare indotto sperimentalmente dal ventilatore. Come mostrato, le prime lesioni compaiono dopo 10-15 he sono rappresentate principalmente da piccole opacità TC all'interfaccia tra la pleura viscerale e quella parietale.
Dopo 15 h il processo diventa esponenziale e dopo 25 h le opacità interessano tutto il parenchima polmonare . [65]

[64] Hamlington KL, Smith BJ, Dunn CM, Charlebois CM, Roy GS, Bates JHT.
Linking lung function to structural damage of alveolar epithelium in ventilator-induced lung injury.
Respir Physiol Neurobiol. 2018;255:22-29. doi:10.1016/j.resp.2018.05.004
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986619/

[65] Cressoni M, Chiurazzi C, Gotti M, et al.
Lung inhomogeneities and time course of ventilator-induced mechanical injuries.
Anesthesiology 2015;123:618-27. 10.1097/ALN.0000000000000727
https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2323182

Disfunzione diaframmatica indotta dal ventilatore (VIDD)

Ulteriori prove sperimentali suggeriscono che la ventilazione meccanica controllata (CMV) può indurre disfunzione del diaframma, con conseguente insorgenza precoce e progressiva diminuzione della capacità di generazione della forza diaframmatica, chiamata **disfunzione diaframmatica indotta dal ventilatore (VIDD)**.

I meccanismi del VIDD comprendono atrofia muscolare (risultante da attivazione lisosomiale, calpaina, caspasi e proteasoma), stress ossidativo, lesioni strutturali (miofibrille alterate, aumento del numero di vacuoli lipidici e mitocondri anormalmente piccoli e interrotti), rimodellamento delle miofibre e disfunzione mitocondriale.[66]

La ventilazione polmonare protettiva

La ventilazione protettiva ha l'obiettivo di prevenire il danno polmonare indotto dalla ventilazione, in particolare nei pazienti senza problemi polmonari che devono essere sottoposti ad anestesia.

Tuttavia, sta emergendo il potenziale per la ventilazione meccanica di peggiorare i risultati in pazienti con polmoni precedentemente sani.
I polmoni normali probabilmente non sono più "sani" durante e dopo un'anestesia generale prolungata.

L'atelettasia (collasso del tessuto polmonare con perdita di volume) si sviluppa in circa il **90%** dei pazienti anestetizzati, indipendentemente dal controllo ventilatorio (spontaneo o supportato meccanicamente) e dal tipo di anestesia. [67]

Un uso eccessivo di cristalloidi aumenta la pressione idrostatica capillare e promuove l'edema interstiziale/alveolare, [68] in particolare quando il sistema linfatico è interrotto. Inoltre, il trauma tissutale, la riperfusione da ischemia, le trasfusioni di sangue e l'esposizione a dispositivi extracorporei possono combinarsi per provocare un'eterogeneità regionale che rende il polmone più vulnerabile al VILI.

Gli strumenti della ventilazione protettiva sono tre:

1) **basso volume**: un volume corrente può essere considerato basso (quindi protettivo) fino a 7-8 mL/kg di peso ideale. In un individuo adulto medio possiamo stimare un peso ideale di circa 70 kg.
   Quindi una ventilazione protettiva richiederebbe un volume corrente di circa 500 mL che corrisponde a quello di una persona normale.

---

[66] Vassilakopoulos T.
Ventilator-induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal models.
Intensive Care Med. 2008;34(1):7-16. doi:10.1007/s00134-007-0866-x
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-007-0866-x.pdf

Tang H, Shrager JB.
The Signaling Network Resulting in Ventilator-induced Diaphragm Dysfunction.
Am J Respir Cell Mol Biol. 2018;59(4):417-427. doi:10.1165/rcmb.2018-0022TR
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1165/rcmb.2018-0022TR

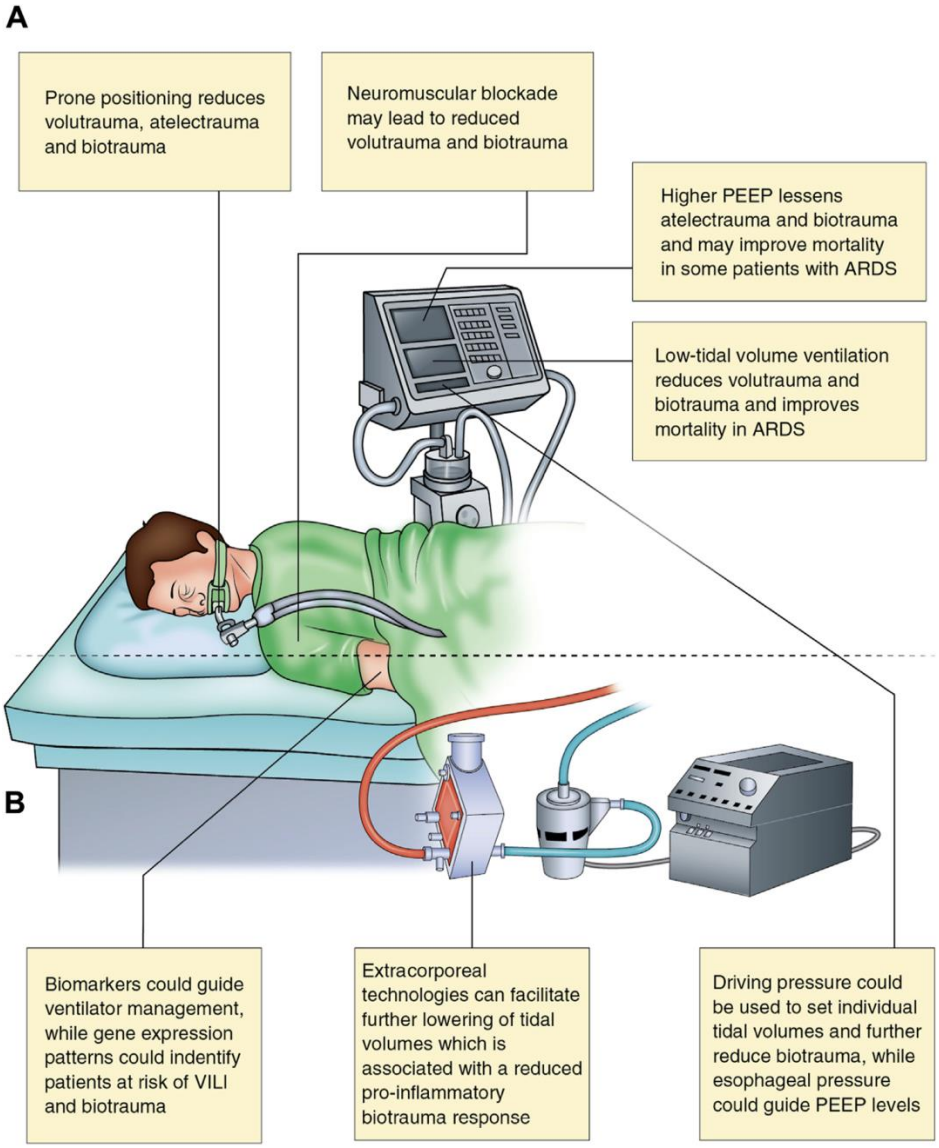
Peñuelas O, Keough E, López-Rodríguez L, et al.
Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanisms lead to therapeutical alternatives in the critically ill.
Intensive Care Med Exp. 2019;7(Suppl 1):48. Published 2019 Jul 25. doi:10.1186/s40635-019-0259-9
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6658639/

[67] Hedenstierna G.
Airway closure, atelectasis and gas exchange during anaesthesia.
Minerva Anestesiol. 2002;68(5):332-336.
https://www.minervamedica.it/it/riviste/minerva-anestesiologica/articolo.php?cod=R02Y2002N05A0332

[68] Bihari S, Wiersema UF, Schembri D, et al.
Bolus intravenous 0.9% saline, but not 4% albumin or 5% glucose, causes interstitial pulmonary edema in healthy subjects.
J Appl Physiol (1985). 2015;119(7):783-792. doi:10.1152/japplphysiol.00356.2015
https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/japplphysiol.00356.2015

2) **pressione di plateau inferiore a 30 cmH_2O**: in un soggetto sano in anestesia generale l'elastanza dell'apparato respiratorio è circa 20 cmH_2O/L. Questo significa che con un litro di volume corrente otteniamo 20 cmH_2O di pressione di plateau.

3) **PEEP:** i polmoni sani, quando sono ventilati in anestesia mostrano precocemente la comparsa di atelettasie basali. Queste atelettasie sono reversibili con l'applicazione di una PEEP. In altre parole la PEEP elimina un effetto collaterale della ventilazione controllata. [69]



https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2816%2952763-9
A, È stato dimostrato che una strategia ventilatoria protettiva, che utilizza la ventilazione a basso volume corrente, il posizionamento prono, il blocco neuromuscolare e la PEEP riduce il biotrauma e migliora i risultati nei pazienti con ARDS**. B,** In futuro, un approccio più individualizzato potrebbe vedere i volumi correnti e la PEEP regolati utilizzando pressioni di guida o pressioni esofagee. Le tecnologie extracorporee potrebbero facilitare i volumi correnti ultra bassi e il biotrauma ridotto, mentre i biomarcatori o i modelli di espressione genica potrebbero identificare i pazienti ad alto rischio di VILI, biotrauma e insufficienza multiorgano prima dell'intubazione e della ventilazione meccanica.
ARDS . sindrome da distress respiratorio acuto; PEEP. pressione positiva di fine espirazione; VILI. danno polmonare indotto dal ventilatore.

L'unità respiratoria

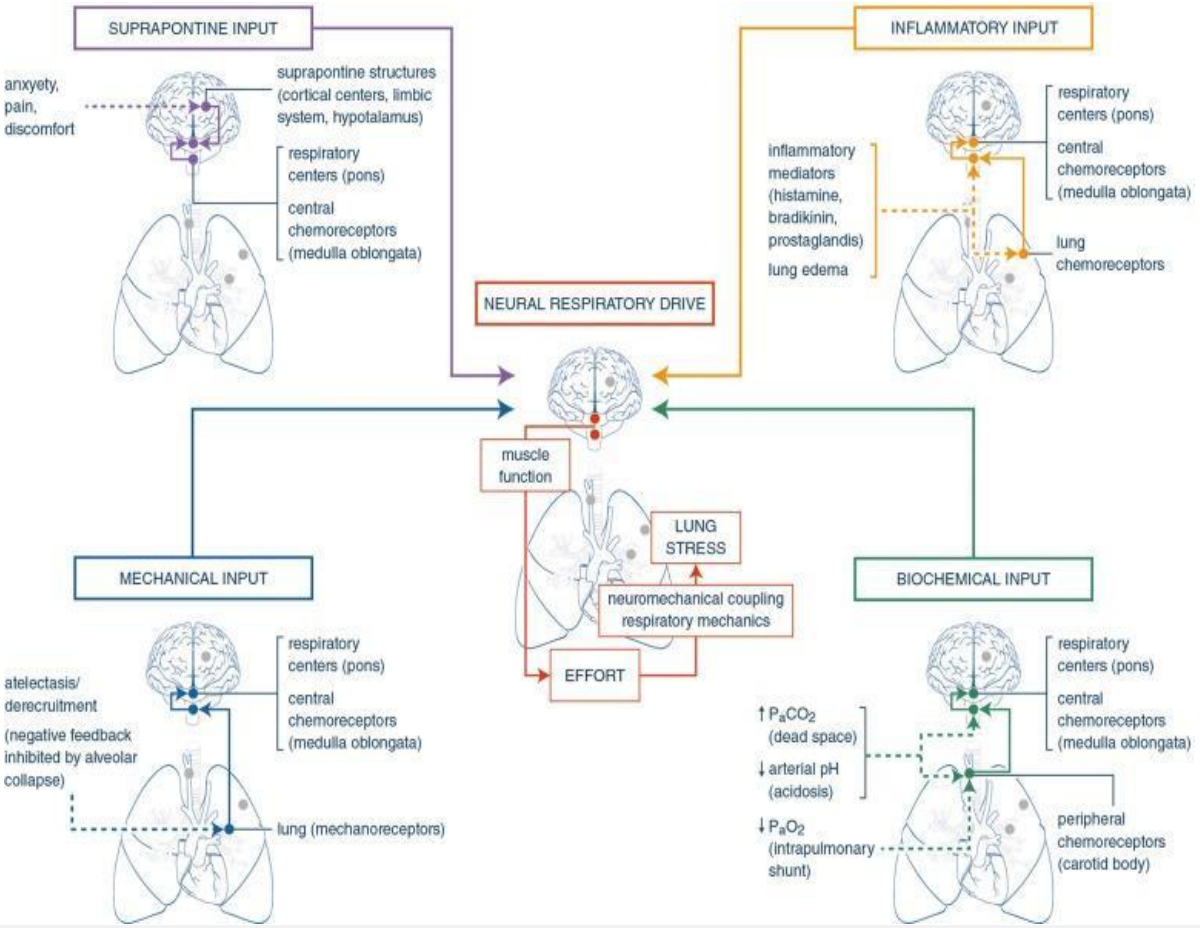
L'unità respiratoria (respiratory drive: intensità del segnale in uscita dal centro respiratorio), determina lo sforzo esercitato in ogni respiro: un'elevata pulsione respiratoria (tosse) può indurre una respirazione faticosa e dispnea, mentre una respirazione debole può portare a scarsi sforzi inspiratori e apnee.

