

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**



**Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**BAROTRAUMA NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA  
RESPIRATORIA ACUTA COVID-19 RICOVERATI IN  
TERAPIA INTENSIVA: INCIDENZA, CARATTERISTICHE  
CLINICHE E OUTCOME**

RELATORE

Prof. Nicolò Antonino Patroniti

CANDIDATO

Francesco Ratto

Matricola 4027421

CORRELATRICE

Dott.ssa Arianna Iachi

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

# 1. QUADRI CLINICI ASSOCIATI A BAROTRAUMA

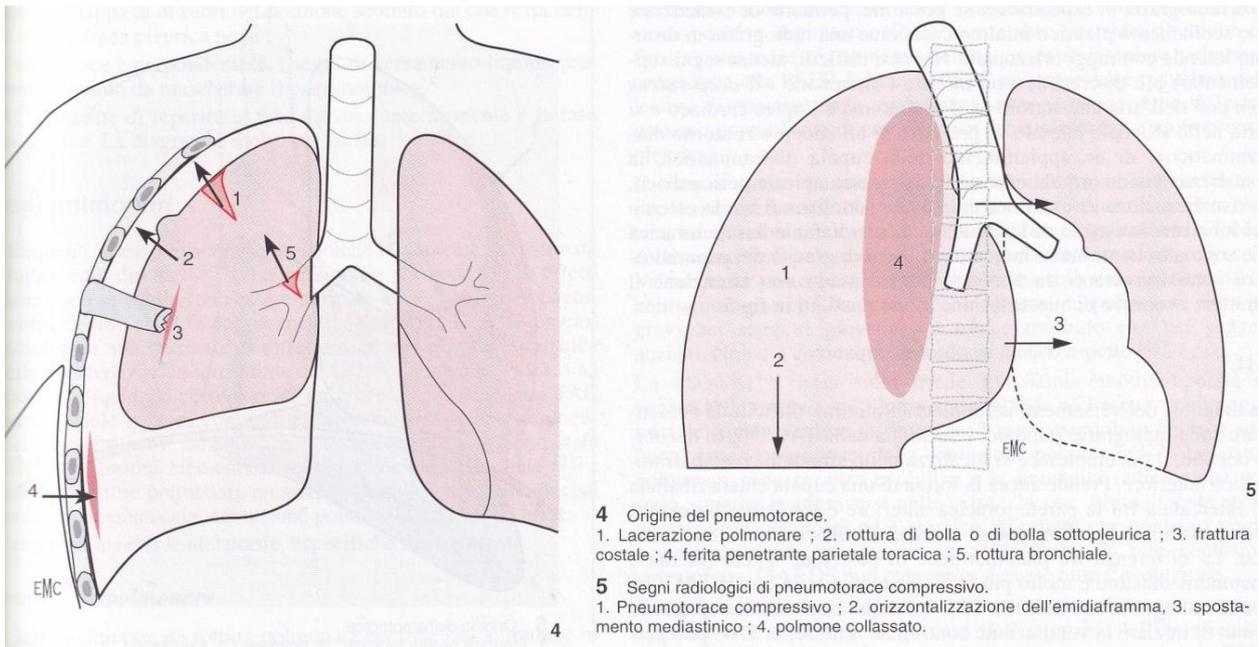
I quadri clinici che possono essere associati alla ventilazione meccanica a pressione positiva, ma anche alla ventilazione non invasiva e alla C-PAP, che più frequentemente giungono all'attenzione del clinico sono:

- Pneumotorace
- Pneumomediastino
- Enfisema sottocutaneo, che può essere o meno associato ai primi due e frequentemente ne è un indicatore clinico precoce.

## 1.1. Pneumotorace

Lo pneumotorace consiste nella presenza di aria nello spazio pleurico, spazio virtuale tra i foglietti pleurici parietale e viscerale. Lo pneumotorace può essere spontaneo, quando si verifica in assenza di un precedente trauma toracico. A sua volta lo pneumotorace spontaneo è primitivo quando si verifica in un individuo senza patologie polmonari sottostanti, mentre è detto spontaneo secondario quando è presente una malattia polmonare sottostante. Particolarmente pericoloso è il fenomeno del pneumotorace iperteso, caratterizzato dalla presenza di una pressione pleurica positiva per tutta la durata del ciclo respiratorio, si verifica più frequentemente durante la ventilazione meccanica o le manovre di rianimazione. La pressione pleurica positiva mette repentinamente a rischio la vita del paziente, sia perché la ventilazione e l'espansione polmonare ne risultano gravemente compromesse, sia in quanto la pressione positiva si trasmette al mediastino con conseguente riduzione del ritorno venoso al cuore e diminuzione della portata cardiaca<sup>1</sup>.

I meccanismi di formazione sono descritti in figura 1<sup>2</sup>:



**Fig.1**

Il pneumotorace non iperteso può essere trattato conservativamente riducendo le pressioni di ventilazione, in caso di ventilazione non invasiva o invasiva, ed allontanando le potenziali cause che ne hanno causato la comparsa inizialmente; in caso di forte instabilità del paziente, e mandatoriamente in caso di pneumotorace iperteso, può rendersi invece necessario il drenaggio dell'aria all'esterno tramite introduzione di un tubo drenaggio ed il collegamento ad un sistema chiuso con valvola unidirezionale, al fine di riportare progressivamente la pressione negativa all'interno dello spazio pleurico e permettere nuovamente l'espansione polmonare.

## 1.2. Pneumomediastino

Con il termine di pneumomediastino (PNM) o enfisema mediastinico si intende "una infiltrazione gassosa dei tessuti cellulari medio-toracici conseguente alla penetrazione di aria nello spazio mediastinico" e quasi sempre esso si associa ad enfisema sottocutaneo della regione cervicale e sopraclavicolare".

Lo spazio mediastinico viene classicamente definito come: "lo spazio connettivale delimitato dai lati dalle pleure mediastiniche ed esteso dalla parete posteriore dello sterno e dalle cartilagini costali, che qui si inseriscono fino al rachide dorsale, confina in basso con il diaframma ed in alto si continua attraverso lo stretto toracico superiore nella regione del collo."<sup>3</sup>

Il pneumomediastino spontaneo [SPM] si verifica prevalentemente nei giovani maschi, ed è un'entità non comune clinicamente. Secondo quanto riferito, la prevalenza di SPM varia da 1/8.005 a 1/42.000 incidenti ospedalieri e ricoveri d'urgenza<sup>4</sup>.

### **Meccanismi fisiopatologici**<sup>3</sup>

I meccanismi con cui si verifica il pneumomediastino sono distinguibili in:

#### *1. Meccanismo diretto*

Frequente nel caso di rottura patologica o traumatica esofagea (per es. durante endoscopia o nella sindrome di Boerhaave) o per rottura patologica o traumatica dell'albero tracheo-bronchiale, (Fig. 1, 2 e 3).

#### *2. Meccanismo di Hamman-Macklin*

È il meccanismo chiamato in causa in moltissime forme di pneumomediastino, in particolare quando non coesiste pneumotorace.

L'ipotesi patogenetica più accreditata è quella formulata da Hamman e confermata da Macklin dopo studi compiuti sugli animali: secondo questi Autori, in tutti i casi di pneumomediastino spontaneo, primitivo o secondario, il primum movens sarebbe rappresentato da una rottura degli "alveoli marginali", posti a contatto dei vasi polmonari, del tessuto interstiziale, dei piccoli bronchi, dei bronchioli e quindi sottoposti a maggior stress pressorio.

La rottura sarebbe dovuta ad un'alterazione del gradiente pressorio esistente tra vaso sanguigno ed alveolo, o per improvviso aumento della pressione intra-alveolare (crisi di asma, manovra di Valsalva, vomito, tosse persistente, respirazione profonda, esercizio fisico intenso, manovra di Heimlich, ecc.), o per una brusca riduzione del flusso arterioso polmonare (embolia polmonare, stenosi polmonare, riduzione del ritorno venoso al cuore destro).

Una volta determinatasi la rottura dell'alveolo l'aria penetra nell' interstizio determinando "enfisema interstiziale": da qui, attraverso la "via di fuga" lungo le guaine perivasali ed i piani fasciali peri bronchiali l'aria giunge fino all'ilo polmonare determinando pneumomediastino con un percorso cosiddetto "anterograde".

Dall'ilo l'aria può distribuirsi:

- a) verso l'alto, lungo le guaine vasali del collo (evenienza più frequente) determinando la formazione di enfisema sottocutaneo delle regioni sopraclavicolare, ascellare, cervicale, al volto ed in sede toracica con

distribuzione dell'aria quasi sempre bilaterale e simmetrica.

- b) verso il basso, attraverso gli orifizi diaframmatici, provocando retro-pneumoperitoneo.
- c) ancora verso il basso, ma scollando la pleura parietale diaframmatica e ponendosi fra essa ed il diaframma: l'aria è extrapleurica ed il reperto radiologico viene definito "extrapleural air sign" o "extrapleural gas sign".
- d) attraverso la pleura parietale mediastinica, provocando uno pneumotorace con percorso (dal cavo mediastinico al cavo pleurico) inverso rispetto al meccanismo pleurico - mediastinico (v. oltre). Su questa eventualità non c'è accordo unanime in letteratura.

### 3. *Per via sottofasciale*

Questo meccanismo è responsabile di quei casi secondari per lo più a traumi complicati da fratture costali e/o sternali con pneumotorace .

### 4. *Per via sottosierosa*

- Discendente: attraverso lo stretto toracico sotto l'aponeurosi cervicale media
- Ascendente: attraverso gli orifizi diaframmatici a partenza retroperitoneale, come accade ad esempio per perforazione patologica o traumatica di un viscere addominale cavo, per esempio in corso di ERCP

### 5. *Per via pleurica mediastinica (secondaria a pneumotorace)*

Secondo tale meccanismo, l'aria potrebbe raggiungere il mediastino per filtrazione, sotto tensione, attraverso la pleura parietale mediastinica: il che può accadere in particolare in corso di pneumotorace iperteso, oppure nel caso di bolle enfisematose o caverne iuxtamediastiniche.

### 6. *Secondaria ad infezioni di germi aerogeni*

Questa eventualità può verificarsi in caso di formazione di ascesso mediastinico o di mediastinite, causata da germi aerogeni (Klebsiella, Enterobacteriaceae, Clostridii, etc.) nel decorso post-operatorio cardio-toracico. Il pneumomediastino si forma a seguito della formazione di gas prodotto dai batteri con scollamento della sierosa rispetto agli organi in cui si sono formati gli ascessi.<sup>3</sup>

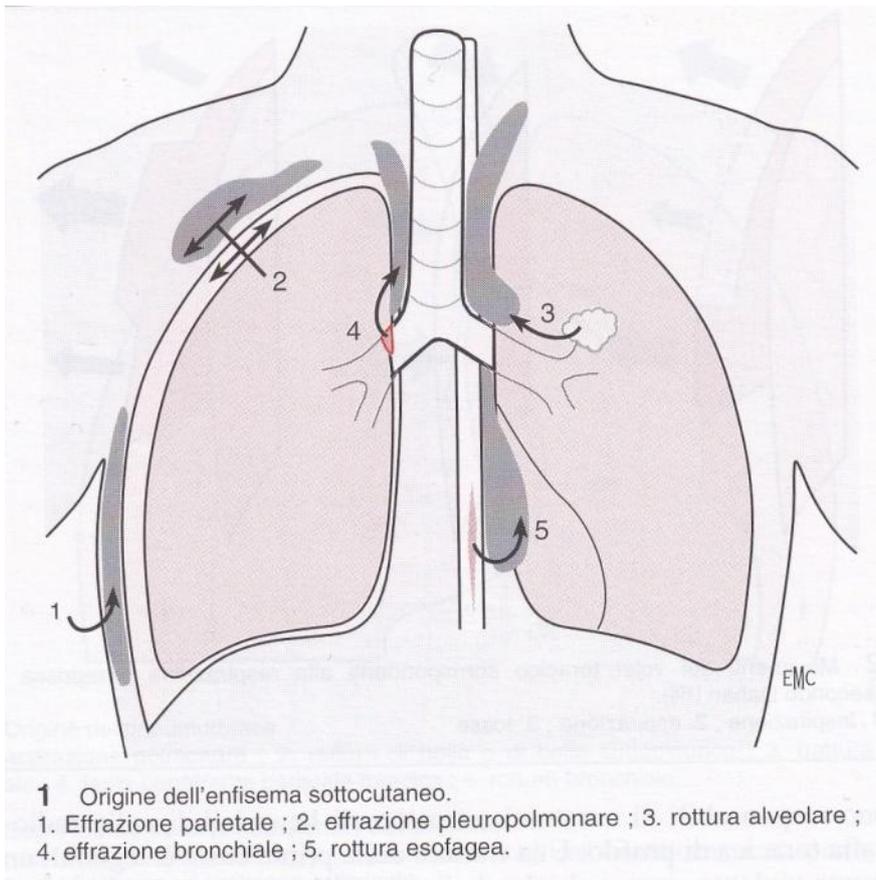
## **Quadro clinico**

I casi di pneumomediastino ad evoluzione benigna sono molto più numerosi rispetto a quelli che si presentano in maniera drammatica. I segni clinici sono evidenti se l'aria raggiunge i piani cutanei, nel qual caso all'ispezione durante l'esame obiettivo, si apprezza facilmente il rigonfiamento della cute, anche fino all'estrema periferia dove l'aria può giungere in caso di tensioni elevate; essa può arrivare a rigonfiare le palpebre, impedendo anche la visione, oppure fino alla radice delle cosce ed allo scroto. Infatti si può determinare una completa modificazione dell'aspetto fisico tale da simulare una "pseudofaccia a luna piena" da cortisonici o "a gattoni" come nella parotite, entrambe diagnosi differenziali ipotizzabili solo fino a quando non si palpa la cute. Infatti con questa semplice manovra, si può apprezzare facilmente il caratteristico segno del "crepitio" dell'aria sottocutanea che fa porre con ragionevole probabilità la diagnosi.

In molti casi, poi, il quadro clinico obiettivo non è così suggestivo: il pneumomediastino può pertanto essere sospettato in tutti i casi di dispnea accompagnata da dolore toracico, prevalentemente retrosternale con irradiazione al collo, specie se affiancato da una sintomatologia simulante disturbi esofagei (odinofagia e disfagia); in rari casi esso si può presentare con un'alterazione del tono della voce (rinolalia o voce nasale) a causa della penetrazione dell'aria nello spazio retrofaringeo, oppure si può manifestare in modo drammatico con le caratteristiche del tamponamento cardiaco. In particolar modo la drammaticità si manifesta nei neonati con distress respiratorio in trattamento ventilatorio, dove si può verificare uno pneumopericardio acuto che, quasi sempre, necessita di trattamento chirurgico urgente ed è a prognosi infausta<sup>3</sup>. In tutti gli altri casi in genere il pneumomediastino non necessita di trattamento specifico, a meno che non concomiti pneumotorace.

### **1.3. Enfisema sottocutaneo**

L'enfisema sottocutaneo, definito come aria nei tessuti sottocutanei, può essere localizzato o diffuso. Le origini dell'enfisema sottocutaneo sono riassunte nella figura 2.



**Fig.2**

Quando scompare la causa della perdita aerea, l'enfisema sottocutaneo si riassorbe generalmente in circa 10 giorni.