Uno sforzo respiratorio eccessivo non solo potrebbe essere correlato alla gravità dell'ARDS ma, se non gestito con cura, potrebbe contribuire alla lesione polmonare e del diaframma.

[69] http://www.ventilab.org/2011/12/26/ventilazione-protettiva-per-i-polmoni-sani-seconda-parte/

Pertanto, il monitoraggio del sistema respiratorio e gli interventi in grado di limitare i suoi effetti entro i limiti fisiologici dovrebbero essere le massime priorità per il medico in terapia intensiva che si occupa di soggetti con ARDS.

Le condizioni critiche possono influire sull'azionamento respiratorio dei pazienti attraverso molteplici percorsi, operando principalmente attraverso tre **sistemi di feedback: corticale, metabolico e chimico**. Il sistema di feedback chimico, definito come la risposta in uscita dal centro respiratorio alle variazioni dei gas nel sangue arterioso e del pH, è uno dei fattori determinanti più importanti del sistema respiratorio. [70]



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224136/

Rappresentazione schematica del controllo della spinta respiratoria nell'ARDS. La figura mostra i principali trigger della spinta respiratoria e gli obiettivi anatomici in cui questi trigger esercitano i loro effetti. Al centro è rappresentata la cascata discendente dalla spinta respiratoria neurale allo sforzo respiratorio e allo stress polmonare, insieme ai principali fattori che possono causare una dissociazione tra spinta e sforzo (cioè, funzione muscolare) e tra spinta, sforzo e stress polmonare (es. , accoppiamento neuromeccanico e meccanica respiratoria)

[70] Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D.
Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions.
Intensive Care Med. 2020;46(4):606-618. doi:10.1007/s00134-020-05942-6
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224136/

Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D.
Respiratory Drive in Critically Ill Patients. Pathophysiology and Clinical Implications.
Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(1):20-32. doi:10.1164/rccm.201903-0596SO
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31437406/

Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LMA.
Physiology of the Respiratory Drive in ICU Patients: Implications for Diagnosis and Treatment.
Crit Care. 2020;24(1):104. Published 2020 Mar 24. doi:10.1186/s13054-020-2776-z
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092542/

Danni causati dalla ventilazione non invasiva

Nella valutazione del rapporto beneficio/rischio della ventilazione non invasiva bisogna tener presente che mentre l'evitamento dell'intubazione con la ventilazione non invasiva (NIV) o cannula nasale ad alto flusso migliora l'esito clinico, il fallimento del trattamento peggiora la mortalità.

Dati recenti suggeriscono una **lesione polmonare autoinflitta (P-SILI)** come possibile meccanismo che aggrava il danno polmonare in questi pazienti.
Il P-SILI è generato da uno sforzo inspiratorio intenso che produce:

(A) oscillazioni della pressione transpolmonare (cioè stress polmonare) che causano l'inflazione di grandi volumi in un compartimento aerato marcatamente ridotto dalla perdita di aerazione indotta dalla malattia;

(B) aumenti anormali della pressione transvascolare, favorendo l'edema polmonare a pressione negativa;

(C) uno spostamento intra-tidal di gas tra diverse zone polmonari, generato da una diversa trasmissione della forza muscolare;

(D) lesione del diaframma.

I dati sperimentali suggeriscono che tra i pazienti con lieve compromissione dell'ossigenazione (PaO_2 / FiO_2> 200 mmHg), il mantenimento della respirazione spontanea può essere sicuro ed efficace e tutte le strategie non invasive (cioè ossigeno a basso flusso, CPAP, NIV e HFNC) possono essere essenzialmente equivalenti.

Diversamente, nei pazienti con PaO_2 / FiO_2 ≤200 mmHg, l'evidenza clinica appare controversa.
Ciò è coerente con i dati fisiopatologici che indicano che gli effetti dannosi della respirazione spontanea possono essere amplificati nei pazienti più gravi e che i pazienti con un rapporto PaO_2 / FiO_2 inferiore a 200 mmHg possono rappresentare la popolazione più a rischio.

Il trattamento ottimale non invasivo iniziale dell'insufficienza respiratoria ipossiemica / ARDS rimane tuttavia incerto; la cannula nasale ad alto flusso e il casco NIV ad alto PEV sono strumenti promettenti per migliorare il successo dell'approccio, ma il miglior equilibrio tra queste tecniche deve ancora essere identificato.

Durante il supporto non invasivo, è necessario un attento monitoraggio clinico per la pronta rilevazione del fallimento del trattamento, al fine di non ritardare l'intubazione e la ventilazione protettiva. [71]

LINEE GUIDA PER LA GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE COVID-19

Le linee guida proposte dagli esperti permettono di comprendere le motivazioni per cui è stata proposta la ventilazione meccanica e con quali modalità è stata ed è attualmente adottata.

Nel *"Documento di sintesi sull'attuazione pratica della terapia differenziale per insufficienza respiratoria acuta [ARI] in COVID-19" (Società tedesca di pneumologia e medicina respiratoria eV (DGP) Position Paper per*

[71] Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M.
Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support.
Minerva Anestesiol. 2019;85(9):1014-1023. doi:10.23736/S0375-9393.19.13418-9
https://www.minervamedica.it/it/riviste/minerva-anestesiologica/articolo.php?cod=R02Y2019N09A1014

Arnal JM, Chatburn R.
Paying attention to patient self-inflicted lung injury.
Minerva Anestesiol. 2019;85(9):940-942. doi:10.23736/S0375-9393.19.13778-9
https://www.minervamedica.it/it/riviste/minerva-anestesiologica/articolo.php?cod=R02Y2019N09A0940

l'applicazione all'avanguardia del supporto respiratorio nei pazienti con COVID-19) [72] sono state discusse da un team di esperti le seguenti cinque aree tematiche*:*

1. Fisiopatologia dell'insufficienza respiratoria acuta in pazienti senza immunità infetti da SARS-CoV-2.
2. Decorso temporale e prognosi dell'insufficienza respiratoria acuta durante il decorso della malattia.
3. Insufflazione di ossigeno, ossigeno ad alto flusso, ventilazione non invasiva e ventilazione invasiva con particolare attenzione alla formazione di aerosol infettivo.
4. Ventilazione non invasiva in ARI.
5. Fornire un continuum per il trattamento dell'ARI.

I risultati significativi descritti sono i seguenti:
Per quanto riguarda gli aspetti fisiopatologici dell'insufficienza respiratoria acuta (ARI), l'infezione polmonare con SARS-CoV-2 COVID-19 attraversa tre fasi: infezione precoce, manifestazione polmonare e fase grave iperinfiammatoria.
La gravità dell'insufficienza respiratoria è determinata da un'interazione tra 3 fattori:
1) la gravità dell'infezione, la risposta immunitaria, la funzionalità e le comorbidità,
2) la risposta ventilatoria del paziente all'ipossiemia (unità respiratoria) e
3) l'intervallo tra primi sintomi e inizio del trattamento clinico.

Esistono differenze tra il danno polmonare avanzato indotto da COVID-19 e i cambiamenti osservati nelle sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS) come definito dai criteri di Berlino *.
In un modello patofisiologicamente plausibile, ma attualmente non ancora istopatologicamente comprovato, si distinguono due tipi (tipo L e tipo H), che corrispondono a una fase iniziale e tardiva.
Questa distinzione può essere presa in considerazione per la terapia differenziale dell'ARI.

**Definizione di Berlino [73] della sindrome da distress respiratorio acuto*

Il termine "danno acuto del polmone" (acute lung injury, ALI) veniva in precedenza usato per descrivere le forme lievi di ARDS, ma la definizione attualmente è stata eliminata e sostituita assegnando all'ARDS una scala di gravità

[72] Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al.
Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19.
Respiration. 2020;99(6):521-542. doi:10.1159/000509104
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360514/

Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al.
Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19 [Position Paper for the State of the Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19 - German Respiratory Society].
Pneumologie. 2020;74(6):337-357. doi:10.1055/a-1157-9976
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378547/Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19

[73] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al.
Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.
JAMA. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
https://med.uth.edu/internalmedicine/wp-content/uploads/sites/65/2014/07/ARDS-Berlin-definition1.pdf

Sindrome del distress respiratorio acuto
https://www.erswhitebook.org/files/public/Italian%20PDFs/20.Sindrome%20del%20Distrss....pdf

The Berlin definition of the acute respiratory distress syndrome [11].

Clinical Feature	Definition
Timing	Develops within one week of clinical insult
Chest Imaging	Bilateral opacities not otherwise explained by pleural effusions, lobar collapse or nodules
Origin of Edema	Non-cardiogenic edema; edema not suspected to be from an elevated left atrial pressure causing hydrostatic edema; an echocardiogram may be needed in unclear cases
Oxygenation	Mild: PaO_2/FiO_2 of >200 mm Hg to ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cmH_2O Moderate: PaO_2/FiO_2 of >100 mm Hg to ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cmH_2O Severe: PaO_2/FiO_2≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cmH_2O

Abbreviations: FiO_2, fraction of inspired oxygen; PaO_2, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure; CPAP, continuous positive airway pressure.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335247/ [74]

Polmonite COVID-19 tipo L

Questa fase iniziale, che può essere compensata dal paziente con supporto di ossigeno, è descritta da Gattinoni et al. [75] ed è denominata polmonite COVID-19 di tipo L.
La L sta per:

• **Bassa elasticità**. La compliance e la quantità di gas nel polmone è quasi normale [76]

*L'elasticità del polmone ha due componenti: **Parenchimale**: componenti elastiche del tessuto polmonare formato da fibre di elastina (facilmente distensibili) e collagene (meno distensibili). **Alveolare**: tensione superficiale (Ts), generata nell'alveolo dall'esistenza dell'interfaccia aria/liquido.*

• **Basso rapporto ventilazione-perfusione** (VA/Q): l'ipossiemia può essere meglio spiegata dalla perdita di regolazione della perfusione e dalla perdita di vasocostrizione ipossica. Di conseguenza, in questa fase, la pressione dell'arteria polmonare dovrebbe essere quasi normale.

Il rapporto ventilazione/perfusione è il rapporto tra ventilazione alveolare (V_A) e portata cardiaca (Q)

• **Basso peso polmonare**: Sulla TAC sono presenti solo densità a vetro smerigliato, localizzate principalmente in modo subpleurico e lungo le fessure polmonari. Di conseguenza, il peso polmonare è solo moderatamente aumentato.

• **Bassa reclutabilità polmonare**: la quantità di tessuto non aerato e la reclutabilità sono molto basse.[77]

[74] Lentz S, Roginski MA, Montrief T, Ramzy M, Gottlieb M, Long B.
Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. Am J Emerg Med. 2020;doi:10.1016/j.ajem.2020.06.082
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335247/

[75] Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P. et al.
COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?
Intensive Care Med 46, 1099–1102 (2020). https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2
https://rdcu.be/b5Q4S

[76] Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M.
Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study.
Am Rev Respir Dis. 1987;136(3):730-736. doi:10.1164/ajrccm/136.3.730
https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.3.730

[77] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G.