La sua diagnosi è innanzitutto clinica con la classica sensazione di "crepitio nevoso" alla palpazione cutanea. La radiografia diretta del torace riconosce facilmente l'enfisema sottocutaneo, quando è abbondante, sotto forma di bande chiare lungo le pareti laterali del torace. Può disseccare le fibre del grande pettorale dando un aspetto a ventaglio con cuspide ascellare. La TAC toracica, grazie al suo migliore potere di risoluzione in contrasto, identifica le zone più chiare aeree, anche minime, che dissecano le fasce neuromuscolari soprattutto quando hanno una localizzazione anteriore o posteriore.<sup>2</sup>

## 2. ARDS

La Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS) è una forma di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica causata da una lesione endoteliale alla parete capillare che provoca fuoriuscita di liquido che porta a un accumulo di fluido e all'innescò di una cascata citochinica, al danno della membrana alveolo-capillare ed al successivo collasso degli alveoli, alterando così i meccanismi di scambio tra ossigeno e anidride carbonica tra alveolo e capillare polmonare. La Sindrome da Distress Respiratorio Acuto si manifesta in genere come conseguenza di altre patologie.

La definizione di ARDS è stata recentemente sottoposta ad un processo di revisione da un gruppo di esperti dell'ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) che ha portato a quelli che vengono definiti i "criteri di Berlino".

### 2.1. Criteri di Berlino

I segni distintivi della sindrome clinica sono l'ipossiémia e le opacità radiografiche bilaterali (utilizzando la radiografia standard del torace o la tomografia computerizzata [TC]), associate a diversi squilibri fisiologici tra cui: aumento dello shunt polmonare, aumento dello spazio morto fisiologico e diminuzione della compliance del sistema respiratorio. I segni morfologici nella fase acuta sono: edema polmonare, infiammazione, membrane ialine ed emorragia alveolare (cioè danno alveolare diffuso); questi ultimi visibili solo su reperti autoptici, non esistono esami clinici che ne possano dimostrare l'evidenza.

L'insorgenza dell'insufficienza respiratoria da ARDS deve essere, secondo i criteri di Berlino:<sup>5</sup>

- acuta
- intervenuta entro 7 giorni da un evento definito, anche se la maggior parte dei casi di ARDS si verifica entro 72 ore dal riconoscimento del presunto fattore scatenante
- i fattori scatenanti possono essere: Polmonite, Sepsis non polmonare, Aspirazione di contenuti gastrici, Trauma grave, Contusione polmonare, Pancreatite, Lesione da inalazione, Gravi ustioni, Shock non cardiogeno, Overdose di droga, Trasfusioni multiple o danno polmonare acuto associato a Trasfusione (TRALI), Vasculite polmonare, Annegamento.

- devono essere presenti opacità bilaterali non completamente spiegate da versamenti, collasso lobare/polmonare o noduli, che possono essere rilevate alla TC o alla radiografia del torace.
- L'insufficienza respiratoria non può essere completamente spiegata da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi

Non è quindi necessario escludere l'insufficienza cardiaca nei nuovi criteri ARDS, cosa che veniva precedentemente considerato un criterio di esclusione per la diagnosi. Tuttavia per soddisfare la definizione di ARDS è necessaria una valutazione strumentale (ecocardiografia, misurazione del cardiac output, dei volumi di eiezione polmonare e dell'acqua polmonare intra- ed extravascolare). La nuova definizione di Berlino per l'ARDS lo classifica come lieve, moderato o grave sulla base dell'ipossiemia, secondo quanto indicato dalla tabella sottostante:

Gravità ARDS	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> *	Mortalità**
Lieve	200 - 300	27%
Moderata	100 - 200	32%
Severa	< 100	45%
*con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O      **osservato su studi di coorte		

## 2.2. Fisiopatologia

Aumento della permeabilità delle barriere microvascolari, con conseguente accumulo extravascolare di fluido edematoso ricco di proteine, è una cardinale caratteristica di infiammazione acuta ed un meccanismo fisio-patologico centrale nell' ALI [Acute Lung Injury] e nell'ARDS.

L'aumento della permeabilità può anche essere legato al trasferimento dei leucociti ed eritrociti nello spazio alveolare, così come alle citochine regolate dall'inflammasoma. Una varietà di mediatori, percorsi e sistemi molecolari contribuiscono ad alterare la

permeabilità alveolare endoteliale ed epiteliale.<sup>6</sup> L'insieme dei fenomeni descritti determina alterazioni della densità del polmone identificabili alla TC e all'RX torace.

### 2.3. Imaging dell'ARDS

La TC rappresenta una metodica particolarmente utile per la valutazione del polmone affetto da ARDS poiché è in grado di evidenziare:

- Regioni consolidate (aree omogenee con densità aumentata senza vasi o bronchi visibili)
- Regioni a vetro smerigliato (densità aumentata ma vasi ancora visibili)
- Regioni normalmente aerate

Grazie all'utilizzo di questa metodica si è visto come il range di reclutabilità polmonare in pazienti con ARDS vari ampiamente, passando dallo 0% a più del 50% del peso totale del polmone<sup>7</sup>. L'imaging TC permette inoltre di orientare il clinico verso la probabile eziologia dell'ARDS.

Sono infatti considerabili due tipi di ARDS :

- Primaria o polmonare, in cui l'eziologia del danno è generalmente dovuto a cause a carico del polmone come le polmoniti, caratterizzata da un quadro TC in cui è prevalente il consolidamento non responsivo all'applicazione di pressioni delle vie aeree incrementalì
- Secondaria o extra polmonare in cui l'eziologia del danno è generalmente determinata dall'effetto delle citochine con danno secondario della membrana alveolo-capillare, in cui è prevalente il collasso alveolare più frequentemente responsivo all'applicazione di pressioni delle vie aeree incrementalì.

Nelle forme polmonari si ha in genere un equilibrio tra i consolidamenti e le aree a vetro smerigliato. Nelle forme extra-polmonari si può riscontrare una prevalenza delle aree a vetro smerigliato.

Un ulteriore aiuto nella valutazione diagnostica, nella gestione clinica e nella valutazione dell'evoluzione del paziente affetto da ARDS giunge dallo studio degli

artefatti ultrasonografici prodotti dalla parete toracica, dalla pleura e dall'aria all'interno del parenchima polmonare attraverso l'ecografia polmonare.

## 2.4. Terapia dell'ARDS

Il punto fondamentale nel trattamento del paziente con insufficienza respiratoria acuta, è rappresentato dal tempestivo riconoscimento dell'eziologia e dall'intraprendere quindi rapidamente una terapia mirata.

Oltre a questo, il clinico deve mettere in atto trattamenti di supporto orientati al mantenimento delle funzioni vitali, al miglioramento degli scambi gassosi ed alla riduzione della probabilità di causare danno polmonare.

Le varie strategie in funzione del livello di gravità della sindrome sono rappresentate nella figura 3 sottostante<sup>5</sup>.

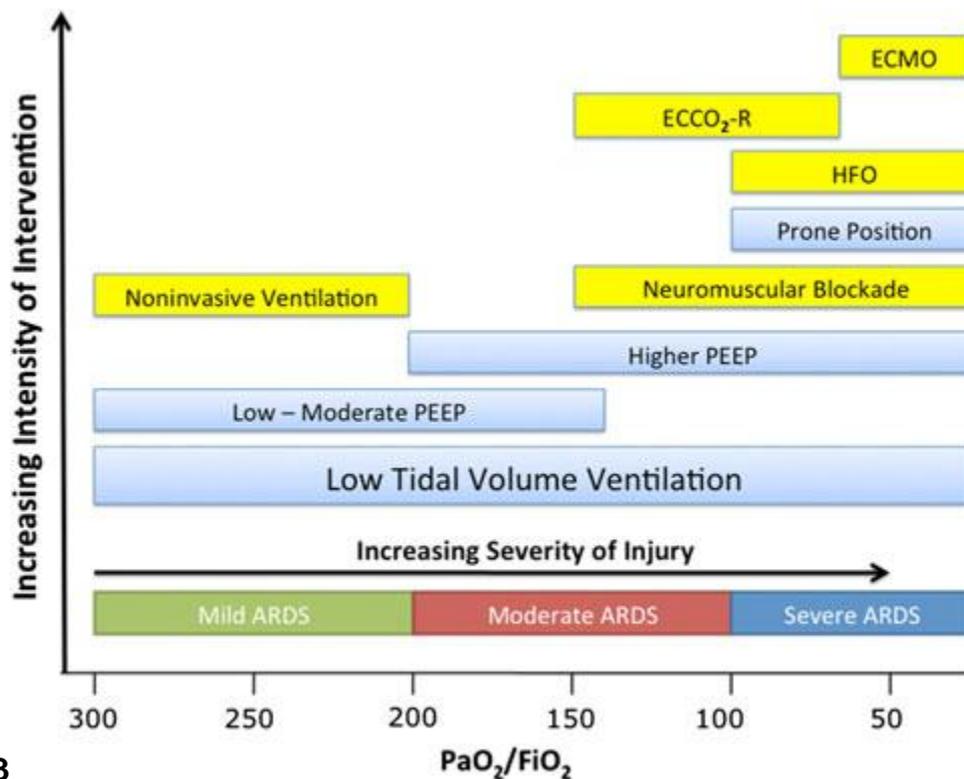


Fig.3

Nelle ARDS di grado moderato/severo è spesso necessario il ricorso alla ventilazione invasiva, sottoponendo il paziente ad intubazione per via oro-tracheale. Per tale motivo i fenomeni barotraumatici vengono genericamente identificati come **Ventilator**

**Associated Lung Injury (VALI)** e sono stati studiati particolarmente al fine di prevenirne l'insorgenza<sup>8</sup>.

I fattori più importanti che sono stati proposti come responsabili di VALI sono, in primo luogo, l'elevato volume polmonare, con elevata pressione transpolmonare e sovradistensione alveolare e, in secondo luogo, collasso e riapertura alveolare ripetuti per basso volume di fine espirazione; altri fattori che contribuiscono o possono aggravare la lesione includono: danno polmonare e/o infiammazione preesistenti, elevata concentrazione di ossigeno inspirato, livello di flusso sanguigno e produzione locale e rilascio sistemico di mediatori dell'infiammazione. Un volume alveolare eccessivo in combinazione con un aumento della pressione transalveolare è importante: l'aumento isolato della pressione delle vie aeree in assenza di un concomitante aumento del volume alveolare non è dannoso. L'alta pressione e il volume durante la ventilazione meccanica possono aumentare sia la permeabilità polmonare che le pressioni transmurali vascolari polmonari e quindi indurre edema polmonare o peggiorare l'edema preesistente.

Evitare la sovradistensione alveolare limitando il volume corrente e/o la pressione di plateau è stato identificato dagli esperti come metodo per ridurre al minimo questo tipo di lesione nei pazienti. Le disomogeneità locali della ventilazione, come potrebbero esistere a basso volume polmonare con danno polmonare, sono state modellate per provocare grandi forze di taglio applicate alle unità polmonari che si aprono e si chiudono ciclicamente. Il collasso e la riapertura ripetuti di unità polmonari a bassi volumi polmonari possono contribuire alla VALI mediante l'applicazione di tali forze di taglio<sup>8</sup>.

È stato dimostrato che l'aggiunta di una pressione positiva di fine espirazione [PEEP] per mantenere il reclutamento alveolare durante tutto il ciclo respiratorio migliora il danno polmonare in alcuni modelli animale ed è stata proposta come un metodo per ridurre al minimo la VALI. Un diverso modello di danno polmonare acuto è l'elevazione della pressione vascolare trasmurale nel polmone isolato, che induce cambiamenti nella barriera alveolo-capillare, visibili al microscopio elettronico, che assomigliano alle lesioni indotte dalla ventilazione meccanica. In questo modello, lo stress locale o regionale durante l'infrazione polmonare può aumentare le pressioni transmurali microvascolari e la successiva rottura dei capillari, la cosiddetta insufficienza da stress capillare. Il danno meccanico del tessuto polmonare può attivare i mediatori dell'infiammazione. Nei modelli animali, la strategia di ventilazione meccanica influenza il rilascio locale di mediatori dell'infiammazione dal polmone: la prevenzione del collasso

ripetuto e della riapertura e della sovradistensione riduce infatti il rilascio di questi mediatori, che però possono anche essere rilasciati alla circolazione sistemica. È possibile, anche se non confermato, che queste alterazioni della risposta infiammatoria possano modificare il danno polmonare stesso o plausibilmente portare a una risposta infiammatoria sistemica<sup>8</sup>.

Tali considerazioni hanno determinato la proposizione di una strategia di ventilazione protettiva, caratterizzata da volumi correnti [ $V_t$ \_Tidal Volume] attorno ai 6 ml/kg di peso ideale per evitare il rischio di ingenerare danno polmonare determinato da eccessiva distensione degli alveoli polmonari, con conseguente incremento dell'infiammazione ed aggravamento della permeabilità capillare, ma anche rischio di stress della parete degli alveoli e dei bronchioli terminali con conseguente rischio di pneumotorace. Accanto ai bassi  $V_t$  in questi casi si può prendere in considerazione l'utilizzo di PEEP più elevate il cui scopo è quello di ridurre il rischio di de-reclutamento del polmone in fase espiratoria con conseguenti fenomeni di "stress and strain" ovvero ripetuti collassi e riaperture degli alveoli, i quali possono a loro volta generare rischio di rottura dell'alveolo e conseguente pneumotorace.

Tra i parametri che viene suggerito di misurare per definire il livello di gravità della ARDS la **pressione di plateau** [ $P_{plat}$ ], che riflette gli effetti combinati di volume corrente, PEEP e compliance del sistema respiratorio ed è associata alla mortalità. La **compliance statica** [ $C_s$ ] del sistema respiratorio (cioè, la variazione del volume polmonare conseguente alla pressione applicata (volume corrente / pressione di plateau meno la PEEP) riflette il grado di perdita di volume polmonare. Il gruppo di esperti ha inizialmente suggerito di includerla (valore di soglia inferiore <40 mL/cmH<sub>2</sub>O) come parte della definizione di ARDS grave, sulla base di una definizione precedente utilizzando un sistema di punteggio per ARDS. L'aumento dello spazio morto è comune nei pazienti con ARDS ed è associato ad un aumento della mortalità, come evidenziato da studi di coorte.

In tal caso è utile titolare la PEEP attraverso la misurazione della driving pressure [ $\Delta P$ ] espressa come differenza tra la pressione di plateau e la PEEP + PEEP intrinseca (misurata con una pausa espiratoria) e attraverso la valutazione dei flessi di reclutamento ed iperinflazione della curva Pressione-Volume.

Nei casi più gravi, quando il trigger spontaneo del paziente o l'elevato distress determinino un elevato rischio di disaccoppiamento del respiro spontaneo con quello del ventilatore può essere preso in considerazione l'utilizzo di bloccanti neuromuscolari.

Può inoltre essere utile l'utilizzo della pronazione allo scopo di migliorare il rapporto ventilazione/perfusione e consentire quindi un incremento dell'ossigenazione, rimanendo protettivi con le pressioni di ventilazione.

In caso di una ulteriore riduzione della superficie di scambio può verificarsi anche un aumento dello spazio morto, con conseguente aggravamento dell'ipossia e ipercapnia, ciò in relazione anche con la frequente insorgenza di trombosi a livello multi distrettuale, ivi compresi i capillari polmonari. In questi casi può essere preso in considerazione il supporto extracorporeo attraverso l'ECCO2-R [ExtraCorporeal CO<sub>2</sub>-Removal] e l'ECMO [ExtraCorporeal Membrane Oxygenation]. Ulteriore sfida appare essere la fase di svezzamento del paziente dal supporto ventilatorio meccanico. L'obiettivo è quello di escludere tutte le altre alterazioni o patologie che possano ritardare o far fallire il weaning respiratorio.

### 3. IL CoViD-19

I Coronavirus sono un noto gruppo di virus appartenente alla famiglia dei Coronaviridae il cui genoma è rappresentato da un singolo filamento di RNA+ e il cui nome è dovuto al loro profilo a corona. Sono patogeni dotati di:

1. Grande mutagenicità, che gli consente di dare origine a molte varianti.
2. Possibilità di superare la barriera inter-specie
3. Tendenza a dare origine a condizioni epidemiche
4. Elevata infettività e patogenicità.
5. Trofismo tissutale verso le vie respiratorie

Il primo caso documentato di infezione da Coronavirus risale agli anni '60 e da allora sono stati identificati 7 ceppi di questo gruppo virale in grado di infettare l'uomo. Di questi ceppi 4 hanno trofismo per le alte vie aeree e danno una sintomatologia di moderata severità, mentre 3 hanno trofismo per le basse vie respiratorie dando una sintomatologia spesso più severa e sono:

- SARS-CoV: scoperto in Cina nella provincia di Guandong nel 2002 e responsabile tra il 1° novembre 2002 al 31 agosto 2003 di una ondata epidemica; il virus contagiò 8096 persone in una trentina di Paesi, causando 774 decessi, soprattutto in Cina, Hong Kong, Taiwan e nel Sud-Est Asiatico
- MERS CoV: responsabile della Sindrome Respiratoria Medio-Orientale da Coronavirus, scoperto in Arabia Saudita nel 2012.
- **SARS-CoV 2**: Responsabile della patologia nota come COVID-19.

La prima volta che si sente parlare del SARS CoV\_2 è in Cina nella città di Wuhan nel dicembre del 2019, ma si sospetta che il primo caso di contagio possa risalire anche a prima.

Questo virus, responsabile della patologia nota come Coronavirus Infection Disease 19 (COVID-19) ed inizialmente classificato come una semplice influenza da molti esperti si è dimostrato molto più pericoloso, dando origine ad una sintomatologia prevalentemente respiratoria (in alcuni casi di contagio in pazienti prevalentemente pediatrici ha dato origine ad un quadro clinico vascolare che simulava la Vasculite di

Kawasaki) che dava quadri clinici nella maggior parte dei casi asintomatici, paucisintomatici o sintomatici lievi e moderati, ma in un 14% dei casi i pazienti sviluppavano un quadro clinico severo con polmonite interstiziale bilaterale, un 4,7% necessitava di ospedalizzazione e ricovero in unità di Terapia Intensiva ed il 2,3% andava incontro ad exitus per Multi Organ Failure (MOF)<sup>9</sup>.

Ad oggi i casi totali di COVID-19 nel mondo sono 151 milioni di casi circa, oltre 3 milioni di decessi e quasi 90milioni di ricoveri in ICU.

### **3.1. Fisiopatologia del COVID-19<sup>9</sup>**

Ruolo da protagonista nell'inizio del danno che porta alla sintomatologia del COVID-19 è la sua proteina spike, formata da due subunità S1 e S2 che interagiscono al livello del recettore per ACE-2.

La subunità S1 interagisce direttamente con il recettore ACE-2, mentre la subunità S2 facilita la fusione virale con la membrana della cellula ospite. L'internalizzazione e la replicazione del virus causa successivamente la degradazione del legame di membrana del recettore ACE-2, che a sua volta provoca un aumento della angiotensina II (ANG II) e del recettore dell'angiotensina di tipo 1 (AT1R). L'angiotensinogeno viene scisso dalla renina in angiotensina I (ANG I). ANG I è scisso da ACE in ANG II che può interagire liberamente con i recettori AT1R e angiotensina di tipo 2 (AT2R). L'ANG I e II in eccesso viene idrolizzata da ACE-2 per diventare l'eptapeptidi ANG-(1-9)/ANG-(1-7), ma nella COVID-19 la presenza di ACE-2 ridotto o legato non è in grado di idrolizzare ANG I/II in quantità sufficienti, ciò si traduce in un'inefficienza del recettore Mas, deputato alla difesa nei confronti di complicazioni infiammatorie.

Tutto questo porta ad una abnorme risposta infiammatoria da parte del sistema immunitario nota come "cytokine storm". Questa condizione porta a diverse conseguenze che si traducono in:

- Fibrosi interstiziale
- Ipertrofia miocardica
- Fibrosi endoteliale
- Aumento dell'infiammazione
- CID
- ARDS

### 3.2. Sintomatologia del CoViD-19

La SARS CoV-2 è definita da un quadro clinico caratterizzato dalla presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, febbre, dispnea, esordio acuto di anosmia, ageusia o disgeusia.

Altri sintomi meno specifici possono includere: cefalea, brividi, mialgia, astenia, vomito e/o diarrea.

Il decorso della malattia è caratterizzato da alterazioni cliniche, strumentali e sierologiche variabili in funzione della gravità.

La Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) nelle sue “Raccomandazioni per la gestione del paziente critico CoViD-19” ha identificato 6 stadi di malattia:

- MALATTIA LIEVE - MILD COVID-19 (I STADIO)
- POLMONITE LIEVE - MILD COVID-19 (II STADIO)
- POLMONITE GRAVE - SEVERE COVID-19 (III STADIO)
- SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO - ARDS - CRITICAL COVID-19 (IV STADIO)
- SEPSI - CRITICAL COVID-19 (V STADIO)
- SHOCK SETTICO - CRITICAL COVID-19 (VI STADIO)

Le alterazioni che si verificano nei vari stadi sono evidenziati nella tabella sottostante<sup>10</sup>

**Tab. 1**

<b>I STADIO:</b> Malattia Lieve - Mild COVID-19	Pazienti sintomatici che rispettano i criteri di definizione per COVID-19 SENZA evidenza di polmonite virale o ipossia.  I sintomi possibili sono:  febbre (83-99%), tosse (59-82%), fatica (44-70%), anoressia (40-84%), respiro corto (31-40%), mialgie (11-35%).  Altri sintomi aspecifici: mal di gola, congestione nasale, cefalea, diarrea, nausea e vomito. Riportati anche anosmia e ageusia antecedenti l'onset dei sintomi.  Gli anziani e gli immunocompromessi possono presentare sintomi
---	---

	<p>atipici: fatica, riduzione della vigilanza, riduzione della mobilità, diarrea, anoressia, delirio e assenza di febbre.</p> <p>I sintomi dovuti al fisiologico adattamento in gravidanza o a eventi avversi durante la gravidanza (dispnea, febbre, sintomi gastrointestinali o fatica) o altre patologie come la malaria, possono sovrapporsi ai sintomi del COVID-19.</p> <p>I bambini potrebbero non presentare febbre o tosse così frequentemente come gli adulti, le manifestazioni gastrointestinali sono più frequenti.</p>
<p><b>II STADIO:</b></p> <p>Polmonite Lieve -</p> <p>Mild COVID-19</p>	<p>Adulto: Adolescente o adulto: paziente con polmonite NON grave, compresa nessuna necessità di ossigenoterapia (<math>SpO_2 \geq 90\%</math> in aria ambiente).</p> <p>Bambino: (&lt;12 anni): paziente con polmonite NON grave: tachipnea in atti/min: &lt;2 mesi, <math>\geq 60</math>; 2–11 mesi, <math>\geq 50</math>; 1–5 anni, <math>\geq 40</math>.</p> <p>La diagnosi e clinica; l'imaging del torace può assistere nella diagnosi ed escludere complicanze.</p>
<p><b>III STADIO:</b></p> <p>Polmonite Grave -</p> <p>Severe COVID-19</p>	<p>Adolescente o adulto: segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea)</p> <p>ed ALMENO 1 dei seguenti:</p> <p>frequenza respiratoria <math>&gt;30</math> atti/min, grave difficoltà respiratoria o <math>SpO_2 &lt; 90\%</math> in aria ambiente.</p> <p>Bambino: segni clinici di polmonite (tosse o difficoltà respiratoria) ed ALMENO 1 dei seguenti:</p> <p>cianosi centrale o <math>SpO_2 &lt; 90\%</math>; grave difficoltà respiratoria (ad esempio tachipnea, grugnito, impegno toracico molto evidente); segni di polmonite con segni di gravità generale: incapacità di allattare o bere, letargia o perdita di coscienza o convulsioni; tachipnea (in atti/min: &lt;2 mesi, <math>\geq 60</math>; 2-11 mesi, <math>\geq 50</math>; 1–5 anni, <math>\geq 40</math>).</p> <p>La diagnosi e clinica; l'imaging del torace può assistere nella diagnosi</p>

	ed escludere complicanze.
<b>IV STADIO:</b> Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS) - Critical COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS grave (ventilati invasivamente): <math>OI \geq 16</math> o <math>OSI \geq 12.3</math> Insorgenza o peggioramento di sintomi respiratori entro una settimana dalla prima manifestazione clinica nota.</li> </ul> <p>Imaging del torace (radiografia, tomografia computerizzata o ecografia polmonare): opacità bilaterali NON correlabili a sovraccarico volêmico, atelettasia polmonare o lobare o noduli.</p> <p>Origine degli infiltrati polmonari: insufficienza respiratoria non pienamente spiegabile da un'insufficienza cardiaca o da sovraccarico di liquidi. E' necessaria una valutazione obiettiva (ad es. ecocardiografia) per escludere la causa idrostatica dell'edema/infiltrati, se non è presente alcun fattore di rischio.</p> <p><b>Ossigenazione (adulti):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS lieve: <math>200 \text{ mmHg} &lt; PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}</math> (con PEEP o CPAP <math>\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}</math>)</li> <li>• ARDS moderata: <math>100 \text{ mmHg} &lt; PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}</math> (con PEEP <math>\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}</math>)</li> <li>• ARDS grave: <math>PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}</math> (con PEEP <math>\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}</math>)</li> </ul> <p><b>Ossigenazione (bambini):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supporto non invasivo (NIV o CPAP) <math>\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}</math> tramite maschera full face: <math>PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}</math> o <math>SpO_2/FiO_2 \leq 264</math></li> <li>• ARDS lieve (ventilati invasivamente): <math>4 \leq OI &lt; 8</math> o <math>5 \leq OSI &lt; 7.5</math></li> <li>• ARDS moderata (ventilati invasivamente): <math>8 \leq OI &lt; 16</math> o <math>7.5 \leq OSI &lt; 12.3</math></li> </ul>
<b>V STADIO:</b> SEPSI -	<b>Adulti:</b> disfunzione d'organo potenzialmente letale causata da una risposta disregolata dell'ospite a infezione sospetta o accertata, con $\Delta SOFA > 2^*$ . I segni di disfunzione d'organo includono: stato

<p>Critical COVID-19</p>	<p>mentale alterato, respirazione difficoltosa o rapida e superficiale, bassa saturazione in ossigeno, oligo-anuria, tachicardia, pulsazioni deboli, estremità fredde o ipotensione, alterazioni cutanee, riscontro laboratoristico di alterazioni della coagulazione, trombocitopenia, acidosi, lattati elevati o iperbilirubinemia.</p> <p><b>Bambini:</b> sospetta o comprovata infezione e <math>\geq 2</math> criteri SIRS - età correlati, dei quali 1 deve essere alterazioni della temperatura o della conta leucocitaria.</p>
<p><b>VI STADIO:</b> SHOCK SETTICO - Critical COVID-19</p>	<p><b>Adulti:</b> ipotensione non responsiva ad espansione volêmica, che richiede vasopressori per mantenere MAP <math>\geq 65</math> mmHg e livello sierico di lattati <math>&gt; 2</math> mmol/l.</p> <p><b>Bambini:</b> qualsiasi ipotensione (SBP <math>&lt; 5^{\circ}</math> percentile o <math>&gt; 2</math> DS al di sotto del normale per età) o 2-3 dei seguenti:</p> <p>Stato mentale alterato; bradicardia o tachicardia (FC <math>&lt; 90</math> bpm o <math>&gt; 160</math> bpm nei neonati e FC <math>&lt; 70</math> bpm o <math>&gt; 150</math> bpm nei bambini); refilling capillare prolungato (<math>&gt; 2</math> sec) o pulsazione debole; tachipnea; mazzatura o rash petecchiale o purpurico; aumento dei lattati; oliguria; ipertermia o ipotermia.</p>
<p>Altre complicanze COVID-19 correlate sono state descritte con caratteristiche di emergenza clinica: tromboembolia polmonare acuta, stroke, sindromi coronariche acute.</p> <p># Se l'altitudine è superiore a 1000 m, il fattore di correzione dovrebbe essere calcolato come segue: <math>PaO_2/FiO_2 \times Pressione\ barometrica/760</math>.</p> <p>* Il punteggio SOFA varia da 0 a 24 e comprende punti relativi a 6 sistemi di organi: respiratorio (ipossiemia definita da basso rapporto <math>PaO_2/FiO_2</math>), coagulazione (piastrinopenia), fegato (iperbilirubinemia), cardiovascolare (ipotensione), sistema nervoso centrale (basso livello di coscienza definito dalla Glasgow Coma Scale) e renale (oliguria o creatinina elevata). La sepsi è definita come cambiamento acuto nel punteggio totale del SOFA score <math>\geq 2</math> punti conseguente all'infezione. Si assume un punteggio pari a 0 se il dato non è disponibile.</p>	

A partire da stadi di gravità che necessitino di O<sub>2</sub> terapia fino alla necessità di ventilazione meccanica sono stati descritti quadri di pneumotorace e pneumomediastino quale complicanza del quadro di CoVID-19.

Gli stadi più gravi sono caratterizzati dalla presenza di ARDS con danno alveolare diffuso [DAD] nel polmone, formazione di membrane ialine negli alveoli nella fase acuta e questa è seguita da allargamento interstiziale e da edema e quindi proliferazione di fibroblasti nella fase di organizzazione.

Durante l'evoluzione della loro malattia, vengono segnalati gli esiti a lungo termine dell'ARDS, con la fibrosi polmonare che appare come possibile evoluzione dell'ARDS causata dal COVID-19. Uno studio di Lemmers et al. ha riportato come nel 17% dei pazienti si evidenziassero strie fibrose nelle scansioni TC del torace; tali lesioni fibrose possono infatti formarsi durante la guarigione di infiammazioni croniche polmonari o malattie proliferative, con graduale sostituzione delle componenti cellulari con tessuti cicatriziali.<sup>11</sup>

### **3.3. Imaging dell'ARDS da CoVID-19**

La radiologia dell'ARDS è caratteristica, mentre la polmonite da COVID-19 sembra invece avere caratteristiche radiologiche uniche. Ciò probabilmente deriva dalla concomitanza di polmonite virale e ARDS, che consente ai radiologi di essere piuttosto specifici nella diagnosi della polmonite COVID-19 e nello stimare lo score di gravità valutando le immagini TC. Le caratteristiche più discriminanti per la polmonite COVID-19 in Cina rispetto alla polmonite virale negli Stati Uniti includevano una distribuzione periferica dell'opacizzazione (80% vs 57%;  $p < 0,001$ ), opacità a vetro smerigliato (91% vs 68%;  $p < 0,001$ ) ed ispessimento o ingrossamento vascolare e dell'interstizio (58% vs 22%;  $p < 0,001$ ).