Il reclutamento alveolare è un processo dinamico che ha come obiettivo la riapertura di unità alveolari atelettasiche, e che si ottiene con un incremento della pressione trans-polmonare. Tale incremento è necessario per superare la pressione critica di apertura degli alveoli collassati. Il reclutamento conduce ad un aumento del numero totale degli alveoli disponibili per la ventilazione e ciò si concretizza in un aumento della compliance polmonare e toracica, incremento della capacità funzionale residua (che ricordiamo essere la somma di volume residuo e volume di riserva espiratorio), riduzione della resistenza delle piccole vie aeree, riduzione del consumo di ossigeno dei muscoli respiratori e riduzione dello shunt.

Per concettualizzare questi fenomeni, ipotizziamo la seguente sequenza di eventi: l'infezione virale porta a un modesto edema interstiziale locale subpleurico (lesioni a vetro smerigliato) situato in particolare alle interfacce tra le strutture polmonari con differenti proprietà elastiche, in cui sono concentrati lo stress e la tensione. [78]

La vasoplegia rappresenta una grave ipossiemia. La normale risposta all'ipossiemia è quella di aumentare la ventilazione al minuto, principalmente aumentando il volume corrente [79] (fino a 15-20 mL/kg), associato a una pressione inspiratoria intratoracica più negativa.

Fattori indeterminati diversi dall'ipossiemia stimolano in modo marcato, in questi pazienti, la respirazione. La compliance quasi normale, tuttavia, spiega perché alcuni dei pazienti si presentano senza dispnea mentre il paziente inala il volume che si aspetta.
Questo aumento della ventilazione al minuto porta a una diminuzione di $PaCO_2$.

L'evoluzione della malattia: la transizione tra fenotipi.
I pazienti di tipo L possono rimanere invariati per un periodo e quindi migliorare o peggiorare.
La possibile caratteristica chiave che determina l'evoluzione della malattia, oltre alla gravità della malattia stessa, è la profondità della pressione intratoracica negativa associata all'aumento del volume corrente nella respirazione spontanea.

In effetti, la combinazione di una pressione intratoracica inspiratoria negativa e una maggiore permeabilità polmonare dovuta all'infiammazione provoca edema polmonare interstiziale.
Questo fenomeno, inizialmente descritto da Barach in [80] e Mascheroni in [81] entrambi in un ambiente sperimentale, è stato recentemente riconosciuto come la principale causa di danno polmonare autoinflitto (P-SILI). [82]

Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome.
N Engl J Med. 2006;354:1775–1786. doi: 10.1056/NEJMoa052052.
https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052052?articleTools=true

A.N. Cracchiolo, D.M. Palma
le manovre di reclutamento alveolare dell'ALI/ARDS: quale reale utilità?
http://www.timeoutintensiva.it/studentcorner/25_Le%20manovre%20di%20reclutamento%20alveolare.pdf

[78] Cressoni M, Cadringher P, Chiurazzi C, et al.
Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome.
Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(2):149-158. doi:10.1164/rccm.201308-1567OC
https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201308-1567OC
[79] Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D.
Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications.
Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:20–32. doi: 10.1164/rccm.201903-0596SO
https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201903-0596SO

[80] Al B, Martin J, Eckman M.
Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema.
Ann Intern Med. 1938;12:754–795. doi: 10.7326/0003-4819-12-6-754
https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/0003-4819-12-6-754

[81] Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D.
Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study.
Intensive Care Med. 1988;15(1):8-14. doi:10.1007/BF00255628
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00255628.pdf

[82] Brochard L, Slutsky A, Pesenti A.
Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure.
Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:438–442. doi: 10.1164/rccm.201605-1081CP.
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201605-1081CP

Nel tempo, l'aumento dell'edema aumenta il peso polmonare, la pressione sovrapposta e l'atelettasia dipendente.
Quando l'edema polmonare raggiunge una certa ampiezza, il volume di gas nel polmone diminuisce e i volumi correnti (tidal volume) generati per una data pressione inspiratoria diminuiscono. [83]
In questa fase si sviluppa la dispnea, che a sua volta porta al peggioramento di P-SILI.

Il passaggio da Tipo L a Tipo H può essere dovuto all'evoluzione della polmonite COVID-19 da un lato e alla lesione attribuibile alla ventilazione ad alto stress dall'altro.

Polmonite COVID-19 tipo H

Secondo gli studi attuali, circa il 15-20% dei pazienti trattati in ospedale sviluppa un grave danno polmonare.

Lo stato critico progressivo è descritto da Gattinoni et al. come polmonite di tipo H-COVID-19:
Il paziente di tipo H presenta:

• **Alta elasticità**. La diminuzione del volume di gas dovuta all'aumento dell'edema spiega l'aumento dell'elasticità polmonare.

• **alto shunt da destra a sinistra**. Ciò è dovuto alla frazione della gittata cardiaca che perfonde il tessuto non aerato che si sviluppa nelle regioni polmonari dipendenti a causa dell'aumentato edema e della pressione sovrapposta.

• **Peso polmonare elevato**. L'analisi quantitativa della TAC mostra un notevole aumento del peso polmonare (> 1,5 kg), nell'ordine di grandezza delle ARDS gravi. [84]

• **Alta reclutabilità polmonare**. L'aumentata quantità di tessuto non aerato è associata, come nei casi di ARDS grave, ad una maggiore reclutabilità. [85]

Nel modello di tipo H, il 20-30% dei pazienti esaminati, soddisfa pienamente i criteri di ARDS severa: ipossiemia, infiltrati bilaterali, riduzione della compliance del sistema respiratorio, aumento del peso polmonare e del potenziale di reclutamento.

Se non gestito in modo esperto e individuale con considerazione delle caratteristiche vasocentriche, un paziente COVID-19 con ARDS ("**CARDS**" COVID-19 patient with ARDS) [86] può eventualmente sviluppare un fallimento multiorgano, anche quando non di età avanzata o predisposti da comorbidità preesistenti.

La figura seguente riassume il decorso descritto.

[83] Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L.
Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome.
Am J Respir Crit Care Med. 1994;149(1):8-13. doi:10.1164/ajrccm.149.1.8111603
https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.149.1.8111603

[84] Maiolo G, Collino F, Vasques F, Rapetti F, Tonetti T, Romitti F, Cressoni M, Chiumello D, Moerer O, Herrmann P, Friede T, Quintel M, Gattinoni L.
Reclassifying acute respiratory distress syndrome.
Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:1586–1595. doi: 10.1164/rccm.201709-1804OC.
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201709-1804OC

[85] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G.
Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome.
N Engl J Med. 2006;354:1775–1786. doi: 10.1056/NEJMoa052052.
https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052052?articleTools=true

[86] Marini JJ, Gattinoni L.
Management of COVID-19 Respiratory Distress
[published online ahead of print, 2020 Apr 24]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.6825. doi:10.1001/jama.2020.6825
https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/03/JAMA_Marini_management-respiratory-distress-april-2020.pdf

Nel pannello a, è riportata la TC nella respirazione spontanea di un paziente di tipo L all'ammissione e nel pannello b, la sua transizione in tipo H dopo 7 giorni di supporto non invasivo. Come mostrato, un grado di ipossiemia simile è stato associato a diversi profili nell'imaging polmonare.

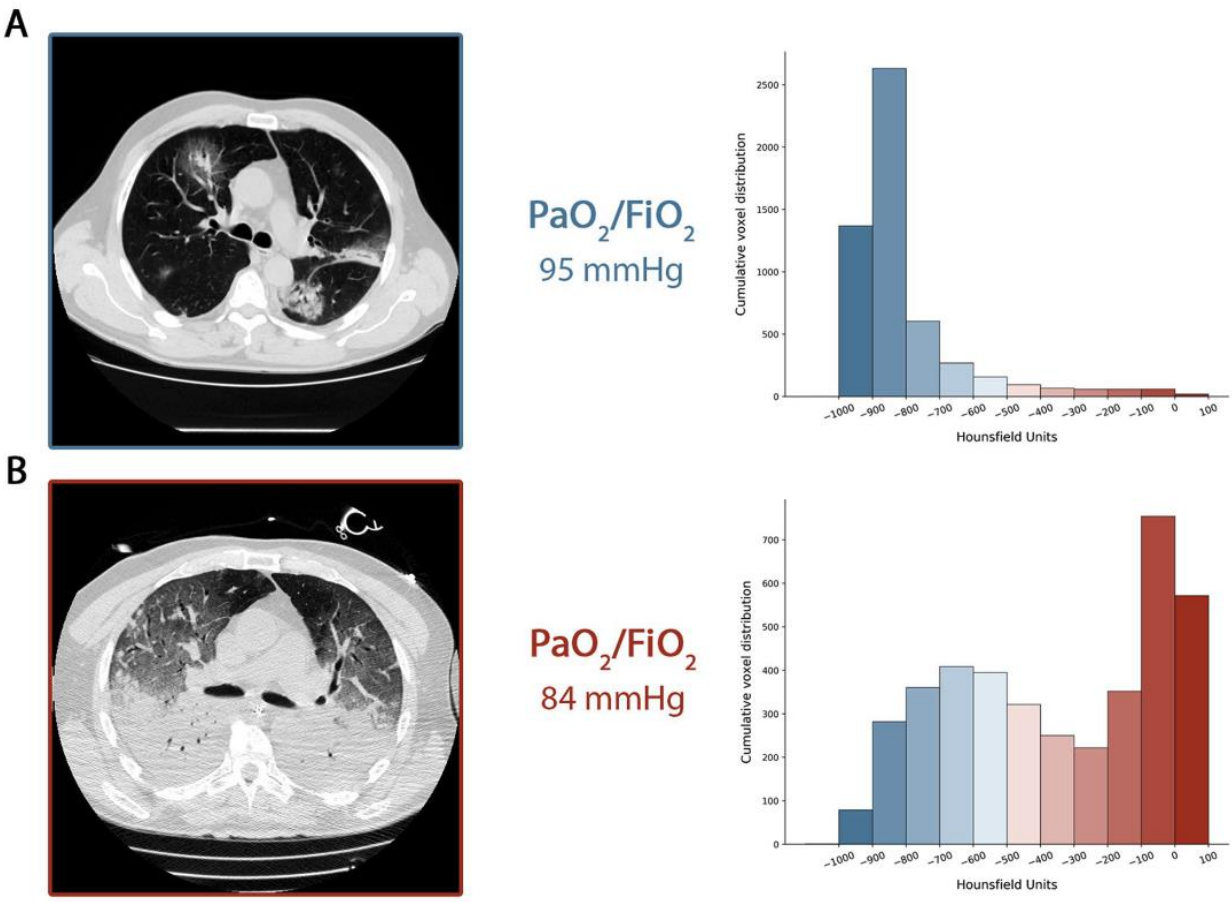


Fig. 1 **a** CT scan acquired during spontaneous breathing. The cumulative distribution of the CT number is shifted to the left (well-aerated compartments), being the 0 to − 100 HU compartment, the non-aerated tissue virtually 0. Indeed, the total lung tissue weight was 1108 g, 7.8% of which was not aerated and the gas volume was 4228 ml. Patient receiving oxygen with venturi mask inspired oxygen fraction of 0.8. **b** CT acquired during mechanical ventilation at end-expiratory pressure at 5 cmH_2O of PEEP. The cumulative distribution of the CT scan is shifted to the right (non-aerated compartments), while the left compartments are greatly reduced. Indeed, the total lung tissue weight was 2744 g, 54% of which was not aerated and the gas volume was 1360 ml. The patient was ventilated in volume controlled mode, 7.8 ml/kg of tidal volume, respiratory rate of 20 breaths per minute, inspired oxygen fraction of 0.7

Trattamento respiratorio

Dato questo modello concettuale, ne consegue che il trattamento respiratorio offerto ai pazienti di tipo L e di tipo H deve essere diverso. Il trattamento proposto è coerente con quanto osservato nel COVID-19, anche se l'enorme numero di pazienti visti in questa pandemia può limitare la sua ampia applicabilità.

1. Il primo passo per invertire l'ipossiemia è attraverso un aumento della FiO_2 a cui il paziente di tipo L risponde bene, in particolare se non ancora senza fiato.

2. Nei pazienti di tipo L con dispnea sono disponibili diverse opzioni non invasive: cannula nasale ad alto flusso (HFNC), pressione delle vie aeree positiva continua (CPAP) o ventilazione non invasiva (NIV).

In questa fase, la misurazione (o la stima) delle oscillazioni della pressione esofagea inspiratoria è cruciale. [87] In assenza della manometria esofagea, devono essere valutate le misure surrogate del lavoro respiratorio,

[87] Gattinoni L, Giosa L, Bonifazi M, Pasticci I, Busana M, Macri M, Romitti F, Vassalli F, Quintel M.
Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator-induced lung injury.
Expert Rev Respir Med. 2019;13:737–746. doi: 10.1080/17476348.2019.1638767
https://www.minervamedica.it/it/riviste/minerva-anestesiologica/articolo.php?cod=R02Y2009N05A0293

come le oscillazioni della pressione venosa centrale [88] o il rilevamento clinico di uno sforzo inspiratorio eccessivo. Nei pazienti intubati, è necessario determinare anche P0.1 ae $P_{occlusion}$

L'elevata PEEP, in alcuni pazienti, può ridurre le oscillazioni della pressione pleurica e arrestare il circolo vizioso che aggrava la lesione polmonare. Tuttavia, un'elevata PEEP in pazienti con compliance normale può avere effetti dannosi sull'emodinamica.

In ogni caso, le opzioni non invasive sono discutibili, poiché possono essere associate a tassi di fallimento elevati e intubazione ritardata, in una malattia che in genere dura diverse settimane.

3. L'entità delle oscillazioni della pressione pleurica inspiratoria può determinare la transizione dal fenotipo di tipo L a quello di tipo H. Poiché le oscillazioni della pressione esofagea aumentano da 5 a 10 cm H_2O - che sono generalmente ben tollerate - fino a oltre 15 cm H_2O, il rischio di lesioni polmonari aumenta e quindi l'intubazione deve essere eseguita il prima possibile.

4. Una volta intubati e sedati in profondità, i pazienti di tipo L, se ipercapnici, possono essere ventilati con volumi superiori a 6 ml / kg (fino a 8-9 ml / kg), poiché l'elevata conformità si traduce in uno sforzo tollerabile senza rischio di VILI. Il posizionamento pronato dovrebbe essere usato solo come manovra di salvataggio, poiché le condizioni polmonari sono "troppo buone" per l'efficacia della posizione prona, che si basa sul miglioramento dello stress e della ridistribuzione della tensione. La PEEP deve essere ridotta a 8-10 cmH_2O, dato che la reclutabilità è bassa e il rischio di insufficienza emodinamica aumenta a livelli più alti. Un'intubazione precoce può evitare la transizione al fenotipo di tipo H.

5. I pazienti di tipo H devono essere trattati come ARDS gravi, incluso PEEP più elevato, se compatibili con emodinamica, posizionamento pronato e supporto extracorporeo.

In conclusione, i pazienti di tipo L e di tipo H sono meglio identificati con la TAC e sono influenzati da diversi meccanismi fisiopatologici. Se non disponibili, i segni impliciti nella definizione di Tipo L e Tipo H potrebbero essere usati come surrogati: elasticità del sistema respiratorio e reclutabilità.

I pazienti che si convertono al tipo H possono entrare rapidamente in una spirale di ipossiemia, shunting e spazio morto ventilatorio verso l'ARDS in piena regola. Ne segue che è di vitale importanza riconoscere e interrompere la conversione fenotipica e l'ingresso nel VILI vortex.

Va segnalato che recentemente è stato riportato in letteratura [89] un caso controllo che presentava all'ammissione un fenotipo L poi complicato da ARDS severa, fallimento multiorgano, sindrome da rilascio di citochine e coagulopatia entro 8 giorni nel corso del ricovero, con conversione nel fenotipo H e VILI ("VILI vortex") con esito fatale.

Importanza dello stress cardiovascolare [90]

L'ipossiemia con una diminuzione del contenuto di ossigeno richiede un aumento della gittata cardiaca per garantire un adeguato trasporto di ossigeno (la fornitura di ossigeno viene calcolata come il prodotto della gittata cardiaca e del contenuto di ossigeno).

[88] Walling PT, Savege TM.
A comparison of oesophageal and central venous pressures in the measurement of transpulmonary pressure change.
Br J Anaesth. 1976;48(5):475-479. doi:10.1093/bja/48.5.475
https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)48695-8/pdf

[89] Deliwala SS, Ponnapalli A, Seedahmed E, Berrou M, Bachuwa G, Chandran A.
A 29-Year-Old Male with a Fatal Case of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome (CARDS) and Ventilator-Induced Lung Injury (VILI).
Am J Case Rep. 2020;21:e926136. Published 2020 Jul 23. doi:10.12659/AJCR.926136
https://www.amjcaserep.com/download/index/idArt/926136

[90] Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al.
Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19.
Respiration. 2020;99(6):521-542. doi:10.1159/000509104
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360514/

Allo stesso tempo, a causa dell'iperventilazione, il cuore può anche essere stressato da un aumento della ricarica del ventricolo sinistro. L'aumento dello sforzo respiratorio porta ad un aumento della pressione intratoracica negativa, in modo da aumentare la pressione transmurale per il ventricolo sinistro.
Dal punto di vista fisiopatologico, la tensione del cuore destro può svilupparsi come parte dello sviluppo dell'ipossiemia, ma al momento non ci sono indicazioni di ciò per la fase iniziale della malattia.

Come con la polmonite acquisita in comunità (CAP), la risposta infiammatoria sistemica può favorire complicazioni cardiache come aritmie, insufficienza cardiaca ed eventi coronarici e il tasso di manifestazioni cardiache nel COVID-19 è superiore al tasso nella CAP (circa il 25%).
Un'altra causa di danno cardiaco può essere la miocardite, ma finora sono disponibili solo alcuni casi significativi.

Come l'aumento dei D-dimeri rifletta un aumento della coagulopatia non è stato ancora chiarito.
In effetti, la malattia sembra essere associata ad un aumentato rischio di eventi trombotici e disturbi del sistema della coagulazione.
In una serie di 81 pazienti con COVID-19 gravemente malati, il 25% presentava embolia polmonare. [91] Tuttavia, non è ancora del tutto chiarito se si tratti di eventi trombo-embolici o trombosi in situ.

Protezione del personale [92]

In linea di principio, gli aerosol possono trasmettere particelle infettive contenenti virus.
I sistemi aperti o i sistemi di perdita (le cosiddette maschere ventilate) possono aumentare il rilascio di particelle respirabili.

Le procedure che richiedono l'apertura del sistema di ventilazione invasiva e l'intubazione endotracheale sono associate ad un aumentato rischio di infezione.

La protezione del personale attraverso dispositivi di protezione individuale dovrebbe essere una priorità molto elevata, poiché la paura del contagio non deve essere una delle ragioni principali dell'intubazione.

In conformità con i requisiti per i dispositivi di protezione (protezione degli occhi, maschera FFP2 o FFP-3, camice), la terapia inalatoria, la terapia ad alto flusso nasale (NHF), la terapia CPAP o la NIV possono essere eseguite dal personale in base allo stato attuale delle conoscenze senza un aumentato rischio di infezione.

Raccomandazioni per la gestione dell'ARDS nei pazienti COVID-19

I pazienti che respirano spontaneamente con insufficienza ipossiemica acuta hanno un elevato sforzo respiratorio (respiratory drive) con elevati volumi correnti e quindi fluttuazioni di pressione transpolmonare potenzialmente dannose [93, 76].
Poiché il sistema respiratorio del paziente viene conservato con la NIV, un supporto addizionale e, in particolare, troppo elevato della pressione inspiratoria può causare un aumento del volume corrente, potenzialmente troppo elevato e aggravare il danno polmonare.
In queste situazioni, la NIV non è più protettiva per i polmoni perché non è possibile applicare volumi correnti considerati protettivi [94].

[91] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F.
Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia.
J Thromb Haemost. 2020;18(6):1421-1424. doi:10.1111/jth.14830
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262324/

[92] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360514/

[93] Brochard L, Slutsky A, Pesenti A.
Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure.
Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(4):438-442. doi:10.1164/rccm.201605-1081CP
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201605-1081CP

[94] Karagiannidis C, Bein T, Windisch W.
Was hat sich seit Publikation der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren" getan?

Come già visto, Gattinoni et al [95] nel loro studio sulle ARDS atipiche nel COVID-19 raccomandano - facendo riferimento agli studi di Brochard et al. - nei pazienti con segni clinici di eccessiva respirazione inspiratoria sotto CPAP o NIV, di preferire l'intubazione per evitare eccessive pressioni intratoraciche negative e danni polmonari autoindotti (P-SILI) [74].

Un tentativo terapeutico con metodi non invasivi sotto forma di NIV, o principalmente con CPAP e la progressione a una NIV, può essere eseguito in caso di insufficienza respiratoria ipossiemica e risposta insufficiente alla somministrazione di ossigeno puro o ARDS lieve, e in particolare nel caso di insufficienza respiratoria ipercapnica (ad es. comorbidità cardiaca, BPCO, ipoventilazione per obesità, malattia neuromuscolare) [96].
Le attuali raccomandazioni italiane includono principalmente l'uso di elevate pressioni CPAP e solo allora di intensificare la NIV [97].
D'altra parte, solo l'11% dei pazienti in terapia intensiva in Lombardia è stato trattato con NIV [98].
Le intubazioni sono state eseguite con una PaO_2 mediana / FiO_2 di 160; successivamente c'è stata una forte domanda di PEEP.

Un approccio comparabile a CPAP/NIV è espresso nelle raccomandazioni del SSN in Gran Bretagna [99], però con l'importante indicazione che la soglia di intubazione deve essere bassa e si devono prendere in considerazione l'intubazione immediata e la ventilazione meccanica in presenza di un deterioramento clinico (aumento del fabbisogno di O_2 , riduzione costante o rapida della SaO_2 e/o aumento della frequenza respiratoria e aumento del lavoro respiratorio).
Nella loro recente panoramica sulle terapie per le infezioni virali respiratorie gravi acquisite in comunità, Arabi et al. in analogia alla precedente evidenza che la NIV può essere utilizzata in pazienti selezionati nelle prime fasi e in forme più lievi di insufficienza respiratoria ipossiemica acuta [100] sottolineano che nei pazienti senza miglioramento precoce, la NIV ritarda solo l'intubazione ma non la impedisce.

[Update and Comment on the German S3 "Clinical Guideline for Treating Acute Respiratory Insufficiency with Invasive Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Evidence-Based Recommendations"].
Pneumologie. 2020;74(1):46-49. doi:10.1055/a-1065-6230
https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1065-6230

[95] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D.
COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome.
Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(10):1299-1300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202003-0817LE

[96] Schönhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H.
Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. Das Wichtigste der neuen S3-Leitlinie [Non-invasive ventilation as treatment for acute respiratory insufficiency. Essentials from the new S3 guidelines].
Anaesthesist. 2008;57(11):1091-1102. doi:10.1007/s00101-008-1449-0
https://link.springer.com/article/10.1007/s00101-008-1449-0

Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al.
Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure.
Eur Respir J. 2017;50(2):1602426. Published 2017 Aug 31. doi:10.1183/13993003.02426-2016
https://erj.ersjournals.com/content/50/2/1602426.long

[97] Managing the Respiratory care of patients with COVID-19.
https://ers.app.box.com/s/j09ysr2kdhmkcu1ulm8y8dxnosm6yi0h

[98] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.
Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy
[published online ahead of print, 2020 Apr 6]. JAMA. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136855/

[99] Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with coronavirus (confirmed or suspected) 26 March 2020 Version 2
https://amhp.org.uk/app/uploads/2020/03/Guidance-Respiratory-Support.pdf

[100] Arabi YM, Fowler R, Hayden FG.
Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection.

Risultati simili emergono dalle pubblicazioni attualmente disponibili sulla ventilazione per il COVID-19.
Lo sviluppo dalla comparsa dei primi sintomi respiratori all'ARDS alla successiva intubazione può - specialmente con COVID-19 - procedere rapidamente entro pochi giorni, quindi a volte deve essere presa una rapida decisione sulla ventilazione [101,80,102].

La presenza di polmonite bilaterale e un progressivo deterioramento della CT toracica sono segni prognosticamente sfavorevoli di tale sviluppo [103].