Utile nella valutazione al letto del paziente per la diagnosi di polmonite interstiziale da CoVID-19 si è rivelata l'ecografia polmonare, metodica rapida e ripetibile per valutarne l'evoluzione. Il quadro ecografico correlato a polmonite interstiziale presenta linee B diffuse a tutti i campi polmonari, confluenti o meno a seconda della gravità del quadro clinico. La maneggevolezza dell'ecografo e la rapida curva di apprendimento ha reso possibile l'applicazione di questa metodica diagnostica dall'ingresso in pronto soccorso ai vari reparti, così come in Terapia Intensiva.

### 3.4. Quadri barotraumatici e CoVID-19

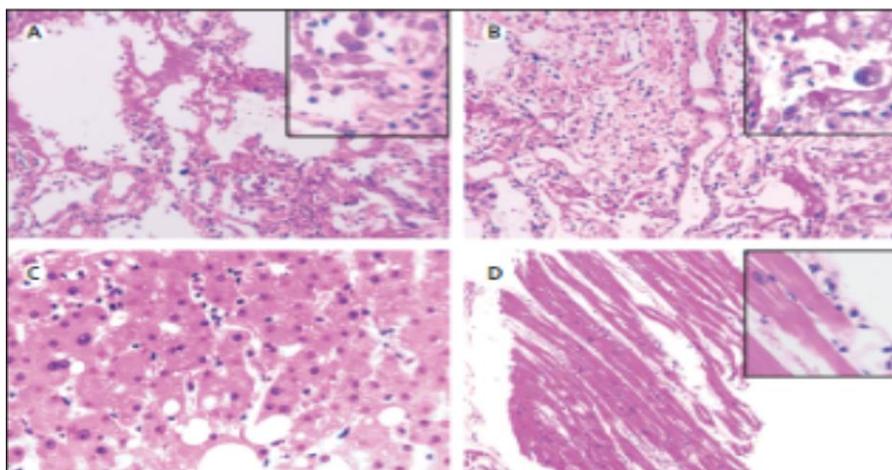
La letteratura che è stata prodotta durante la pandemia da CoVID-19 ha riferito un significativo aumento dei quadri legati a barotraumatismo, che ha coinvolto sia pazienti sottoposti a ventilazione meccanica che pazienti in respiro spontaneo.

Nel contesto del COVID-19 il barotrauma è una delle complicanze più riscontrate nei pazienti che presentano una sintomatologia di grado moderato/severo, con percentuali di manifestazione che si aggirano intorno al 15%, a differenza delle manifestazioni barotraumatiche evidenziate nel quadro ARDS classico 10%<sup>12</sup>

Questa maggiore incidenza di barotrauma è stata in un primo momento correlata all'utilizzo della ventilazione meccanica invasiva nei pazienti che presentavano un quadro sintomatologico grave; si ipotizzava che una possibile spiegazione fosse la risposta infiammatoria intensificata scatenata dall'infezione virale, più di altre eziologie infettive a causa della nostra mancanza di immunità precedente, che si manifestava come un danno alveolare diffuso e dilagante<sup>13</sup>, associando così lo sviluppo di barotrauma con un aumento della gravità della sintomatologia e con un aumento della degenza in ospedale. Tuttavia Lemmers et al. hanno evidenziato come la frequenza delle VALI nei pazienti COVID-19 avvenga spesso in un contesto di ventilazione con strategia protettiva che male si sposa con i meccanismi classici del barotraumatismo evidenziati prima della pandemia da SARS-CoV 2. Si è deciso pertanto di non utilizzare la dizione di barotraumatismo ma di pneumotorace, pneumodiastino ed enfisema sottocutaneo associati alla malattia da COVID-19. In effetti alcuni autori affermano che il danno alveolare da malattia da COVID-19 sia associato piuttosto ad una iperattivazione citochinica che esita in una sindrome da attivazione macrofagica (MAS) oppure ad una linfocitosi emofagocitica<sup>14</sup>.

Ad avvalorare questa tesi vi sono i risultati di analisi anatomopatologiche svolte su campioni autoptici di polmone in pazienti deceduti per malattia da COVID-19. L'esame istologico ha mostrato un danno alveolare diffuso bilaterale con essudati fibromixoidi cellulari. Il polmone destro mostrava un'evidente desquamazione dei pneumociti e la formazione della membrana ialina, indicando una Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS). Il tessuto polmonare sinistro mostrava edema polmonare con formazione di membrana ialina, indicativo di ARDS in fase iniziale. In entrambi i polmoni sono stati osservati infiltrati infiammatori mononucleati interstiziali, dominati da linfociti. Cellule sinciziali multinucleate con pneumociti atipici ingranditi caratterizzati da grandi

nuclei, citoplasma granulare anfofilico e nucleoli prominenti sono state identificate negli spazi intra-alveolari, mostrando cambiamenti di tipo citopatico virale<sup>15</sup>.



**Fig. 4**<sup>15</sup>

Un altro studio invece ipotizza un meccanismo patologico che ricorderebbe quello che dà origine alle ARDS del neonato pretermine sfruttando il legame tra la proteina spike del virus e i recettori ACE-2 che si rifletterebbe sui pneumociti tipo 2 responsabili della produzione di surfactante. Tale danno cellulare potrebbe teoricamente portare a una disregolazione della produzione di surfactante che contribuirebbe allo sviluppo di enfisema sottocutaneo e pneumomediastino da ridotta compliance polmonare, analogamente alla fisiopatologia dello sviluppo di pneumotorace ed alla perdita d'aria correlata al barotrauma nei neonati prematuri.<sup>16</sup>

Inoltre, nonostante rimanga fondamentale per il paziente eseguire un regime di terapia ventilatoria invasiva seguendo la strategia protettiva di ventilazione, non è garantita la riduzione della frequenza di tali eventi nei pazienti affetti da COVID-19 e ventilati meccanicamente.<sup>12,17</sup> In diversi lavori è stato infatti notato un significativo aumento dell'incidenza di sviluppo di quadri barotraumatici.

### **3.4.1. Pneumotorace**

Nello studio che segue, che ha visto interessati 72 pazienti ricoverati per malattia da COVID-19 nel Regno Unito, ci si è concentrati prevalentemente sulla complicanza relativa al pneumotorace.

Nella tabella 2<sup>18</sup> si può notare come, secondo questo studio, il pneumotorace nel COVID-19 sia molto più frequente rispetto all'altro quadro barotraumatico tipico della patologia (il pneumomediastino). Su un totale di 71 pazienti, di cui 60 pazienti con

pneumotorace (sei con pneumomediastino in aggiunta) e 11 solo con pneumomediastino.<sup>18</sup>

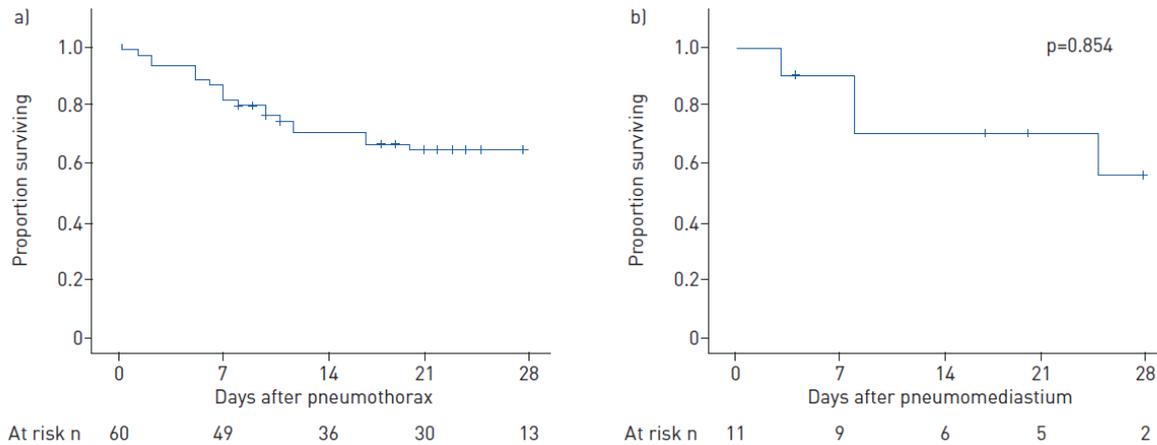
#### Dettagli demografici e clinici per pneumotorace e malattia da coronavirus 2019

Età anni	
21-30	1 (2)
31-40	4 (7)
41-50	10 (17)
51-60	16 (27)
61-70	14 (23)
71-80	15 (25)
Femmina	14 (23)
Lato colpito	
Destra	38 (63)
Sinistra	18 (30)
Bilaterale	4 (7)
Stato di fumatore	
Mai fumatore	34 (57)
Fumatore attuale	3 (5)
Ex fumatore	15 (25)
Sconosciuto	8 (13)
Comorbidità respiratorie	
BPCO	6 (10)
Asma	10 (17)
bronchiectasie	2 (3)
Pneumotorace	0 (0)
Nessuno	43 (72)
Altre comorbidità	
Ipertensione sistemica	19 (32)
Iperlipidemia	16 (27)
Fibrillazione atriale	3 (5)
Malattia renale cronica	4 (7)
Diabete mellito di tipo 2	10 (17)
Modalità di respirazione#	
Spontaneo	20 (32)
CPAP/NIV	3 (5)
ECMO intubato e ventilato	27 (44)
ventilato	12 (20)
Modalità di diagnosi#	
Al momento del ricovero	9 (15)
Cambiamento clinico	17 (27)
incidentale	31 (50)
Esame clinico	3 (5)
Sconosciuto	2 (3)
Gestione#	
drenaggio toracico	43 (69)
Drenaggio toracico e poi intervento chirurgico Conservativo	1 (2)
Palliativo	15 (24)
Palliativo	3 (5)
Altezza <sup>10</sup> m	1,72 (1,67-1,79)
BMI <sup>10</sup> kg·m <sup>-2</sup>	27,0 (23,5-31,4)

I dati sono presentati come n (%) o mediana (intervallo interquartile). CPAP: pressione positiva continua delle vie aeree; NIV: ventilazione non invasiva; ECMO: ossigenazione extracorporea a membrana; BMI: indice di massa corporea.  
 #: n=62 per due pazienti con pneumotorace sequenziale; <sup>10</sup>: n=52; <sup>-1</sup>: n=53.

#### Tab.2

Non vi erano tuttavia particolari variazioni nella sopravvivenza dei pazienti con patologia da COVID-19 che avevano sviluppato pneumomediastino rispetto a quelli che non lo avevano sviluppato, come suggerisce l'immagine di cui sotto (fig.4)<sup>18</sup>.



**Fig.5**

Così come non vi è alcuna relazione con un peggioramento dell'aspettativa di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva rispetto a quelli sottoposti a intubazione (Fig.6 C)<sup>18</sup> ( $55,8 \pm 8,4\%$  intubati contro  $77,3 \pm 8,9\%$  non intubati;  $p=0.115$  log-rank) o differenze relative al sesso dei pazienti con una differenza di sopravvivenza non statisticamente rilevante (Fig.6 A).

Contrariamente era stato notato un aumento dei casi di barotrauma nei pazienti di età superiore a 70 anni (Fig.6 B) così come si era notato una correlazione con la diminuzione di sopravvivenza nei pazienti in cui veniva registrato un pH più acido rispetto a quelli che lo avevano più basico (Fig.6 D): quei pazienti che ricevevano supporto ventilatorio con un pH arterioso  $<7,35$  avevano una sopravvivenza significativamente più bassa a 28 giorni ( $35,1 \pm 11,3\%$ ) rispetto a quelli che non erano acidotici ( $82,4 \pm 9,2\%$ ;  $p=0,003$  log-rank).<sup>18</sup>

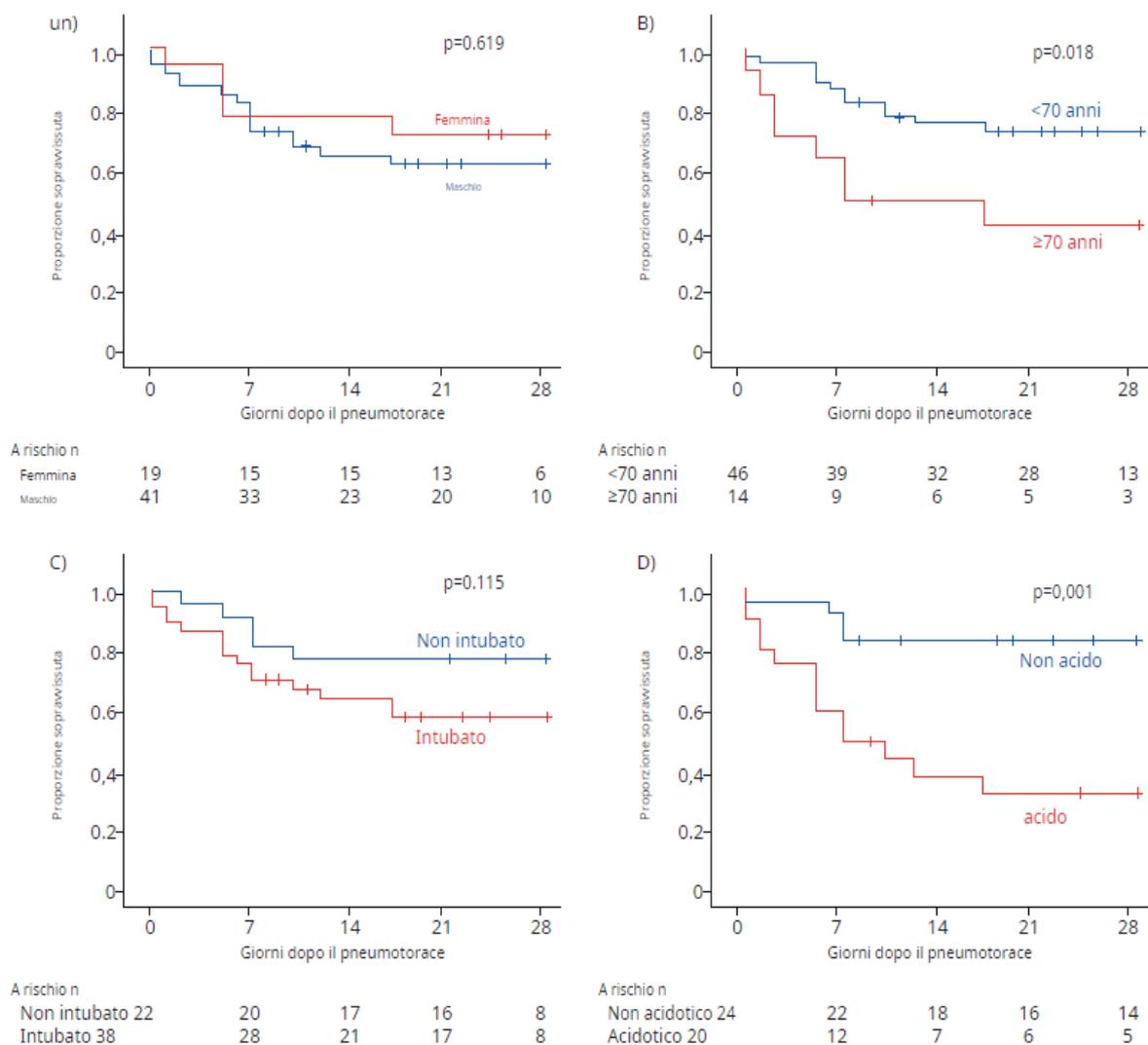


Fig.6<sup>18</sup>

### 3.4.2. Pneumomediastino ed Enfisema sottocutaneo

Queste due complicanze, che si manifestano in circa il 13% dei pazienti affetti da malattia da COVID-19<sup>14</sup>, vengono associate in quanto insorgono spesso contemporaneamente. In effetti è stato registrato in uno studio si coorte come su 11 pazienti non intubati che hanno sviluppato enfisema sottocutaneo (SE), il pneumomediastino spontaneo (SPM) fosse concomitante nel 91% (10/11) dei pazienti e il 45% (5/11) ha sviluppato anche pneumotorace<sup>16</sup>. Correlazione che probabilmente proviene dal tipo di danno che sostiene l'interfaccia alveolare in corso di malattia da COVID-19, ovvero un danno alveolare diffuso il cui meccanismo fisiopatologico si sospetta essere il legame tra il recettore ACE-2 e la proteina spike del virus. Questo

tipo di danno può dare origine ad un enfisema polmonare interstiziale (PIE) condizione che fa sì che l'aria interstiziale possa sezionare in varie sedi tra cui quella pleurica, sottocutanea e mediastinica, ma contestualmente provoca la formazione di aderenze che nello studio sono state considerate protettive per lo sviluppo di pneumotorace.<sup>16</sup>