L'entità dell'ARI (insufficienza respiratoria acuta) dovrebbe essere valutata mediante un'analisi dei gas ematici arteriosi o capillari nell'aria ambiente e il calcolo dell'apporto di ossigeno (misurato dalle variabili di saturazione di ossigeno, il valore di Hb, il numero di correzione di Hüfner e la gittata cardiaca). [104]

Durante la CPAP/NIV, un paziente può deteriorarsi rapidamente. Per questo motivo, il monitoraggio continuo e l'effettuazione rapida dell'intubazione se necessaria devono essere garantiti in ogni momento.
Se la CPAP/NIV porta a un'ulteriore progressione dell'ARI, l'intubazione e la successiva ventilazione invasiva devono essere eseguite senza indugio se non è in atto un ordine DNI (Do not Intubate – Non intubare).

Una procedura di sostituzione polmonare extracorporea (ECMO) deve essere presa in considerazione nei pazienti per i quali la ventilazione invasiva, quando tutte le misure adottate in conformità con le linee guida sono state esaurite, non sono sufficienti per garantire un adeguato assorbimento di ossigeno e rilascio di CO_2, tuttavia va tenuto in considerazione l'aumento del rischio di trombosi nei pazienti COVID-19. [105]

Per concludere si riporta la tabella pubblicata su Lancet Respir Med "*COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted*?" sulle raccomandazioni per la gestione dell'ARDS associata al COVID-19, [106] in cui si riporta riguardo il tempo d'intubazione quanto segue:

Intensive Care Med. 2020;46(2):315-328. doi:10.1007/s00134-020-05943-5
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079862/

[101] Wang D, Hu B, Hu C, et al.
Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7].
JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/

[102] Goh KJ, Choong MC, Cheong EH, et al.
Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from COVID-19 Infection.
Ann Acad Med Singapore. 2020;49(3):108-118.
http://www.annals.edu.sg/pdf/49VolNo3Mar2020/V49N3p108.pdf

[103] Shi H, Han X, Jiang N, et al.
Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.
Lancet Infect Dis. 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159053/

Du Y, Tu L, Zhu P, et al.
Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study.
Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(11):1372-1379. doi:10.1164/rccm.202003-0543OC
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258652/

[104] Balzanelli G M, Distratis P, Aityan KS, Amatulli F, Catucci O, Cefalo A, et al.
Clinical Features in Predicting COVID-19.
Biomed J Sci & Tech Res 29(5)-2020. BJSTR. MS.ID.0048743.
https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.004873.pdf

[105] Beyls C, Huette P, Abou-Arab O, Berna P, Mahjoub Y.
Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-associated severe acute respiratory distress syndrome and risk of thrombosis.
Br J Anaesth. 2020;125(2):e260-e262. doi:10.1016/j.bja.2020.04.079
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198213/

[106] Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al.
COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted?
Lancet Respir Med. 2020;8(8):816-821. doi:10.1016/S2213-2600(20)30304-0
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338016/

• Non sono disponibili prove di studi clinici di alta qualità che affrontino i tempi ottimali di intubazione nell'ARDS

• L'intubazione potrebbe essere utile nei pazienti con elevata pulsione respiratoria (tosse) e ad alto rischio di danno polmonare autoinflitto dal paziente

• La ventilazione non invasiva è stata associata a peggiori risultati quando il rapporto PaO_2 /FiO_2 <150 nell'ARDS

• Le conseguenze dannose dell'intubazione e della ventilazione invasiva (p. es., correlate a sedazione, paralisi e complicanze del tubo endotracheale) potrebbero superare i benefici, specialmente nei pazienti con ipossiemia lieve e senza una pulsione respiratoria elevata o un lavoro di respirazione.

Dr.ssa Loretta Bolgan 03.10.2020

	Considerations	Potential course of action
Timing of intubation	• No high-quality clinical trial evidence addressing optimal timing of intubation in ARDS is available • Intubation might be beneficial in patients with high respiratory drive and at high risk of patient self-inflicted lung injury[13] • Non-invasive ventilation has been associated with worse outcomes when PaO_2/FiO_2 ratio <150 in ARDS[39] • Detrimental consequences of intubation and invasive ventilation (eg, related to sedation, paralysis, and endotracheal tube complications) might outweigh benefits, especially in patients with mild hypoxaemia and without high respiratory drive or work of breathing; consequences for other patients because of bed and ventilator shortages in the ICU should be considered	• Consider timely intubation as indicated by refractory hypoxaemia or hypercapnia, and by objective evidence of high work of breathing on clinical examination (eg, phasic [not tonic] contraction on palpation of sternomastoid)[40] or by oesophageal manometry[41]
Tidal volume	• Low tidal volume ventilation results in improved outcomes in patients with and without ARDS and should be the starting point for ventilatory management of patients with ARDS (ie, 6 mL/kg PBW)	• Lower tidal volume as needed to 4 mL/kg PBW to keep plateau pressure <30 cm H_2O[17] • Liberalise tidal volume (up to 8 mL/kg PBW) in patients who are double triggering, or if inspiratory airway pressure decreases below PEEP, keeping plateau pressure <30 cm H_2O[36] • Ideally, keep driving pressure ≤14 cm H_2O[42]
PEEP	• Higher PEEP might be beneficial in patients with high recruitability, with better gas exchange and reduced risk of ventilator-induced lung injury • Higher PEEP can be harmful in patients with low recruitability, who have hypoxaemia due largely to pulmonary vascular pathology; high PEEP can lead to adverse haemodynamic effects or barotrauma • Improvement in partial pressure of arterial oxygen with increased PEEP can be misleading	• Individualise PEEP;[28] consider higher PEEP in patients with evidence of higher potential for recruitment (eg, as suggested by CT scan or recruitment to inflation index[16]) or with a body habitus or clinical exam that suggests high pleural pressures are likely • Evaluate response to changes in PEEP at the bedside[43]
Prone positioning	• Prone positioning is associated with improved outcomes in patients with moderate or severe ARDS, with improved ventilation or perfusion matching, more homogeneous distribution of ventilation, and reduced risk of ventilator-induced lung injury[44] • Staffing and resource demands can limit feasibility during surges in case volume • Efficacy and safety of prone positioning in awake, non-intubated patients remain unclear[45–47] and are being evaluated in clinical trials in patients with COVID-19 (NCT04350723, NCT04347941, NCT04365959)	• In the absence of contraindications, use prone positioning in mechanically ventilated patients with PaO_2/FiO_2 ratio <150[48]
Venovenous ECMO	• Patients can develop refractory hypoxaemia or have mechanics leading to potentially injurious levels of mechanical ventilation, despite optimisation of conventional measures • Staffing and resource demands can limit feasibility during an increase in the number of cases	• Consider venovenous ECMO in patients with refractory hypoxaemia or high driving pressures or respiratory acidosis despite conventional lung-protective measures (eg, higher PEEP or prone positioning)[49]

ARDS=acute respiratory distress syndrome. ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. FiO_2=fraction of inspired oxygen. ICU=intensive care unit. PaO_2=partial pressure of arterial oxygen. PBW=predicted bodyweight. PEEP=positive end-expiratory pressure.

Table 2: **Clinical and physiological considerations in the management of patients with COVID-19-associated ARDS**

rinascimentoitalia.it

RISULTATI EPIDEMIOLOGICI SUGLI ESITI DEI PAZIENTI IN ICU

Da quanto finora presentato risulta chiaro che l'induzione del VILI nei pazienti con ARDS è una criticità di grande rilevanza. [107]

Studi svolti nei pazienti con ARDS tipica (che rappresentano circa il 10% delle ammissioni in ICU, di cui normalmente il **23%** viene sottoposto alla ventilazione meccanica) riportano un tasso molto alto di mortalità, circa il **39%**, e sfortunatamente le attuali strategie di ventilazione protettiva non sembrano avere un beneficio significativo nell'abbassare l'incidenza della mortalità. [108]

Zangrillo et al hanno recentemente reso disponibili nell'Appendice online "*Characteristics, Treatment, Outcomes, and Cause of Death of Invasively Ventilated Patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy*" i risultati su 1591 pazienti COVID-19 ricoverati in ICU [109]:

[107] Nieman GF, Gatto LA, Andrews P, et al.
Prevention and treatment of acute lung injury with time-controlled adaptive ventilation: physiologically informed modification of airway pressure release ventilation.
Ann Intensive Care. 2020;10(1):3. Published 2020 Jan 6. doi:10.1186/s13613-019-0619-3
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6944723/

[108] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al.
Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries
[published correction appears in JAMA. 2016 Jul 19;316(3):350] [published correction appears in JAMA. 2016 Jul 19;316(3):350]. JAMA. 2016;315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492877

Máca J, Jor O, Holub M, et al.
Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review.
Respir Care. 2017;62(1):113-122. doi:10.4187/respcare.04716
http://rc.rcjournal.com/content/62/1/113/tab-pdf

Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al.
Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review.
Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(3):220-227. doi:10.1164/rccm.200805-722OC
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200805-722OC

Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G.
Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome.
Ann Transl Med. 2017;5(14):282. doi:10.21037/atm.2017.06.62
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537110/

Villar J, Blanco J, Kacmarek RM.
Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome.
Curr Opin Crit Care. 2016;22(1):1-6. doi:10.1097/MCC.0000000000000266
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645551/

McNicholas BA, Rooney GM, Laffey JG.
Lessons to learn from epidemiologic studies in ARDS.
Curr Opin Crit Care. 2018;24(1):41-48. doi:10.1097/MCC.0000000000000473
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29135617/

Raymondos K, Dirks T, Quintel M, et al.
Outcome of acute respiratory distress syndrome in university and non-university hospitals in Germany.
Crit Care. 2017;21(1):122. Published 2017 May 30. doi:10.1186/s13054-017-1687-0
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5448143/

Cochi SE, Kempker JA, Annangi S, Kramer MR, Martin GS.
Mortality Trends of Acute Respiratory Distress Syndrome in the United States from 1999 to 2013.
Ann Am Thorac Soc. 2016;13(10):1742-1751. doi:10.1513/AnnalsATS.201512-841OC
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122485/

[109] Characteristics, Treatment, Outcomes, and Cause of Death of Invasively Ventilated Patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy
https://ccr.cicm.org.au/config/cicm-ccr/media/PDF/June-COVID-19/OA2/CCR_Zangrillo128_Sept2020_Online_Appendix.pdf
Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.
Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy
[published online ahead of print, 2020 Apr 6]. JAMA. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136855/

Il 68% (95% CI, 65% -71%) dei pazienti aveva almeno 1 comorbidità. L'ipertensione era la comorbidità più comune, interessando 509 (49% [95% CI, 46% -52%]) di 1043 pazienti con dati disponibili. Le seconde comorbidità più comuni erano le malattie cardiovascolari (223 pazienti, 21% [95% CI, 19% -24%]) e l'ipercolesterolemia (188 pazienti, 18% [95% CI, 16% -20%]). Solo 42 pazienti (4% [95% CI, 3% -5%]) avevano una storia di malattia polmonare ostruttiva cronica. Tutti i pazienti di età superiore a 80 anni avevano almeno 1 comorbidità e 496 pazienti su 650 (76% [95% CI, 73% -80%]) di età superiore a 60 anni avevano almeno 1 comorbidità.

Su 1300 pazienti ricoverati in ICU all'IRCCS San Raffaele (Milano) con dati di supporto respiratorio disponibili, 1287 (99% [95% CI, 98% -99%]) hanno necessitato di supporto respiratorio, di cui 1150 (88% [95% CI, 87% -90%]) hanno ricevuto **ventilazione meccanica** e 137 (11% [95% CI, 9% -12%]) hanno ricevuto **ventilazione non invasiva**.

E' importante riportare anche i risultati dello studio pubblicato il 23 Aprile 2020 degli stessi autori [110]: dei 73 pazienti inclusi nello studio, la maggior parte erano **uomini (83,6%)**, l'età media era di **61 anni** (intervallo interquartile [IQR], 54-69 anni) e l'**ipertensione** colpiva il **52,9%** dei pazienti.
La **linfocitopenia** (mediana, 0,77 x 10^3 per mm^3; IQR, 0,58-1,00 x 10^3 per mm^3), l'**iperinfiammazione** con proteina C-reattiva (mediana, 184,5 mg / dL; IQR, 108,2-269,1 mg / dL) e lo **stato pro-coagulante** con D-dimero (mediana, 10,1 µg / m2; IQR, 5,0-23,8 µg / m^2) erano presenti. Il volume corrente mediano era di 6,7 mL / kg (IQR, 6,0-7,5 mL / kg) e la pressione di fine espirazione positiva mediana era di 12 cmH_2O (IQR, 10-14 cmH2O). Nei primi 3 giorni, il posizionamento prono (12-16 h) è stato utilizzato nel 63,8% dei pazienti e l'ossigenazione extracorporea della membrana in cinque pazienti (6,8%).

Dopo un **follow-up mediano di 19,0 giorni** (IQR, 15,0-27,0 giorni), 17 pazienti (**23,3%**) **erano deceduti**, 23 (**31,5%**) erano stati **dimessi dall'ICU** e 33 (**45,2%**) stavano ricevendo **ventilazione meccanica invasiva** in terapia intensiva. L'età avanzata (odds ratio [OR], 1,12; 95% CI, 1,04-1,22; P = 0,004) e l'ipertensione (OR, 6,15; 95% CI, 1,75-29,11; P = 0,009) erano associati alla mortalità, mentre il miglioramento precoce nel rapporto tra pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO_2) e la frazione di ossigeno inspirato (FiO_2) è stato associato con la dimissione dalla terapia intensiva (P = 0,002 per l'interazione).

Al momento, nell'analisi statistica dei dati presentati non è stata valutata l'incidenza della mortalità associata all'utilizzo della ventilazione meccanica, in particolare quella invasiva, e l'associazione tra lo stato ipercoagulativo dei pazienti COVID-19 in ICU e la mortalità per danno polmonare da ventilatore, in quanto non è stato effettuato all'atto del ricovero e dell'accettazione in ICU, e solo in parte all'atto della dimissione o del decesso mediante autopsia, uno screening strumentale e analitico finalizzato a questo scopo. Rimane perciò ancora da definire per questi pazienti l'impatto della scelta di utilizzare la ventilazione invasiva, e la sua tempistica, sulla mortalità dei pazienti in ICU.
La scelta dell'impiego in percentuali così alte della ventilazione invasiva nei pazienti critici in ICU era già stata messa in discussione dal dr. Samuele Ceruti, medico d'urgenza e di medicina intensiva, del quale si riporta un estratto della sua relazione dell'8 marzo 2020 [111] *:*
"In Italia è arrivato il suggerimento da parte di alcuni colleghi di nota esperienza clinica di gestire queste insufficienze respiratorie procedendo immediatamente ad Intubazione Oro-Tracheale (IOT), by-passando la normale gestione tramite Ventilazione Non-Invasiva (VNI), per dei supposti motivi di miglioramento della patologia - dato ancora da dimostrare (tecnicamente si parla di "expert opinion"); il NEJM ed il JAMA non hanno dimostrato ancora un reale beneficio in termini di sopravvivenza di questo approccio terapeutico più aggressivo. L'ESICM (Società Europea di Medicina Intensiva)

Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M.
Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.4031. doi:10.1001/jama.2020.4031
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188

[110] Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, et al.
Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. Crit Care Resusc. 2020;
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353223/
[111] https://bit.ly/SAMUELE_CERUTI

supporta e suggerisce questa possibilità; la discussione è un po' tecnica, ma per completezza verrà esposta. Dato che questi pazienti presentano una *compliance polmonare* estremamente alta nonostante il danno interstiziale polmonare (che spiega l'insufficienza respiratoria parziale senza compromissione della ventilazione ed incremento della pCO_2), una ventilazione non-invasiva non può permettersi una ventilazione ad alti valori di PEEP (il lavoro diaframmatico sarebbe tale da non essere tollerabile oggettivamente e soggettivamente dal paziente) e soprattutto un controllo dei *Tidal Volume* perché il paziente è sveglio e compliante, pertanto aumentando il tempo di VNI si aumenta il rischio di danno polmonare da ventilazione. Si deve pertanto procedere con sedazione, IOT, alti valori di PEEP e bassi Tidal Volume (4-6 ml/Kg), eventuali ipercapnie permissive con pH fino a 7.3 (anche se le buone compliance non sembrano portare mai a tale problema) e curarizzazione, con titolazione della PEEP secondo *PV-tool* piuttosto che con l'uso dell'ecografia polmonare (sia nella scelta per la titolazione della PEEP e/o la pronazione).
È innegabile che l'evitare la VNI per procedere alla IOT aumenti drasticamente la necessità di ricovero immediato in ICU; pertanto è stata presa una decisione medica che al momento deve essere considerata *suggestiva*, ma ancora al livello di *expert opinion*, non supportata da dati scientifici forti che questo porti veramente a beneficio - con conseguente aumento della necessità di Terapia Intensiva, necessità che con la gestione "usuale" sarebbe aumentata ma non ai valori che vengono indicati."

Dati più recenti confermano queste criticità e l'urgenza di definire in maniera più accurata i fattori di rischio che potenziano il danno da ventilazione meccanica e aumentano la mortalità nei pazienti COVID-19. [112]

Bisogna considerare però, dall'altra parte, che la NIPPV è rapidamente mal tollerata dal paziente a causa della scomodità dei presidi, del rumore, della sete e del caldo. I pazienti in queste condizioni precipitano verso il delirio [113] che può diventare una condizione di difficile, se non impossibile, gestione clinica.

In un campione di alcuni dei più ampi studi epidemiologici su pazienti con COVID-19 fino ad oggi eseguiti, i tassi di ventilazione meccanica invasiva tra i pazienti ammessi in terapia intensiva variano dal **29,1%** in uno studio cinese all'**89,9%** in uno studio statunitense e ovunque dal 2,3% dei pazienti ricoverati in ospedale fino al 33,1%. [114]

[112] Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al.
Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence.
Ann Intern Med. 2020;173(3):204-216. doi:10.7326/M20-2306
https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2306

Rochwerg B, Solo K, Darzi A, Chen G, Khamis AM.
Update Alert: Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19
[published online ahead of print, 2020 Jul 31]. Ann Intern Med. 2020;L20-0944. doi:10.7326/L20-0944
https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L20-0944?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

[113] Chan KY, Cheng LS, Mak IW, Ng SW, Yiu MG, Chu CM.
Delirium is a Strong Predictor of Mortality in Patients Receiving Non-invasive Positive Pressure Ventilation.
Lung. 2017;195(1):115-125. doi:10.1007/s00408-016-9955-3
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00408-016-9955-3.pdf

[114] Wunsch H.
Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology.
Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(1):1-4. doi:10.1164/rccm.202004-1385ED
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328308/

Table 1. Comparison of Rates of Invasive Mechanical Ventilation in a Sample of Epidemiology Studies of Patients with COVID-19

Study	Location	Hospitalized (*n*)	ICU Admission (*n*)	Invasive Mechanical Ventilation		
				n	Percent of ICU Patients	Percent of Hospitalized Patients
Richardson (4)	New York City	5,700	1,281	1,151	89.9	20.2
Petrilli (17)	New York City	1,999	534*	445	83.3	22.3
Goyal (13)	New York City	393	NA	130	NA	33.1
ICNARC (14)	UK	NA	3,883	2,291†	59.0	NA
Grasselli (15)	Lombardy, Italy	NA	1,300‡	1,150	88.5	NA
Zhou (18)	Wuhan, China	191	50	32	64.0	16.8
Wang (3)	Wuhan, China	NA	344	100	29.1	NA
Guan (19)	China	1,099	55	25	45.5	2.3

Definition of abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease; ICNARC = Intensive Care National Audit & Research Centre; NA = not available.
*Excludes 116 patients deemed critically ill who were discharged to hospice or died without either intensive care or mechanical ventilation.
†Within first 24 hours.
‡1,591 admitted to ICU but only 1,300 with respiratory support information.

Table 2. Reported Data on Mechanically Ventilated ICU Patients and Outcomes for Selected Cohorts with Possible Range of ICU or Hospital Mortality Accounting for Patients Still Receiving Care

Study	Location	Total (*n*)	Died (*n*)	Survived to ICU Discharge (*n*)	Still Receiving Care (*n*)	Range of Possible Mortality (%)
Richardson (4)	New York City	1,151	282	38 (hospital)	831	24.5–96.7
ICNARC (14)	UK	2,291*	698†	355	1,238	30.5–84.5
Grasselli (15)‡	Lombardy, Italy	1,581	405	256	920	25.6–83.8

Definition of abbreviation: ICNARC = Intensive Care National Audit & Research Centre.
Lower bound assumes everyone receiving care survives; upper bound assumes they all die.
*Mechanically ventilated within first 24 hours.
†Received advanced organ support; may include patients who received mechanical ventilation after the first 24 hours.
‡All patients in ICU, not just those mechanically ventilated.

Lodigiani et al [115] hanno recentemente pubblicato i risultati sull'incidenza di complicazioni coagulative in pazienti ricoverati presso l'ospedale Humanitas (Milano): gli eventi tromboembolici si sono verificati con un tasso cumulativo del **21%**. 8 eventi si sono verificati in pazienti in terapia intensiva (16,7%; IC 95% 8,7% –29,6%) corrispondenti a un tasso cumulativo del **27,6%**. 20 eventi si sono verificati nei pazienti del reparto di medicina generale (6,4%; IC 95% 4,2% –9,6%) corrispondenti a un tasso cumulativo del **6,6%.**

44 pazienti sono stati sottoposti a test di imaging di TEV e in 16 pazienti (36%) è stata confermata la TEV. L'angiografia polmonare con tomografia computerizzata (CTPA) è stata eseguita in 30 pazienti, corrispondente al 7,7% del totale (numero molto limitato che può nascondere un'importante sottostima dell'incidenza), e l'embolia polmonare è stata confermata in 10 (33% di CTPA).
Il tasso di ictus ischemico e ACS/IM è stato rispettivamente del 2,5% e dell'1,1%. La CID evidente era presente in 8 pazienti (2,2%).

Sebbene lo studio riporti che metà degli eventi tromboembolici è stata diagnosticata entro 24 ore dal ricovero ospedaliero, gli autori sottolineano che durante il periodo considerato per l'analisi dei dati, nel sito dello studio non era in atto alcuna strategia di screening di TEV tra i pazienti COVID-19: i test di imaging di TEV sono stati eseguiti in soggetti con segni o sintomi di TVP (trombosi venosa profonda) o con un inspiegabile peggioramento clinico della funzione respiratoria, valutato principalmente utilizzando il rapporto PaO_2/FIO_2 o da un rapido aumento dei livelli di D-dimero.

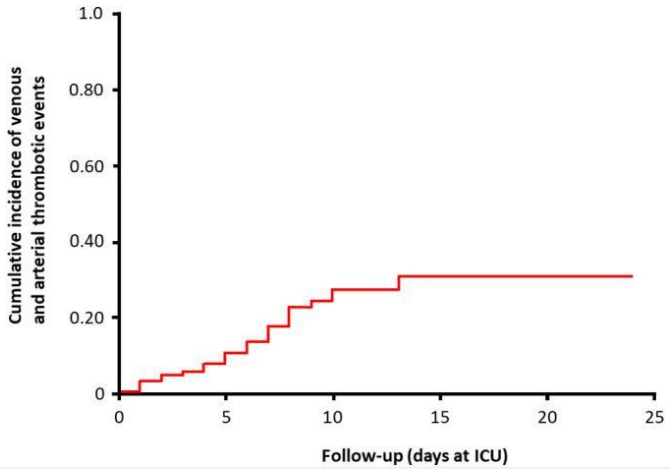
[115] Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al.
Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy.
Thromb Res. 2020;191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177070/

Median D-dimer levels in survivors and non-survivors during hospitalization.

Group	Setting	Days 1–3	Days 4–6	Days 7–9
Survivors	Total	*n* = 215	*n* = 163	*n* = 121
		353 (236–585)	389 (246–685)	529 (303–1138)
	ICU	615 (456–1005)	605 (370–824)	3137 (1486–6571)
	General ward	329 (304–386)	378 (337–412)	472 (386–650)
Non-survivors	Total	*n* = 70	n = 38	*n* = 22
		869 (479–2103)	943 (611–2618)	1494 (633–6320)
	ICU	1022 (615–3681)	1301 (961–28,397)	7746 (2914–12,578)
	General ward	868 (600–1119)	847 (624–1643)	1093 (658–3397)

The analysis was restricted to closed cases. D-dimer levels are presented as median (Q1-Q3) and expressed in ng/mL. ICU, intensive care unit.