Dal punto di vista epidemiologico, invece, è stato realizzato uno studio che dimostra come lo sviluppo di questo quadro barotraumatico si discosti da quanto possiamo osservare nella ARDS classica.<sup>14</sup>

**TABLE 1** Baseline characteristics on first day of mechanical ventilation and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to novel coronavirus disease (COVID-19) and ARDS from other diseases

Variables	CoV-ARDS	noCoV-ARDS	p-value
Subjects n	169	163	
Age years	66 [59–71]	72 [62–78]	<0.001
Male sex	133 (78.7)	106 (65.4)	0.007
Body mass index kg·m <sup>-2</sup>	28 [25–31]	27 [24–31]	0.02
Diabetes mellitus	26 (15.4)	47 (29)	0.003
Arterial hypertension	90 (53.3)	96 (59.3)	0.27
COPD	4 (2.4)	22 (13.5)	<0.001
Positive end-expiratory pressure cmH <sub>2</sub> O	12 [10–14]	8 [5–9]	<0.001
Peak airway pressure cmH <sub>2</sub> O	30±5	22±6	<0.001
Plateau airway pressure cmH <sub>2</sub> O	23±4	19±3	<0.001
pH	7.29±0.12	7.33±0.14	0.15
P <sub>aCO<sub>2</sub></sub> mmHg	56±16	46±12	<0.001
Compliance of the respiratory system mL·cmH <sub>2</sub> O <sup>-1</sup>	28 [22–34]	35 [25–43]	<0.001
Minute ventilation L·min <sup>-1</sup>	8.8±1.3	8.7±2.3	0.62
Corrected minute ventilation L·min <sup>-1</sup>	12.4 [9.3–15]	9.6 [7.5–11.8]	<0.001
P <sub>aO<sub>2</sub></sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> mmHg	111 [86–153]	140 [100–198]	<0.001
Tidal volume/ideal body weight mL·kg <sup>-1</sup>	5.9±0.8	6.6±1.3	<0.001
Length of stay in intensive care unit	10 [5–18]	7 [3–20]	0.22
Length of stay in hospital	15 [9–24]	20 [11–33]	0.002
In-hospital mortality	86 (50.9)	43 (26.6)	<0.001
Pneumomediastinum/subcutaneous emphysema	23 (13.6)	3 (1.9)	<0.001

Data are presented as median (interquartile range), n (%) or mean±SD, unless otherwise stated. CoV-ARDS: ARDS from COVID-19; noCoV-ARDS: ARDS secondary to other diseases; P<sub>aCO<sub>2</sub></sub>: arterial carbon dioxide tension; P<sub>aO<sub>2</sub></sub>: arterial oxygen tension; F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>: inspiratory oxygen fraction.

**Fig.7**<sup>14</sup>

**TABLE 2** Baseline characteristics and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to novel coronavirus disease (COVID-19) with and without pneumomediastinum/subcutaneous emphysema (P/SE)

Variables	Without P/SE	With P/SE	p-value
Subjects n	146	23	
Age years	67 (59–71)	64 (60–70)	0.24
Male sex	118 (80.8)	15 (65)	0.09
Body mass index kg·m <sup>-2</sup>	28 (26–31)	27 (25–31)	0.29
Diabetes mellitus	23 (15.8)	3 (13)	0.74
Arterial hypertension	79 (54.1)	11 (47.8)	0.58
COPD	4 (2.7)	0 (0)	1
Positive end-expiratory pressure cmH <sub>2</sub> O	12 (10–14)	12 (8–15)	0.72
Peak airway pressure cmH <sub>2</sub> O	29±5	30±5	0.56
Plateau airway pressure cmH <sub>2</sub> O	23±4	24±6	0.80
pH	7.28±0.12	7.33±0.11	0.07
P <sub>aCO<sub>2</sub></sub> mmHg	57±16	53±15	0.26
Compliance of the respiratory system mL·cmH <sub>2</sub> O <sup>-1</sup>	27 (22–33)	28 (22–36)	0.55
Minute ventilation L·min <sup>-1</sup>	8.9±1.3	8.3±1.1	0.04
Corrected minute ventilation L·min <sup>-1</sup>	12.7 (9.4–15)	9.9 (8.4–13.1)	0.07
P <sub>aO<sub>2</sub></sub> /F <sub>I O<sub>2</sub></sub> mmHg	114 (86–153)	105 (81–137)	0.21
Tidal volume/ideal body weight mL·kg <sup>-1</sup>	5.9±0.8	6.1±0.9	0.23
Length of stay in intensive care unit	9 (5–18)	11 (6–21)	0.44
Length of stay in hospital	14 (8–23)	18 (12–28)	0.18
In-hospital mortality	73 (50)	13 (56.5)	0.46

Data are presented as median (interquartile range), n (%) or mean±SD, unless otherwise stated. P<sub>aCO<sub>2</sub></sub>: arterial carbon dioxide tension; P<sub>aO<sub>2</sub></sub>: arterial oxygen tension; F<sub>I O<sub>2</sub></sub>: inspiratory oxygen fraction.

### Fig.8

Come si può notare dalla Fig.8 i pazienti che hanno sviluppato PNM/SE erano più giovani, più frequentemente maschi, avevano una minore prevalenza di patologia polmonare ostruttiva ed un maggior indice di mortalità.<sup>14</sup>

Vengono inoltre indicati da un punto di vista ventilatorio parametri statisticamente significativi nella modifica della terapia ventilatoria al momento del primo giorno di IMV ed il giorno della manifestazione di PNM/SE<sup>14</sup>.

**TABLE 3** Ventilatory variables of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to novel coronavirus disease (COVID-19) who developed pneumomediastinum/subcutaneous emphysema (n=23)

Variables	On the first day of mechanical ventilation	On the day of P/SE	p-value
Positive end-expiratory pressure cmH <sub>2</sub> O	12 (8–15)	9 (6–13)	0.002
Peak airway pressure cmH <sub>2</sub> O	30±5	29±5	0.08
Plateau airway pressure cmH <sub>2</sub> O	24±5	22±4	0.045
pH	7.32±0.09	7.33±0.13	0.4
<i>P</i> <sub>aCO<sub>2</sub></sub> mmHg	54±14	53±12	0.77
Compliance of the respiratory system mL·cmH <sub>2</sub> O <sup>-1</sup>	25 (22–34)	33 (27–40)	0.13
Minute ventilation L·min <sup>-1</sup>	8.4±1.2	8.9±2.1	0.13
Corrected minute ventilation L·min <sup>-1</sup>	11.5±4	12.1±4.1	0.45
<i>P</i> <sub>aO<sub>2</sub></sub> / <i>F</i> <sub>I</sub> O <sub>2</sub> mmHg	108±33	131±76	0.13
Tidal volume/ideal body weight mL·kg <sup>-1</sup>	6±0.9	6.7±1.7	0.008

Data are presented as median (interquartile range) or mean±SD, unless otherwise stated. P/SE: pneumomediastinum/subcutaneous emphysema; *P*<sub>aCO<sub>2</sub></sub>: arterial carbon dioxide tension; *P*<sub>aO<sub>2</sub></sub>: arterial oxygen tension; *F*<sub>I</sub>O<sub>2</sub>: inspiratory oxygen fraction.

### Fig.9

In particolare ci si è accorti della rilevanza delle variazioni della PEEP, della pressione di plateau e del volume tidal/peso corporeo ideale. Inoltre è stato rilevato come la strategia ventilatoria protettiva, che trova indicazione clinica, non migliori l'incidenza di presentazione del quadro barotraumatico di PNM/SE<sup>14</sup>. (Fig.9)

## **4. MATERIALI E METODI**

Scopo dello studio è valutare l'incidenza degli eventi barotraumatici nei pazienti affetti da malattia da CoVID-19 ricoverati in terapia intensiva e di confrontare i risultati ottenuti nella Rianimazione del Policlinico San Martino di Genova -di seguito considerata come la rianimazione di riferimento di tutto lo studio- con i dati presenti in letteratura sull'argomento. Per ottenere questi data abbiamo condotto un'analisi retrospettiva sulle cartelle dei pazienti afferiti alla nostra Terapia Intensiva.

### **4.1. Popolazione**

Nel nostro studio sono state prese in considerazione 87 cartelle cliniche di pazienti provenienti da tutto il territorio ligure ricoverati presso Unità di Terapia Intensiva dell'Ospedale Policlinico S. Martino di Genova, in un intervallo di tempo che va dal marzo 2020 all'ottobre 2021.

Tutti i pazienti sono risultati positivi al test della reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa SARSCoV2 e hanno sviluppato insufficienza respiratoria come criterio di ammissione al Reparto.

In queste cartelle cliniche sono state ricercate le parole chiave pneumotorace, pnx, enfisema sottocutaneo, pneumomediastino per identificare i pazienti che avevano avuto una complicanza barotraumatica identificata tramite Rx Torace o TAC toracica.

Degli 87 pazienti esaminati 17 hanno sviluppato almeno un evento barotraumatico ( pneumotorace, pneumomediastino ed enfisema sottocutaneo)

Tutti i pazienti affetti da barotrauma sono stati inseriti in un foglio di calcolo (MS Excel) e studiati retrospettivamente mediante l'ausilio del programma di analisi statistica IBM SPSS per studiarne le caratteristiche.

### **4.2. Caratteristiche demografiche, anamnestiche e cliniche della popolazione affetta da barotrauma**

In questa categoria di dati abbiamo preso in esame il sesso del paziente, l'età, le abitudini di vita ed in particolare la storia di fumo, ipertensione arteriosa, diabete, insufficienza renale, cardiopatia, iperlipidemia.

È inoltre stata indagata la presenza o meno di una pregressa patologia respiratoria quale possibile fattore predisponente all'evento barotraumatico.

Dei pazienti presi in esame in questo studio solo 1 è un fumatore, 4 sono ex fumatori e 12 non hanno mai fumato. 13 dei 17 pazienti presi in esame hanno almeno 1 comorbidità e di queste la più frequente riscontrata è l'ipertensione arteriosa; 8 pazienti ne erano affetti, mentre solo 2 pazienti erano affetti da Diabete o Insufficienza renale, 4 avevano problemi cardiaci, 2 avevano una storia patologica per asma, 4 per iperlipidemia e 7 pazienti avevano altre comorbidità.

La severità dell'insufficienza respiratoria da CoVID-19 è stata stratificata secondo i Criteri di Berlino per l'ARDS. Sulla scorta di tali criteri dei 17 pazienti studiati 16 rispondevano alla definizione di ARDS: 7 per ARDS lieve, 5 per ARDS moderata e 4 per ARDS severa.

Abbiamo inoltre analizzato la durata dei sintomi della malattia da CoVID-19 prima dell'ospedalizzazione, il periodo di ricovero in terapia intensiva, l'outcome del paziente, i tipi di supporto ventilatorio utilizzati: O<sub>2</sub> terapia, HFNC [alti flussi tramite cannule nasali umidificate], CPAP, ventilazione non invasiva (NIV) ed invasiva (IMV) durante la degenza e le rispettive date di inizio terapia. Nella coorte di pazienti ventilati in modalità invasiva è stata analizzata la data di intubazione e di estubazione.

### **4.3. Dati di laboratorio**

Durante la degenza dei pazienti affetti da barotrauma sono stati rilevati i valori di PCR, leucocitosi, IL6 e ferritina in associazione ai valori di LDH e il quadro protrombotico attraverso il valore del D-Dimero.

### **4.4. Modalità di ventilazione**

Sono stati analizzati i supporti alla ventilazione del paziente durante l'intero ricovero in Terapia intensiva a partire dalla semplice O<sub>2</sub> terapia ed il passaggio in modalità di supporto non invasive quali l'HFNO e la CPAP con vari livelli di PEEP, modalità di ventilazione a supporto di pressione in NIV fino all'eventuale intubazione ed al passaggio in modalità ventilatoria invasiva.

Nell'ambito di quest'ultime modalità ventilatorie oltre alla tipologia di ventilazione (con target a pressione o a volume corrente) sono stati valutati l'utilizzo di manovre di reclutamento, la pressione di plateau (tenendo come cut-off una Pplat di 30 cmH<sub>2</sub>O), la PEEP (al momento e dopo l'evento), la compliance statica.

In ogni tipo di modalità ventilatoria si è quindi andati ad analizzare il momento della comparsa del barotrauma per verificare quale modalità sia più frequentemente correlata con l'evento, individuare in quale momento e con quale supporto si sia manifestata con maggior frequenza la complicanza e quale strategia ventilatoria fosse correlata al miglior outcome dei pazienti.

#### **4.4.1. Variazione del trattamento ventilatorio dopo la complicanza**

Una volta comparsa la complicanza si è registrato se questa abbia determinato o meno una variazione della strategia ventilatoria e della terapia, in particolare sono state registrate sia nei pazienti sottoposti a modalità di supporto non invasive, sia in quelli sottoposti a modalità invasive le eventuali modificazioni della PEEP, del Volume Tidal e della Frequenza Respiratoria.

Nei pazienti sottoposti a ventilazione invasiva si è inoltre registrato se sia stata modificata la modalità di ventilazione.

L'analisi ha inoltre compreso se la complicanza sia stata trattata tramite drenaggio toracico o se il paziente sia stato sottoposto a trattamento conservativo, con il riassorbimento spontaneo dell'aria presente nel cavo pleurico o mediastinico.

#### **4.5. Diagnostica radiologica**

Sotto questa voce sono stati analizzati gli strumenti di diagnostica per immagini che hanno identificato più frequentemente la complicanza (TC, Radiografia del torace o Ecografia polmonare) e le circostanze attraverso le quali è stato identificato il barotrauma: esame di routine e/o modificazioni cliniche del paziente.

#### **4.6. Outcome**

Sono stati analizzati gli esiti dei pazienti con comparsa di evento barotraumatico ricercando non solo la sopravvivenza o meno dei soggetti, ma anche le caratteristiche del tipo di barotraumatismo esitante o meno in collasso polmonare o fistola bronco-pleurica cronica.