Altri dati provengono da uno studio svolto presso due centri ospedalieri olandesi sulle strategie di ventilazione meccanica nei pazienti COVID-19 [116], nel quale risulta che l'incidenza cumulativa delle **complicazioni trombotiche venose e arteriose** è stata del **31%** (IC 95% 20-41%), di cui la CTPA e/o l'ecografia hanno confermato la **TEV** (tromboembolia venosa) nel **27%** (IC 95% 17-37%) ed **eventi trombotici arteriosi** nel **3,7%** (95% CI 0-8,2%). La **PE** (embolia polmonare) era la complicanza trombotica più frequente (n = 25, **81%**) e nessuno dei pazienti ha sviluppato la DIC (coagulazione intravascolare disseminata).



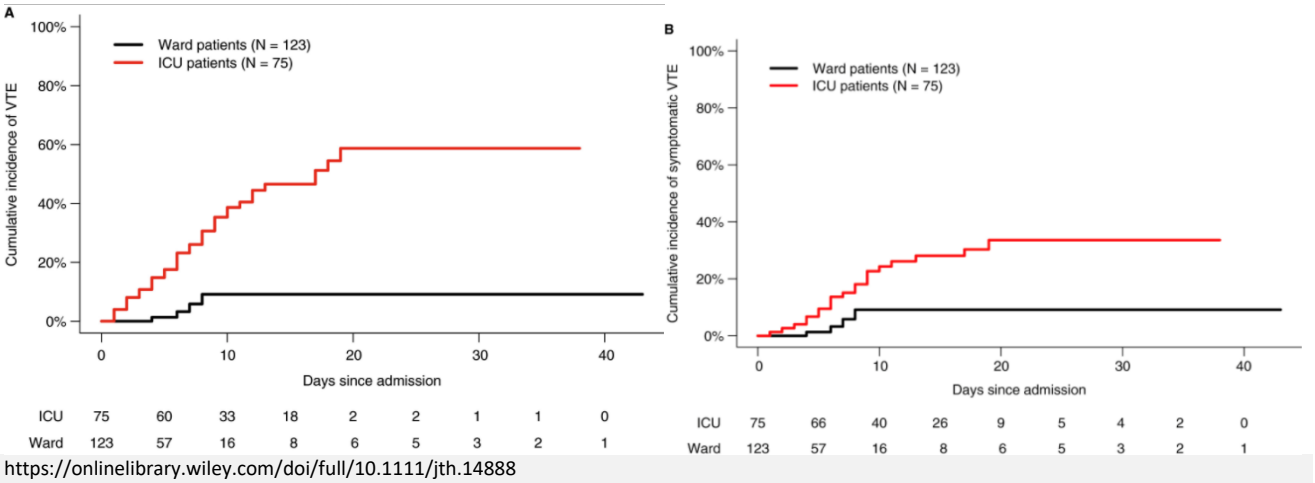
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146714/
Incidenza cumulativa di complicanze trombotiche venose e arteriose durante il ricovero in terapia intensiva di pazienti con polmonite COVID-19 provata.

[116] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al.
Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.
Thromb Res. 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146714/

Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al.
Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.
J Thromb Haemost. 2020;18(8):1995-2002. doi:10.1111/jth.14888
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14888

Questi risultati sono in accordo con un altro studio di coorte olandese a singolo centro su 198 pazienti ospedalizzati di cui il 38% è stato ammesso alla ICU: le **incidenze cumulative di TEV nei pazienti in ICU a 7, 14 e 21 giorni** sono state rispettivamente del **16%** (IC 95%, 10-22), **33%** (IC 95% 23-43) e **42%** (IC 95% 30-54).
Per la TEV sintomatica, questi erano 10% (95% CI, 5,8-16), 21% (95% CI, 14-30) e 25% (95% CI 16-36).

La TEV sembrava essere associata alla mortalità (HR aggiustato, 2,4; IC 95%, 1,02-5,5) e **l'incidenza cumulativa di TEV era maggiore in ICU** (**26%** (IC 95%, 17-37), **47%** (IC 95%, 34-58) e **59%** (IC 95%, 42-72) **a 7, 14 e 21 giorn**i) rispetto ai pazienti nei reparti (5,8% (IC 95%, 1,4-15), 9,2% (IC 95%, 2,6-21) e 9,2% (2,6-21) a 7, 14 e 21 giorni).



https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14888
A, Tromboembolia venosa in terapia intensiva e pazienti in reparto. **B,** Tromboembolia venosa sintomatica nei pazienti in terapia intensiva e in reparto. ICU, unità di terapia intensiva; TEV, tromboembolia venosa

La presenza di un profilo di ipercoagulazione nei pazienti COVID-19 ha portato i medici a modificare il protocollo per la tromboprofilassi e il trattamento dei pazienti in terapia intensiva [117]. Tuttavia il dibattito sulla necessità e l'efficacia nel ridurre la mortalità di questo protocollo è ancora oggetto di dibattito tra gli esperti. [118]

[117] Patti G, Lio V, Cavallari I, et al.
Terapie antitrombotiche in pazienti con infezione da SARS-CoV-2: dalle attuali evidenze alle ragionevoli raccomandazioni – Position paper del Gruppo di Studio Aterosclerosi, Trombosi e Biologia Vascolare [Antithrombotic treatments in patients with SARS-CoV-2 infection: from current evidence to reasonable recommendations - A position paper from the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology].
G Ital Cardiol (Rome). 2020;21(7):489-501. doi:10.1714/3386.33634
https://www.giornaledicardiologia.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=3386&id=33634

Guglielmetti G, Quaglia M, Sainaghi PP, et al.
"War to the knife" against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients.
Crit Care. 2020;24(1):365. Published 2020 Jun 19. doi:10.1186/s13054-020-03060-9
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303575/

Malato A, Dentali F, Siragusa S, et al.
The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes.
Blood Transfus. 2015;13(4):559-568. doi:10.2450/2015.0277-14
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624530/

Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, Sherman G, Kollef MH, Shannon W.
Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis.
Crit Care Med. 2002;30(4):771-774. doi:10.1097/00003246-200204000-00008
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940743/

Yin S, Huang M, Li D, Tang N.
Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2
[published online ahead of print, 2020 Apr 3]. J Thromb Thrombolysis. 2020;1-4. doi:10.1007/s11239-020-02105-8
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7124128/

[118] Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al.
COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET).
Blood Transfus. 2020;18(3):167-169. doi:10.2450/2020.0083-20
http://www.sah.org.ar/pdf/covid-19/083-20_pre-publishing.pdf

Cattaneo M, Morici N.
Is thromboprophylaxis with high-dose enoxaparin really necessary for COVID-19 patients? A new "prudent" randomised clinical trial.

Tra i fattori di rischio della tromboembolia venosa nei pazienti in ICU sono stati segnalati:

- la ventilazione meccanica (OR 1.56),
- l'immobilità (OR 2.14),
- il catetere venoso femorale (OR 2.24),
- i sedativi (OR 1.52)
- i farmaci paralizzanti (OR 4.81) [119]

E' rilevante segnalare che la ventilazione meccanica è stata identificata come un rischio indipendente della TEV acquisita in ICU.

Sia la ventilazione che la PEEP tendono a diminuire il precarico ventricolare destro e sinistro, aumentare il postcarico ventricolare destro e diminuire il postcarico ventricolare sinistro.

La somma di questi effetti è che la gittata cardiaca può diminuire, specialmente in presenza di ipovolemia o in soggetti con riflessi cardiovascolari compromessi e la conseguente esacerbazione della stasi venosa aumenta il rischio di TEV. [120]

Ciò concorda con i risultati di studi in cui è stato riscontrato un aumento di marcatori cardiovascolari in vivo [121], l'aumento di DNA privo di cellule ed MPO-DNA (myeloperoxidase-DNA), due marcatori associati alla trombosi microvascolare (in particolare delle trappole extracellulari neutrofile – NET, discusse in seguito) nei pazienti ospedalizzati che ricevevano ventilazione meccanica rispetto ai pazienti ospedalizzati che respiravano aria ambiente. [122]

Blood Transfus. 2020;18(3):237-238. doi:10.2450/2020.0109-20
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250693/

Marietta M, Tripodi A.
Rebuttal to letter "Is thromboprophylaxis with high-dose enoxaparin really necessary for COVID-19 patients? A new "prudent" randomised clinical trial".
Blood Transfus. 2020;18(3):239-240. doi:10.2450/2020.0116-20
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250695/

Marietta M, Coluccio V, Luppi M.
COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers
[published online ahead of print, 2020 Jul 11]. Intern Emerg Med. 2020;1-13. doi:10.1007/s11739-020-02432-x
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352087/

[119] Cook D, Attia J, Weaver B et al.
Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients.
J Crit Care 2000;15:127-32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11138871/

[120] Zochios, V. A., & Keeshan, A.
Pulmonary Embolism in the Mechanically-Ventilated Critically Ill Patient: Is it Different?
Journal of the Intensive Care Society, (2013) 14(1), 36–44. https://doi.org/10.1177/175114371301400109
https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/175114371301400109

[121] Baumann P, Wiegert S, Greco F, Wellmann S, L'Abate P, Cannizzaro V.
Mechanical ventilation strategies alter cardiovascular biomarkers in an infant rat model.
Physiol Rep. 2018;6(2):e13553. doi:10.14814/phy2.13553
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789718/

[122] Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al.
Neutrophil extracellular traps in COVID-19.
JCI Insight. 2020;5(11):e138999. Published 2020 Jun 4. doi:10.1172/jci.insight.138999
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308057/

La peculiare suscettibilità dei pazienti COVID-19 all'ipercoagulazione, li rende particolarmente a rischio di sviluppare la TEV e PE con l'utilizzo della ventilazione meccanica.

È quindi di notevole importanza verificare se le complicazioni tromboemboliche in questi pazienti sono in realtà delle VILI o sono dovute alla complicazione in sé della malattia, anche in assenza di ventilazione assistita, e stabilire con quale incidenza si manifestano per orientare diagnosi e terapia nel modo più appropriato.

Questa suscettibilità al danno fatale da ventilazione meccanica invasiva (IV) è supportata in particolar modo dallo studio svolto da Jing Hua et al [123] *"Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan*" pubblicato il 26.06.2020, in cui sono stati raccolti e analizzati i dati di 469 pazienti in terapia intensiva COVID-19 ricoverati da febbraio 2020 a fine marzo in 13 unità di terapia intensiva a Wuhan.

Gli autori hanno riscontrato che il **tasso di mortalità nel gruppo IV** (Invasive Ventilation) **era del 92%,** rispetto agli altri due gruppi: **6,4% nel gruppo NV** (No Ventilation, cannula nasale dell'ossigeno), **40,8% nel gruppo NIV** (ventilazione non invasiva BiPAP, CPAP, HFNO: High-flow nasal oxygen).

Inoltre, i pazienti nel gruppo IV avevano sviluppato un **tasso più elevato di comorbidità gravi** come il danno renale acuto (AKI) che ha richiesto una terapia sostitutiva renale continua (CRRT) (26,5%) rispetto ai gruppi NV (2,9%) e NIV (5,3%). 10 pazienti (8,8%) nel gruppo IV avevano anche ricevuto l'implementazione dell'ECMO.

Nella discussione dei risultati gli autori sottolineano che dai dati raccolti risulta che i pazienti nel gruppo IV erano più anziani con un più alto tasso di stato di iperinfiammazione al momento del ricovero rispetto agli altri due gruppi e che questi fattori possono portare alla rapida progressione dell'insufficienza respiratoria e all'esito fatale [124].

Alcuni dei pazienti COVID-19 che hanno sviluppato distress respiratorio in peggioramento progressivo erano refrattari alla NIV e suggeriscono che l'intubazione sia inevitabile in questi casi, ma che a volte i medici possono essere troppo frettolosi nel procedere all'intubazione.

Affermano inoltre che è ben noto che la ventilazione invasiva può causare molte complicazioni tra cui ipotensione, infezione correlata al ventilatore (VAP), alterazioni della volemia e delirio correlato alla sedazione e che la decisione di intubazione si basa principalmente su giudizi clinici e varia da caso a caso.