## 5. RISULTATI

### 5.1. Rapporto tra popolazione dello studio e gruppo barotraumatico

Da marzo 2020 a ottobre 2021 sono stati ricoverati presso la Rianimazione Covid dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova 139 pazienti con sintomatologia respiratoria correlata all'infezione da SARS-CoV 2. Di questi 52 (37,4%) sono deceduti a causa della malattia e 24 (17%) hanno presentato un evento barotraumatico. I pazienti con un evento barotraumatico hanno evidenziato una mortalità significativamente maggiore (63% contro 32% nel gruppo senza barotrauma,  $p < 0,005$ ). (Fig.10)

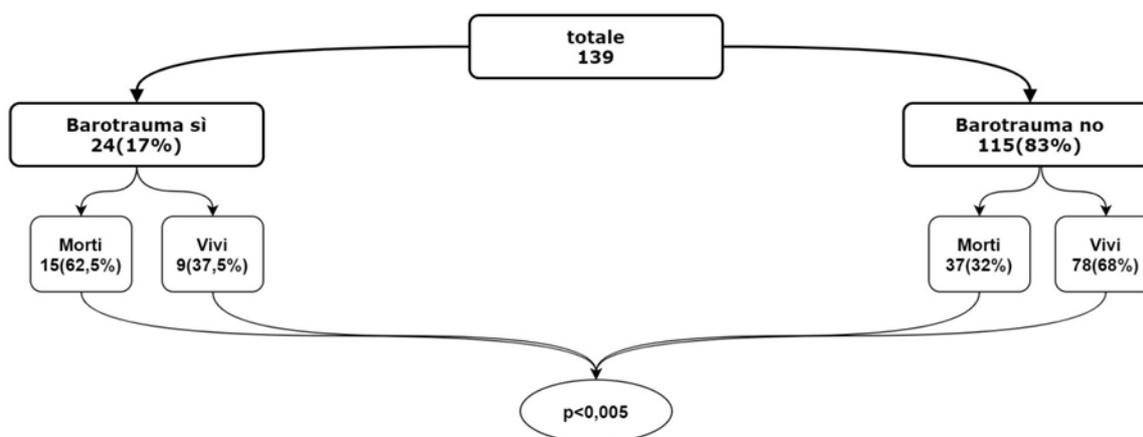


Fig.10

Dei 24 pazienti che hanno sviluppato un barotrauma, al primo evento, 16 hanno sviluppato un pneumotorace (11,5% della popolazione generale), mentre 9 hanno sviluppato pneumomediastino (5 dei quali con concomitante pneumotorace) mentre 11 hanno sviluppato enfisema sottocutaneo (8 contemporaneamente con pneumotorace).

Due pazienti hanno sviluppato pneumotorace in eventi successivi per un totale di 18 pazienti con pneumotorace con un'incidenza globale di pneumotorace nella popolazione presa in analisi del 13%.

Tenendo solo conto del primo evento, la mortalità dei pazienti che hanno presentato come complicanza il pneumotorace è risultata significativamente maggiore rispetto alle altre complicanze barotraumatiche con un totale di 13 decessi su 16 eventi (81,3% di mortalità,  $p < 0,007$ ) e 14 su 18 eventi (78%,  $p < 0,001$ ), se si tiene conto anche dei secondi eventi (Fig.11).

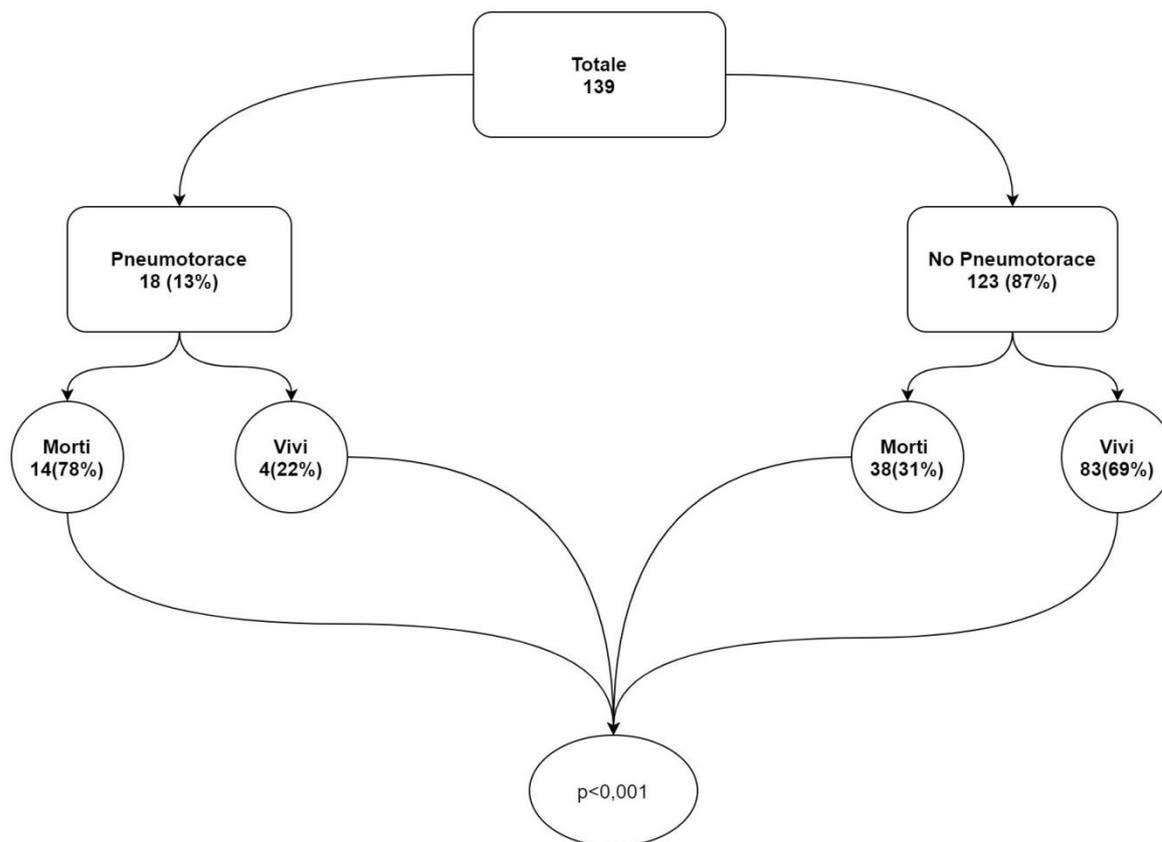
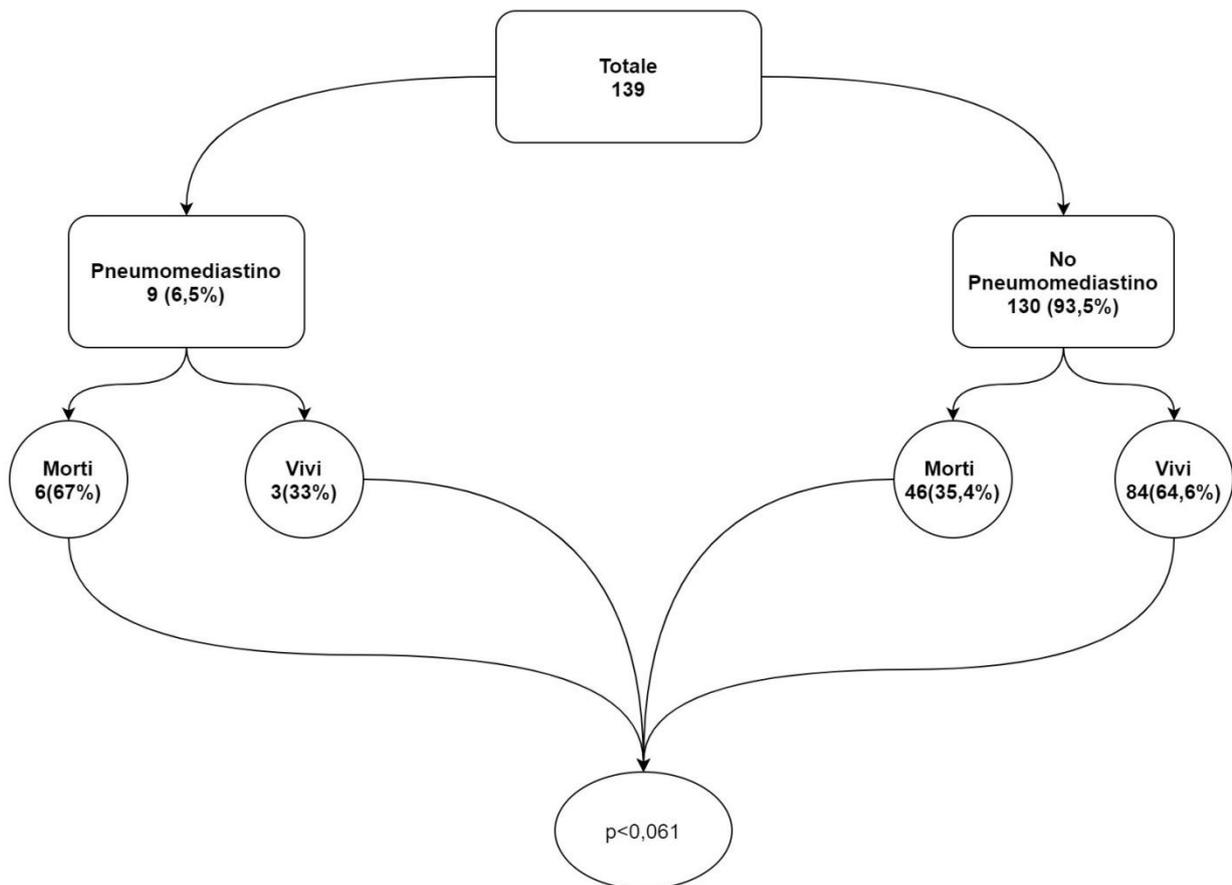


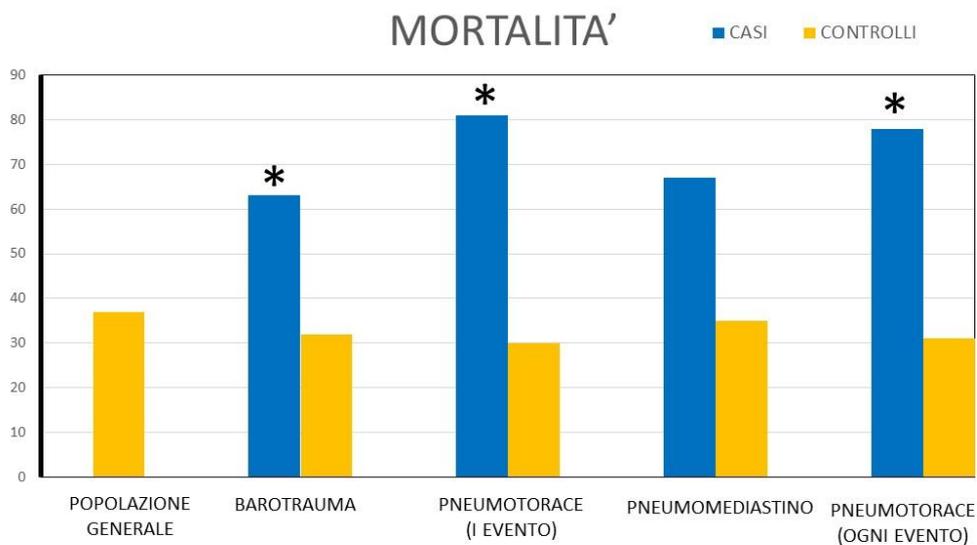
Fig.11

Nettamente inferiori per numero sono gli eventi di pneumomediastino che si sono verificati: 9 (6,5% della popolazione totale), 5 dei quali concomitanti alla presenza di pneumotorace, con una mortalità del 67% ( $p < 0,061$  verso la popolazione senza pneumomediastino). (Fig.12)



**Fig.12**

I dati suggeriscono come la presenza di pneumomediastino e/o enfisema sottocutaneo non rappresentino cause indipendenti di aumentata mortalità mentre la presenza di pneumotorace sia fortemente associata ad un'aumentata mortalità. Visto la forte associazione tra pneumotorace ed outcome, l'analisi per eventi e nei vari sottogruppi è stata limitata al solo pneumotorace, come evento barotraumatico. La figura 13 evidenzia le mortalità della popolazione divisa per diversi gruppi (generale, barotrauma, pneumotorace, pneumomediastino).



**Fig.13**

## **5.2. Studio della popolazione barotraumatica**

Nel corso dello studio abbiamo isolato 24 pazienti che rispondevano tutti alla caratteristica di aver sviluppato una complicanza barotraumatica durante il decorso della malattia da Sars-Cov2.

Nello specifico abbiamo identificato un totale di 16 pazienti che hanno sviluppato pneumotorace e 9 che hanno sviluppato pneumomediastino come prima complicanza durante il periodo di ospedalizzazione

Le tabelle 3 e 4 riportano le caratteristiche principali studiate nella popolazione generale e divisa per morti/vivi.

Tabella 3	OUTCOME	N	Media	Deviazione	Media errore	p
età	DEAD	15	62,60	10,676	2,756	0,876
	ALIVE	9	61,33	9,314	3,105	
gg da inizio sintomi a ricovero	DEAD	12	6,25	3,571	1,031	0,237
	ALIVE	9	6,89	4,622	1,541	
gg di O2 tp o respiro spontaneo	DEAD	13	11,38	8,491	2,355	0,635
	ALIVE	9	5,78	6,924	2,308	
gg di NIV/CPAP	DEAD	13	6,23	6,894	1,912	0,726
	ALIVE	9	4,78	5,540	1,847	
gg di intubazione	DEAD	13	33,69	23,729	6,581	0,371
	ALIVE	8	42,13	48,328	17,086	
gg da ricovero a evento	DEAD	13	14,69	17,240	4,782	0,067
	ALIVE	9	11,22	5,495	1,832	
gg da NIV/CPAP a evento	DEAD	11	11,82	18,878	5,692	0,237
	ALIVE	6	10,50	6,716	2,742	
gg tra evento e intubazione	DEAD	8	8,25	19,433	6,871	0,192
	ALIVE	6	7,17	4,535	1,851	
P/F iniziale	DEAD	15	166,73	82,805	21,380	0,569
	ALIVE	9	192,78	99,413	33,138	
durata sintomi prima della	DEAD	12	21,58	17,005	4,909	0,258
	ALIVE	9	18,11	7,574	2,525	
Number of comorbidities	DEAD	14	8,607	4,2207	1,1280	1
	ALIVE	8	10,438	2,6381	,9327	
PEEP al momento dell'evento	DEAD	13	8,31	3,521	,977	0,434
	ALIVE	8	7,75	3,495	1,236	
PEEP dopo l'evento	DEAD	5	27,00	10,794	4,827	0,919
	ALIVE	6	41,33	17,282	7,055	
Cstat	DEAD	15	62,60	10,676	2,756	0,324
	ALIVE	9	61,33	9,314	3,105	

Tabella 4		ALIVE	DEAD	Totale	p
sesso	F	2(22,2%)	6(40%)	8(33,3%)	0,271
	M	7(77,8%)	9(60%)	16(66,7%)	
ipertensione	SI	3(33,3)	7(58,3%)	10(47,6%)	0,256
	NO	6(66,7%)	5(41,7%)	11(52,4%)	
Pneumomediastino	SI	3(33,3%)	6(40%)	8(38,1%)	0,744
	NO	6(66,7%)	9(60%)	15(61,9%)	
Pneumotorace	SI	3(33,3%)	10(83,3%)	13(62,5)	0,007
	NO	6(66,7%)	2(16,7%)	8(37,5%)	
Enfisema sottocutaneo	SI	7(77,8%)	8(53,3%)	15(62,5%)	0,231
	NO	2(22,2%)	7(46,7%)	9(37,5%)	
IMV	SI	6(66,7%)	7(33,3%)	10(47,6%)	0,341
	NO	3(33,3%)	8(66,7%)	11(52,4%)	
Ventilaz. Al momento dell'evento	O2 Tp	0(0,0%)	2(13,3%)	2(8,3%)	0,431
	CPAP/NIV	3(33,3%)	6(40%)	9(37,5%)	
	IMV	6(66,7%)	7(47,7%)	13(54,2%)	
Diagnostica per immagini	TC	2(22,2%)	8(66,7%)	10(47,6%)	0,239
	ECO	1(100%)	0(0%)	1(4,8%)	
	RADIOGRAFIA	5(55,6%)	3(25%)	8(38,1%)	
	SCONOSCIUTO	1(11,1%)	1(8,3%)	2(9,5%)	
Modalità Diagnostica	Cambiamento	3(33,3%)	6(40,0%)	9(37,5%)	0,785
	Esame Clinico	3(33,3%)	5(33,3%)	8(33,3%)	
	Incidentale	3(33,3%)	3(20%)	6(25%)	
	Sconosciuto	0(0%)	1(6,7%)	1(4,2%)	
Necessità d'intubazione*	SI	2(66,7%)	5(62,5%)	7(63,6%)	0,431
	NO	1(33,3%)	3(37,5%)	4(36,4%)	
Stop CPAP/NIV	SI	3(33,3%)	4(33,3%)	7(33,3%)	1
	NO	6(66,7%)	8(66,7%)	14(66,7%)	
PEEP	Diminuita	5(55,6%)	4(33,3%)	9	0,465
	Aumentata	4(44,4%)	7(58,3%)	11	
	Non Diminuita	0(0%)	1(8,3%)	1	
Drenaggio/Tp Conservativa	Drenaggio	2(22,2%)	8(53,3%)	8(38,1%)	0,134
	Conservativa	7(77,8%)	7(47,7%)	13(61,9%)	

Come si osserva dalla tabella non si sono evidenziate differenze tra morti e vivi in termini di età, sesso, comorbidità. I pazienti deceduti presentavano un numero di giorni tra ricovero ed evento maggiori ( $14,8 \pm 5,3$  vs  $11,2 \pm 5,4$  giorni,  $p < 0,05$ ).