In conclusione, dai dati da Wuhan presentati in questo articolo, i pazienti COVID-19 sottoposti a ventilazione invasiva hanno mostrato esiti molto sfavorevoli. Ciò suggerisce che l'intubazione precoce potrebbe non aiutare i pazienti ma addirittura portare ad un esito opposto.

[123] Hua J, Qian C, Luo Z, Li Q, Wang F.
Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan.
Crit Care. 2020;24(1):348. Published 2020 Jun 16. doi:10.1186/s13054-020-03044-9
https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-020-03044-9

[124] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.
COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.
Lancet. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/

Gli autori raccomandano di evitare la IV e utilizzare la NIV nella fase iniziale dell'insufficienza respiratoria fino a quando la IV è inevitabile [125] e quindi che i medici devono ripensare la soglia di intubazione nella gestione del COVID-19. [126]

Nello studio "*Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors"* [127] è stata determinata l'incidenza del TEV in pazienti ospedalizzati non-ICU ed è stato riscontrato che dei 71 pazienti esaminati, 16 hanno sviluppato TEV (22,5%) e 7 PE (10%) nonostante un'adeguata tromboprofilassi.

Vale la pena segnalare nei pazienti sottoposti a ventilazione invasiva l'aumento del D-dimero, fattore predittivo per il tromboembolismo venoso.

[125] Li J, Fink JB, Ehrmann S.
High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion.
Eur Respir J. 2020;55(5):2000892. Published 2020 May 14. doi:10.1183/13993003.00892-2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7163690/

Li J, Fink JB, Ehrmann S.
Author's Reply on High-Flow Nasal Cannula for COVID-19 Patients: Low Risk of Bio-Aerosol Dispersion
[published online ahead of print, 2020 Aug 28]. Eur Respir J. 2020;2003136. doi:10.1183/13993003.03136-2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7453737/

[126] Tobin MJ, Laghi F, Jubran A.
Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19.
Ann Intensive Care. 2020;10(1):78. Published 2020 Jun 9. doi:10.1186/s13613-020-00692-6
https://annalsofintensivecare.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s13613-020-00692-6

Matta SK
Dilemmas in Covid-19 Respiratory Distress: Early vs Late Intubation; High Tidal Volume and Low PEEP vs Traditional Approach?
J Intensive & Crit Care (2020) Vol.6 No.2:7 doi:10.36648/2471-8505.6.2.7
https://criticalcare.imedpub.com/dilemmas-in-covid19-respiratory-distress-early-vs-late-intubation-high-tidal-volume-and-low-peep-vs-traditional-approach.php?aid=28250

Kyle-Sidell C.
COVID-19 Lung Injury and "Typical" ARDS: The Danger of Presumed Equivalency [published online ahead of print, 2020 May 20].
Ann Am Thorac Soc. 2020;10.1513/AnnalsATS.202005-405LE. doi:10.1513/AnnalsATS.202005-405LE
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.202005-405LE
Luks AM, Swenson ER.
Reply: COVID-19 Lung Injury and "Typical" ARDS: The Danger of Presumed Equivalency
[published online ahead of print, 2020 May 20]. Ann Am Thorac Soc. 2020;10.1513/AnnalsATS.202005-430LE. doi:10.1513/AnnalsATS.202005-430LE
https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.202005-430LE

Li X, Ma X.
Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS?
Crit Care. 2020;24(1):198. Published 2020 May 6. doi:10.1186/s13054-020-02911-9
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202792/

[127] Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al.
Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors.
J Thromb Thrombolysis. 2020;50(1):211-216. doi:10.1007/s11239-020-02146-z
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246965/

Table 2 Clinical features, laboratory results on admission, and outcomes of the study patients

	All ($n = 469$)	No ventilation ($n = 204$)	Invasive ventilation ($n = 113$)	Noninvasive ventilation ($n = 152$)	*P*
Age	68 ± 13	67 ± 15	71 ± 10	67 ± 13	0.030
Sex					0.034
Male	266 (56.7)	108 (52.9)	76 (67.3)	82 (53.9)	
Female	203 (43.3)	96 (47.1)	37 (32.7)	70 (46.1)	
Comorbidities, no. (%)					
Hypertension	240 (51.4)	99 (48.5)	56 (49.6)	85 (56.7)	0.288
Diabetes	110 (23.6)	41 (20.1)	28 (24.8)	41 (27.3)	0.268
Coronary artery disease	84 (18.0)	44 (21.6)	20 (17.9)	20 (13.3)	0.137
Chronic obstructive lung disease	52 (11.1)	13 (6.4)	8 (7.1)	31 (20.7)	< 0.001
Chronic kidney disease	42 (9.0)	21 (10.3)	8 (7.1)	13 (8.7)	0.623
Laboratory results on admission					
White blood cell count, × 10^9/L	9.4 ± 6.0	6.9 ± 3.6	12.7 ± 8.0	10.2 ± 5.2	< 0.001
Neutrophil count, × 10^9/L	8.5 ± 9.2	5.7 ± 6.4	12.6 ± 11.9	8.6 ± 5.1	< 0.001
Lymphocyte count, × 10^9/L	0.9 ± 0.6	1.0 ± 0.5	0.7 ± 0.8	0.9 ± 0.6	0.002
NLR (neutrophil/lymphocyte ratio)	13.1 ± 13.5	7.8 ± 9.3	21.3 ± 16.0	13.9 ± 13.0	< 0.001
Monocytes, count, × 10^9/L	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.6	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.3	0.947
Platelet count, × 10^9/L	214 ± 112	225 ± 97	180 ± 123	223 ± 118	0.001
C-reactive protein (mg/L)	78.7 ± 83.6	47.0 ± 51.4	116.1 ± 94.2	92.6 ± 93.8	< 0.001
Procalcitonin (ng/ml)	1.9 ± 8.8	0.7 ± 4.7	2.8 ± 10.5	2.7 ± 10.9	0.078
ALT (U/L)	47.1 ± 95.2	31.6 ± 30.2	80.8 ± 179.1	44.3 ± 40.9	< 0.001
AST (U/L)	60.2 ± 227.0	31.2 ± 25.0	110.7 ± 429.4	60.9 ± 138.3	0.019
Total bilirubin (μmol/L)	14.7 ± 11.5	11.0 ± 5.7	18.1 ± 13.2	16.8 ± 14.1	< 0.001
Direct bilirubin (μmol/L)	8.1 ± 7.5	5.0 ± 5.1	9.9 ± 9.2	10.6 ± 7.3	< 0.001
Albumin (g/L)	32.0 ± 5.6	32.7 ± 4.6	30.1 ± 7.0	32.4 ± 5.4	< 0.001
D-dimer (ug/mL)	5.9 ± 11.9	3.1 ± 5.3	13.2 ± 20.5	4.5 ± 7.0	0.276
Glucose (mmol/L)	8.7 ± 4.7	7.1 ± 3.3	10.3 ± 6.8	9.5 ± 3.9	< 0.001
Serum creatine (Scr) (μmol/L)	128.3 ± 190.7	124.5 ± 197.5	119.2 ± 165.2	140.2 ± 199.9	0.636
SOFA score on day 1	4.2 ± 3.1	2.2 ± 2.2	6.0 ± 3.0	5.5 ± 2.7	< 0.001
Continuous renal replacement therapy (CRRT), no. (%)	44 (9.4)	6 (2.9)	30 (26.5)	8 (5.3)	< 0.001
Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), no. (%)	10 (3.1)	0 (0.0)	10 (8.8)	0 (0.0)	< 0.001
Length of hospital stay (days)	20.4 ± 13.2	27.3 ± 14.7	17.9 ± 12.3	16.1 ± 9.6	< 0.001
Mortality, no. (%)	179 (38.2)	13 (6.4)	104 (92.0)	62 (40.8)	< 0.001

https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-020-03044-9

Questi risultati confermano studi cinesi sul trattamento della SARS mediante ventilazione meccanica in cui era già emerso l'impatto negativo della ventilazione invasiva rispetto a quella non invasiva sulla risposta clinica e la mortalità. [128]

Per concludere si riportano i risultati dello studio "*Severity of respiratory failure and outcome of patients needing a ventilatory support in the Emergency Department during Italian novel coronavirus SARS-CoV2 outbreak: Preliminary data on the role of Helmet CPAP and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation*" [129], in cui viene descritta la popolazione di pazienti con grave insufficienza respiratoria dovuta a infezione da COVID-19 bisognosi di supporto ventilatorio che si è presentata al Pronto Soccorso di un grande ospedale di Bergamo all'inizio della pandemia in Italia. A causa della mancanza di risorse di terapia intensiva, la maggior parte dei

[128] Yam LY, Chan AY, Cheung TM, et al.
Non-invasive versus invasive mechanical ventilation for respiratory failure in severe acute respiratory syndrome.
Chin Med J (Engl). 2005;118(17):1413-1421.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157043/

[129] Duca A, Memaj I, Zanardi F, et al.
Severity of respiratory failure and outcome of patients needing a ventilatory support in the Emergency Department during Italian novel coronavirus SARS-CoV2 outbreak: Preliminary data on the role of Helmet CPAP and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation.
EClinicalMedicine. 2020;24:100419. Published 2020 Jun 18. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100419
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301102/

pazienti è stata trattata con ventilazione non invasiva ed è stato registrato l'esito dopo un periodo di follow-up di 2 mesi.

Tutti i pazienti che avevano iniziato direttamente con l'IMV sono morti. Nessuno dei pazienti in NIV è stato intubato e 4 (57,1%) sono deceduti. 39 pazienti che hanno iniziato la CPAP (54,9%) sono morti prima dell'intubazione; 26 (36,6%) sono stati intubati e 15 di loro (57,7%) sono deceduti dopo l'intubazione.
Il fallimento della NIV, considerato come morte o intubazione, si è verificato nell'88,5% dei pazienti.

Table 4

Outcome on 10th of May. NIV Failure = death or intubation. CPAP = continuous positive airway pressure; NIPPV = Non-Invasive Positive Pressure Ventilation; IMV = Invasive Mechanical Ventilation.

	CPAP	NIPPV	IMV	Total	*p* Value	Test
n	71	7	7	85		
Death *n* (%)	54(76.1)	4(57.1)	7(100)	65(76.5)	0.164	Pearson χ^2
Intubation *n* (%)	26(36.6)	0(0)	7(100)	33(38.8)		
Death before intubation *n* (%)	39(54.9)	4(57.1)	nv	43(55.1)		
NIV failure (death + intubation) *n* (%)	65(91.5)	4(57.1)	nv	69(88.5)		
Death after intubation						
n	26	0	7	33		
N (%)	15(57.7)	0(0)	7(100)	22(66.7)	0.067	Fisher's Exact test

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301102/

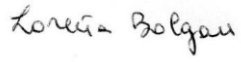
I tassi di mortalità dei pazienti che hanno necessitato di un supporto ventilatorio (76,5%) sono paragonabili a quelli precedentemente riportati in Cina relativi a pazienti critici con ARDS [[2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]] 130

L'alto tasso di mortalità potrebbe essere spiegato dal fatto che la coorte di pazienti era una coorte molto selezionata di pazienti critici visti al pronto soccorso durante la prima ondata dell'epidemia, tutti ipossici alla massima ossigenoterapia e tutti bisognosi di supporto ventilatorio.

I tassi di fallimento della NIV sono, come previsto, molto alti (88,5%); tuttavia, in un contesto di risorse limitate senza la possibilità di intubare tutti i pazienti con insufficienza respiratoria dovuta a polmonite, la politica di iniziare questi pazienti in NIV sembra l'unica opzione disponibile per guadagnare un po' di tempo per liberare un letto di terapia intensiva e, dai dati riportati dallo studio a partire dal 10 maggio, questa strategia potrebbe aver contribuito a salvare la vita del 23,5% dei pazienti che erano ipossici in ossigenoterapia massimale, non avevano la possibilità di essere intubati al pronto soccorso e sarebbero probabilmente morti senza alcun supporto ventilatorio.

DR.SSA LORETTA BOLGAN

Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
Dottorato in Scienze Farmaceutiche
Consulente scientifico
loretta.bolgan@gmail.com
Dolo (VE)



130 bibliografia in https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157043/