Considerando il primo evento, 2 pazienti hanno sviluppato barotrauma durante O<sub>2</sub> terapia (entrambi sopravvissuti), 9 durante CPAP/NIV (6 dei quali deceduti, 66,7%), e 13 durante ventilazione meccanica invasiva (7 dei quali deceduti, 54%): non vi è differenza statisticamente significativa per la mortalità.

Il barotrauma è stato sospettato o riscontrato incidentalmente in 6 pazienti (3 deceduti, 50%), per peggioramento clinico in 10 pazienti (7 deceduti, 70%), 8 all'esame obiettivo (5 deceduti, 62,5%); nessuna differenza in termini di mortalità.

### Tavola di contingenza OUTCOME vs Modalità di identificazione non strumentale

			Modificazione clinica	Esame obiettivo	Incidentale	Totali
OUTCOME ALIVE	Conteggio		3	3	3	9
	% in OUTCOME		33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
	% in Mode		30,0%	37,5%	50,0%	37,5%
DEAD	Conteggio		7	5	3	15
	% in OUTCOME		46,7%	33,3%	20,0%	100,0%
	% in Mode		70,0%	62,5%	50,0%	62,5%
Totale	Conteggio		10	8	6	24
	% in OUTCOME		41,7%	33,3%	25,0%	100,0%
	% in Mode		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La diagnosi definitiva è stata fatta per mezzo della TC in 12 pazienti (9 deceduti, 75%), dell'ecografia in 1 paziente (sopravvissuto), e con RX torace in 11 pazienti (6 deceduti, 55%); nessuna differenza in termini di mortalità.

## Tavola di contingenza OUTCOME vs Identificazione strumentale

			Strumento radiologico			Totale
			CT	Ultrasuoni	X-rays	
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	3	1	5	9
		% in OUTCOME	33,3%	11,1%	55,6%	100,0%
		% in Strumento radiologico	25,0%	100,0%	45,5%	37,5%
	DEAD	Conteggio	9	0	6	15
		% in OUTCOME	60,0%	0,0%	40,0%	100,0%
		% in Strumento radiologico	75,0%	0,0%	54,5%	62,5%
Totale	Conteggio		12	1	11	24
	% in OUTCOME		50,0%	4,2%	45,8%	100,0%
	% in Strumento radiologico		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

L'evento barotraumatico era gestito in modo non conservativo in 14 pazienti (7 deceduti, 50%) e invasivamente con posizionamento di un drenaggio toracico in 10 pazienti (8 deceduti, 80%); La gestione è stata risolutiva in 14 casi (58%) e ha necessitato altre soluzioni in 10 casi (42%) .

- **Pneumotorace: Analisi per Eventi**

Includendo i pazienti con più di un evento barotraumatico si sono registrati 23 eventi di pneumotorace. In 18 pazienti (78%) il pneumotorace interessava il lato destro, in 3 pazienti il lato sinistro e in 2 pazienti si registrava un pneumotorace bilaterale.

Il pneumotorace è stato sospettato/riscontrato incidentalmente in 9 casi, per peggioramento clinico in 10 casi, e all'esame obiettivo in 4 casi.

### Tavola di contingenza OUTCOME PNx vs Diagnosi non strumentale

			Modificazione clinica	Esame obiettivo	Incidentale	Totali
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	2	0	5	7
		% in OUTCOME	28,6%	0,0%	71,4%	100,0%
		% in Mode	20,0%	0,0%	55,6%	30,4%
	DEAD	Conteggio	8	4	4	16
		% in OUTCOME	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%
		% in Mode	80,0%	100,0%	44,4%	69,6%
Totale	Conteggio		10	4	9	23
	% in OUTCOME		43,5%	17,4%	39,1%	100,0%
	% in Mode		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La conferma diagnostica si è avuta per mezzo della TAC in 10 casi, ecograficamente in 2 casi, e con la radiografia del torace in 11 casi.

### Tabella di contingenza OUTCOME PNx vs Diagnosi strumentale

			Strumento radiologico			Totali
			CT	Ultrasuoni	X-rays	
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	1	2	4	7
		% in OUTCOME	14,3%	28,6%	57,1%	100,0%
		% in Strumento radiologico	10,0%	100,0%	36,4%	30,4%
	DEAD	Conteggio	9	0	7	16
		% in OUTCOME	56,3%	0,0%	43,8%	100,0%
		% in Strumento radiologico	90,0%	0,0%	63,6%	69,6%
Totale	Conteggio		10	2	11	23
	% in OUTCOME		43,5%	8,7%	47,8%	100,0%
	% in Strumento radiologico		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Il pneumotorace è stato gestito conservativamente in 11 (48%) casi e ha necessitato il posizionamento di un drenaggio toracico in 12 (52%) casi.

### Tabella di contingenza Outcome vs drenaggio/conservativo

			Drenaggio toracico	Conservativo	Totali
OUTCOME ALIVE	Conteggio		2	5	7
	% in OUTCOME		28,6%	71,4%	100,0%
	% in Drenaggio/Conservativo		16,7%	45,5%	30,4%
DEAD	Conteggio		10	6	16
	% in OUTCOME		62,5%	37,5%	100,0%
	% in Drenaggio/Conservativo		83,3%	54,5%	69,6%
Totale	Conteggio		12	11	23
	% in OUTCOME		52,2%	47,8%	100,0%
	% in Drenaggio/Conservativo		100,0%	100,0%	100,0%

La gestione è stata risolutiva in 14 casi (61%) e ha necessitato altre soluzioni in 9 casi (39%) tutti i pazienti in cui la gestione non è stata risolutiva sono deceduti (100% vs 50%;  $p < 0,05$ ).

Il trattamento conservativo risultava risolutivo in 9 casi su 11 (82%), mentre il trattamento invasivo risultava risolutivo in 5 casi su 12 (36%);  $p < 0,05$  a favore del trattamento conservativo.

### Tavola di contingenza Drenaggio/Conservativo vs Risoluzione

			Risoluzione		Totale
			no	si	
Drainage/conservative	Chest drain	Conteggio	7	5	12
		% in Drainage/conservative	58,3%	41,7%	100,0%
		% in Risoluzione	77,8%	35,7%	52,2%
	Conservative	Conteggio	2	9	11
		% in Drainage/conservative	18,2%	81,8%	100,0%
		% in Risoluzione	22,2%	64,3%	47,8%
Totale		Conteggio	9	14	23
		% in Drainage/conservative	39,1%	60,9%	100,0%
		% in Risoluzione	100,0%	100,0%	100,0%

- **Pneumotorace In Ventilazione Invasiva**

In 11 casi (73%) il pneumotorace interessava il lato destro, in 2 pazienti il lato sinistro e in 2 pazienti si registrava un pneumotorace bilaterale.

**Tabella di contingenza outcome vs lato del PNX**

			Lato			Totale
			bilaterale	dx	sx	
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	0	6	0	6
		% in OUTCOME	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% in Lato	0,0%	54,5%	0,0%	40,0%
	DEAD	Conteggio	2	5	2	9
		% in OUTCOME	22,2%	55,6%	22,2%	100,0%
		% in Lato	100,0%	45,5%	100,0%	60,0%
Totale	Conteggio		2	11	2	15
	% in OUTCOME		13,3%	73,3%	13,3%	100,0%
	% in Lato		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Il pneumotorace è stato sospettato/riscontrato incidentalmente in 6 casi, per peggioramento clinico in 6 casi, e all'esame obiettivo in 3 casi.

**Metodica di riconoscimento del PNX**

			Modificazione clinica	Esame obiettivo	Incidentale	Totale
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	2	0	4	6
		% in OUTCOME	33,3%	0,0%	66,7%	100,0%
		% in Mode	33,3%	0,0%	66,7%	40,0%
	DEAD	Conteggio	4	3	2	9
		% in OUTCOME	44,4%	33,3%	22,2%	100,0%
		% in Mode	66,7%	100,0%	33,3%	60,0%
Totale	Conteggio		6	3	6	15
	% in OUTCOME		40,0%	20,0%	40,0%	100,0%
	% in Mode		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La conferma diagnostica si è avuta per mezzo della TAC in 3 casi, ecograficamente in 2 casi, e con la radiografia del torace in 10 casi.

### Tipo di diagnostica per immagini impiegata nel riconoscimento del PNX

			Strumento radiologico			Totali
			CT	Ultrasuoni	X-rays	
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	0	2	4	6
		% in OUTCOME	0,0%	33,3%	66,7%	100,0%
		% in Strumento radiologico	0,0%	100,0%	40,0%	40,0%
	DEAD	Conteggio	3	0	6	9
		% in OUTCOME	33,3%	0,0%	66,7%	100,0%
		% in Strumento radiologico	100,0%	0,0%	60,0%	60,0%
Totale		Conteggio	3	2	10	15
		% in OUTCOME	20,0%	13,3%	66,7%	100,0%
		% in Strumento radiologico	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Il pneumotorace è stato gestito conservativamente in 5 casi (33%) e ha necessitato il posizionamento di un drenaggio toracico in 10 (66%) casi.

### Trattamento del PNX

			Drenaggio/Conservativo		Totale
			Drenaggio toracico	Conservativo	
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	2	4	6
		% in OUTCOME	33,3%	66,7%	100,0%
		% in Drenaggio/Conservativo	20,0%	80,0%	40,0%
	DEAD	Conteggio	8	1	9
		% in OUTCOME	88,9%	11,1%	100,0%
		% in Drenaggio/Conservativo	80,0%	20,0%	60,0%
Totale		Conteggio	10	5	15
		% in OUTCOME	66,7%	33,3%	100,0%
		% in Drenaggio/Conservativo	100,0%	100,0%	100,0%

Il trattamento conservativo risultava risolutivo in 3 casi su 5 (43%), mentre il trattamento invasivo risultava risolutivo in 4 casi su 10 (40%).

Il pneumotorace si è sviluppato durante ventilazione controllata in 11 casi (74%) e in ventilazione assistita in 4 casi (26%). Dopo il riscontro di pneumotorace tutti i pazienti sono passati in ventilazione controllata.

### Modalità di ventilazione invasiva in pazienti con PNX

OUTCOME	ALIVE		Modalità (IMV)			Totale
			APRV/BIPAP	Pressure Control	PSV	
ALIVE	Conteggio		2	2	2	6
	% in OUTCOME		33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
	% in Mod. (IMV)		100,0%	18,2%	100,0%	40,0%
DEAD	Conteggio		0	9	0	9
	% in OUTCOME		0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	% in Mod. (IMV)		0,0%	81,8%	0,0%	60,0%
Totale	Conteggio		2	11	2	15
	% in OUTCOME		13,3%	73,3%	13,3%	100,0%
	% in Mod. (IMV)		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Il gruppo di pazienti trattati nello studio con modalità ventilatorie invasive (IMV) hanno ricevuto tutti un trattamento che ha rispettato i criteri della ventilazione protettiva ( $P_{plat} < 30 \text{ cm H}_2\text{O}$  e  $V_t = 6 \text{ ml/kg}$ ) e nonostante questo hanno sviluppato un barotrauma.

- **Analisi Pneumotoraci In Non Invasiva**

Si sono registrati un totale di 8 casi di pneumotorace in pazienti ventilati in CPAP/NIV.

In 7 casi (87%) il pneumotorace interessava il lato destro, e solo in 1 caso il lato sinistro.

### Lato di prevalenza PNX

			Lato		Totale
			dx	sx	
OUTCOME ALIVE	Conteggio		1	0	1
	% in OUTCOME		100,0%	0,0%	100,0%
	% in Lato		14,3%	0,0%	12,5%
DEAD	Conteggio		6	1	7
	% in OUTCOME		85,7%	14,3%	100,0%
	% in Lato		85,7%	100,0%	87,5%
Totale	Conteggio		7	1	8
	% in OUTCOME		87,5%	12,5%	100,0%
	% in Lato		100,0%	100,0%	100,0%

Il pneumotorace è stato sospettato/riscontrato incidentalmente in 3 casi, per peggioramento clinico in 4 casi, e all'esame obiettivo in 1 caso.

### Modalità di riscontro del PNX

			Modificazione clinica	Esame obiettivo	Incidentale	Totale
OUTCOME ALIVE	Conteggio		0	0	1	1
	% in OUTCOME		0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% in Mod.		0,0%	0,0%	33,3%	12,5%
DEAD	Conteggio		4	1	2	7
	% in OUTCOME		57,1%	14,3%	28,6%	100,0%
	% in Mod.		100,0%	100,0%	66,7%	87,5%
Totale	Conteggio		4	1	3	8
	% in OUTCOME		50,0%	12,5%	37,5%	100,0%
	% in Mod.		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La conferma diagnostica si è avuta per mezzo della TAC in 7 casi, e con la radiografia del torace in 1 caso

### Modalità di conferma del PNx

			Strumento diagnostico		Totale
			CT	X-rays	
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	1	0	1
		% in OUTCOME	100,0%	0,0%	100,0%
		% in Strumento diagnostico	14,3%	0,0%	12,5%
	DEAD	Conteggio	6	1	7
		% in OUTCOME	85,7%	14,3%	100,0%
		% in Strumento diagnostico	85,7%	100,0%	87,5%
Totale		Conteggio	7	1	8
		% in OUTCOME	87,5%	12,5%	100,0%
		% in Strumento diagnostico	100,0%	100,0%	100,0%

Il pneumotorace è stato gestito conservativamente in 6 casi (75%) e ha necessitato il posizionamento di un drenaggio toracico in 2 (25%) casi.

### Terapia del PNx

			Drenaggio/Conservativo		Totale
			Drenaggio T.	Conservativo	
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	0	1	1
		% in OUTCOME	0,0%	100,0%	100,0%
		% in Drenaggio/conservativo	0,0%	16,7%	12,5%
	DEAD	Conteggio	2	5	7
		% in OUTCOME	28,6%	71,4%	100,0%
		% in Drenaggio/conservativo	100,0%	83,3%	87,5%
Totale		Conteggio	2	6	8
		% in OUTCOME	25,0%	75,0%	100,0%
		% in Drenaggio/conservativo	100,0%	100,0%	100,0%

In 6 casi (75%) è stato necessario intubare il paziente.

## Necessità di Intubazione (IOT); Stop CPAP/NIV; Ventilazione spontanea

		Necessità di IOT		Totale	
		no	si		
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	0	1	1
		% in OUTCOME	0,0%	100,0%	100,0%
		% in need for intubation?	0,0%	16,7%	12,5%
	DEAD	Conteggio	2	5	7
		% in OUTCOME	28,6%	71,4%	100,0%
		% in need for intubation?	100,0%	83,3%	87,5%
Totale		Conteggio	2	6	8
		% in OUTCOME	25,0%	75,0%	100,0%
		% in need for intubation?	100,0%	100,0%	100,0%

		Stop CPAP/NIV?		Totale
		no		
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	1	1
		% in OUTCOME	100,0%	100,0%
		% in Stop CPAP/NIV?	12,5%	12,5%
	DEAD	Conteggio	7	7
		% in OUTCOME	100,0%	100,0%
		% in Stop CPAP/NIV?	87,5%	87,5%
Totale		Conteggio	8	8
		% in OUTCOME	100,0%	100,0%
		% in Stop CPAP/NIV?	100,0%	100,0%

		Ventilazione spontanea		Totale
		no		
OUTCOME	ALIVE	Conteggio	1	1
		% in OUTCOME	100,0%	100,0%
		% in Ventilazione spontanea	12,5%	12,5%
	DEAD	Conteggio	7	7
		% in OUTCOME	100,0%	100,0%
		% in Ventilazione spontanea	87,5%	87,5%
Totale		Conteggio	8	8
		% in OUTCOME	100,0%	100,0%
		% in Ventilazione spontanea	100,0%	100,0%

La gestione è stata risolutiva in 7 casi (87%).

## 6. DISCUSSIONE

In questo studio retrospettivo è stata riscontrata un alto tasso di incidenza (13%) di eventi barotraumatici nella popolazione affetta da SARS-CoV-2 e che ha avuto accesso all'UTI, in linea con quanto riscontrato in molti studi retrospettivi e case report pubblicati dall'inizio della pandemia.

Infatti, in uno studio monocentrico con gruppi caso-controllo. hanno confrontato l'incidenza di barotrauma nella popolazione affetta da SARS-CoV-2 e della popolazione con ARDS non-SARS-CoV-2, includendo un totale di 797 pazienti che hanno necessitato di IMV. L'incidenza di barotrauma osservata tra i pazienti positivi per SARS-CoV-2 è stata del 15% mentre nei pazienti non- SARS-CoV-2 di 0.5%.<sup>19</sup>

Quest'ultimo dato non trova riscontro in altri RCT (randomized controlled trials) nei quali l'incidenza di barotrauma nei pazienti non-SARS-CoV-2 è lievemente più alta (6%)<sup>20</sup>. Tuttavia, anche in una precedente metanalisi il tasso di pazienti SARS-CoV-2 con barotrauma è risultato pari al 16%, dato che di poco si discosta dall'incidenza rilevata nel nostro studio, sebbene il risultato ottenuto da Belletti et al. riguardi studi su pazienti sottoposti a IMV<sup>21</sup>, mentre l'incidenza rilevata da questo studio riguarda pazienti sottoposti sia a IMV sia a NIV.

Nel nostro studio retrospettivo è stata, inoltre, osservata una mortalità nei pazienti con barotrauma significativamente più alta rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato tale evento (63% vs 32%,  $p < 0,005$ ) e presente in modo statisticamente significativo principalmente nei pazienti che hanno sviluppato PNx (78%,  $p < 0,001$ ). Uno studio ha confermato un tasso di mortalità alto (60%) nei pazienti con barotrauma sebbene il tasso di PNx sia stato lievemente inferiore (10%) rispetto a quello di PNM (11%)<sup>21</sup>. Inoltre, anche in uno studio di coorte retrospettivo e multicentrico. ha riportato un tasso di mortalità pari a 88.3% nei pazienti con PNx.<sup>18</sup>

L'alta incidenza di PNx, PNM e SE riscontrata tra i pazienti positivi per SARS-CoV-2 rispetto ai pazienti con danno alveolare diffuso (DAD) per altra eziologia e il fatto che tali eventi si siano verificati in pazienti sottoposti a ventilazione protettiva suggeriscono che i meccanismi alla base siano diversi dal barotrauma classico. Quest'ultimo, infatti, è associato all' incremento della pressione transpolmonare, ovvero la differenza tra la pressione alveolare durante la pausa inspiratoria (Pplat) e la pressione pleurica, la quale diventando eccessiva può provocare la rottura delle pareti alveolari e la fuoriuscita dell'aria nei tessuti circostanti.

Anche nel nostro studio la Pplat presente al momento dell'evento tra i pazienti ventilati è stata inferiore a 30 cmH<sub>2</sub>O e i parametri ventilatori protettivi (Vt 6 ml/kg).

Al momento il meccanismo fisiopatologico alla base della maggiore predisposizione del parenchima polmonare infettato da SARS-CoV-2 allo sviluppo di eventi barotraumatici non è chiaro. Sono presenti, tuttavia, delle ipotesi tra cui al momento le più accreditate sono:

1. Lo stato infiammatorio, consolidativo e necrotico del parenchima polmonare determinano la fragilità della parete alveolare e, dunque, la formazione di cisti e cavità<sup>22</sup>;
2. La rottura degli alveoli dovuto al processo infiammatorio determina il passaggio di aria nei piani interstiziali lungo l'asse broncovascolare e comporta dissezione successiva dei tessuti sino all'ilo polmonare. Tale meccanismo viene chiamato "effetto Macklin" ed è responsabile principalmente di PMN e SE, piuttosto che del PN<sup>4</sup>.
3. Il processo di fibrosi che si sviluppa a seguito dello stato infiammatorio determina la riduzione della compliance polmonare e l'incremento dello stress e dello strain del parenchima<sup>23</sup>.

Tuttavia, nel nostro studio i casi di barotrauma si sono verificati anche in pazienti non ventilati meccanicamente, in particolare 9 pazienti durante CPAP/NIV e 2 in respiro spontaneo.

Ciò si è osservato anche nello studio di Martinelli et al. in cui il 32% dei casi con barotrauma era in respiro spontaneo al momento dell'evento, già presente in ingresso al PS e in fase di ricovero ospedaliero. Sono presenti anche numerosi case report che descrivono l'insorgenza di barotrauma in pazienti in respiro spontaneo<sup>24</sup>. In questi pazienti è probabile che il meccanismo fisiopatologico alla base dell'insorgenza del barotrauma sia il "patient self-inflicted lung injury" (P-SILI), ovvero lo sviluppo di sforzi inspiratori massimali che determinano l'infrazioni di alti Vt, l'eccessivo incremento della pressione transpolmonare e, conseguentemente, dello stress del tessuto polmonare che può comportare la rottura delle pareti alveolari con perdita di aria. Ciò si può verificare nel paziente con ARDS in respiro spontaneo o in CPAP/NIV che sviluppa intensa dispnea dovuta allo stato di ipossia<sup>25</sup>. Anche in uno studio monocentrico suggeriscono di attribuire lo sviluppo di P-SILI e dello stato infiammatorio e fibrotico del polmone all'insorgenza di barotrauma, dato che il tempo fra l'insorgenza dei sintomi e l'intubazione è risultato essere in modo significativo un fattore predittivo e indipendente di sviluppo di PN/PMN<sup>26</sup>.

Nel nostro studio, inoltre, il PN si è presentato prevalentemente a destra (78%) e solo in 3 pazienti a sx, mentre bilateralmente si è presentato in 2 pazienti. La preferenziale lateralità a destra del PN è riportata anche in altri studi. Per esempio, è stato evidenziato che tale aspetto si è presentato nel 56.9% dei casi<sup>16</sup>, mentre in un altro studio nel 50%<sup>27</sup>.

Nel nostro studio, il trattamento del PN è stato nel 48% dei casi conservativo e nel 52% invasivo e ha richiesto il posizionamento di un drenaggio toracico. L'approccio conservativo è risultato maggiormente risolutivo in modo statisticamente significativo rispetto al drenaggio toracico in termini di chiusura della fistola e di sopravvivenza. In altri studi, invece, l'approccio invasivo al PN è stato prevalente e nel 64% dei casi è stata effettuata l'inserzione del drenaggio toracico, come descritto nella metanalisi di Chong et al.<sup>28</sup>

Sono descritti anche casi in cui al persistere della fistola dopo posizionamento del drenaggio toracico è stato effettuato il trattamento chirurgico e, in particolare, bullectomia e pleurodesi, sebbene ciò non abbia trovato applicazione tra i pazienti del nostro studio<sup>18</sup>.

In generale, i pazienti del nostro studio sono stati trattati in modo invasivo soprattutto nel caso in cui l'evento barotraumatico determinasse instabilità del quadro clinico. Al contrario, nel momento in cui il trattamento è stato conservativo, la PEEP e il Vt è stato ridotto nei pazienti in IMV, mentre è stata ridotta la PEEP o è stata sospesa la CPAP/NIV nel caso di pazienti non ventilati meccanicamente.

Il nostro studio presenta dei limiti, dettati prevalentemente dai pochi dati che sono stati correlati tra la popolazione con barotrauma e la popolazione di controllo. Infatti, l'unico dato che è stato preso in considerazione è la mortalità, mentre anche dalla letteratura si sono osservati molte correlazioni tra la popolazione in studio e quella di controllo che potrebbe chiarire la migliore gestione dei pazienti affetti da SARS-CoV-2 affetti da barotrauma.

Inoltre, dal nostro studio emerge anche la necessità di approfondire se l'evento barotraumatico sia favorito solo dalla ventilazione meccanica o anche dalla ventilazione CPAP/NIV e, in quest'ultimo caso, se l'intubazione sia protettiva o meno per la gestione di PNX, PNM o SE.

Infine, sono necessari altri studi per individuare gli outcome relativi ai trattamenti intrapresi sia successivamente al posizionamento del drenaggio toracico sia, al contrario, a seguito delle variazioni delle impostazioni della IMV o della ventilazione non invasiva nel caso in cui i pazienti vengano trattati in modo conservativo.

## 7. CONCLUSIONI

Il barotrauma è un evento che nel nostro studio si è verificato nel 17% dei pazienti sottoposti a ventilazione invasiva o non invasiva; tale tasso è coerente con la letteratura recente ed è maggiore rispetto a quanto riportato come complicanza nelle ARDS non COVID antecedenti alla pandemia (5-10%).

Nella popolazione con complicanza barotraumatica la manifestazione più frequente è risultata essere il pneumotorace (11,5%) seguito dal pneumomediastino (6,5%).

Il pneumotorace si è maggiormente sviluppato a destra (67% dei casi), ed è globalmente associato a tassi di mortalità di circa il 86,7%. Possiamo affermare che la comparsa della complicanza barotraumatica sia un fattore aggravante la prognosi.

Non sono state trovate significative variazioni di mortalità nel gruppo di pazienti deceduti con complicanza barotraumatica tra coloro che hanno ricevuto ventilazione non invasiva (53,3%) rispetto alla ventilazione invasiva (46,7%).

Il 77,8% dei pazienti che sono sopravvissuti hanno presentato, a seguito del trattamento, (conservativo o chirurgico) la risoluzione del barotrauma.

Dei 14 pazienti trattati con modalità conservativa 12 (75%) hanno presentato risoluzione del barotrauma, mentre solo 4 (25%) dei pazienti trattati con introduzione di tubo di drenaggio toracico ha presentato la risoluzione del problema.

## 8. ICONOGRAFIA DEI PAZIENTI

1) Nella figura A vediamo un paziente che ha sviluppato un pneumotorace durante ventilazione in CPAP/NIV.

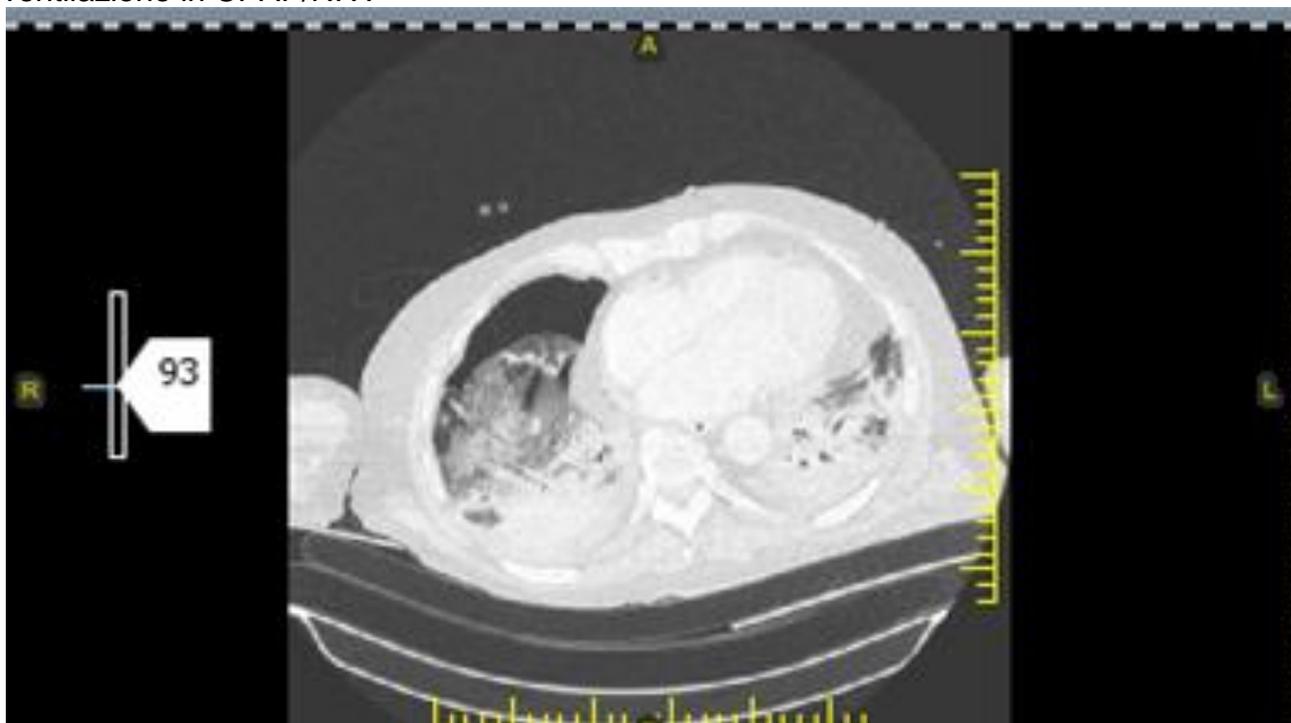


Fig. A

Nella figura B vediamo i risultati del trattamento conservativo sullo stesso paziente.

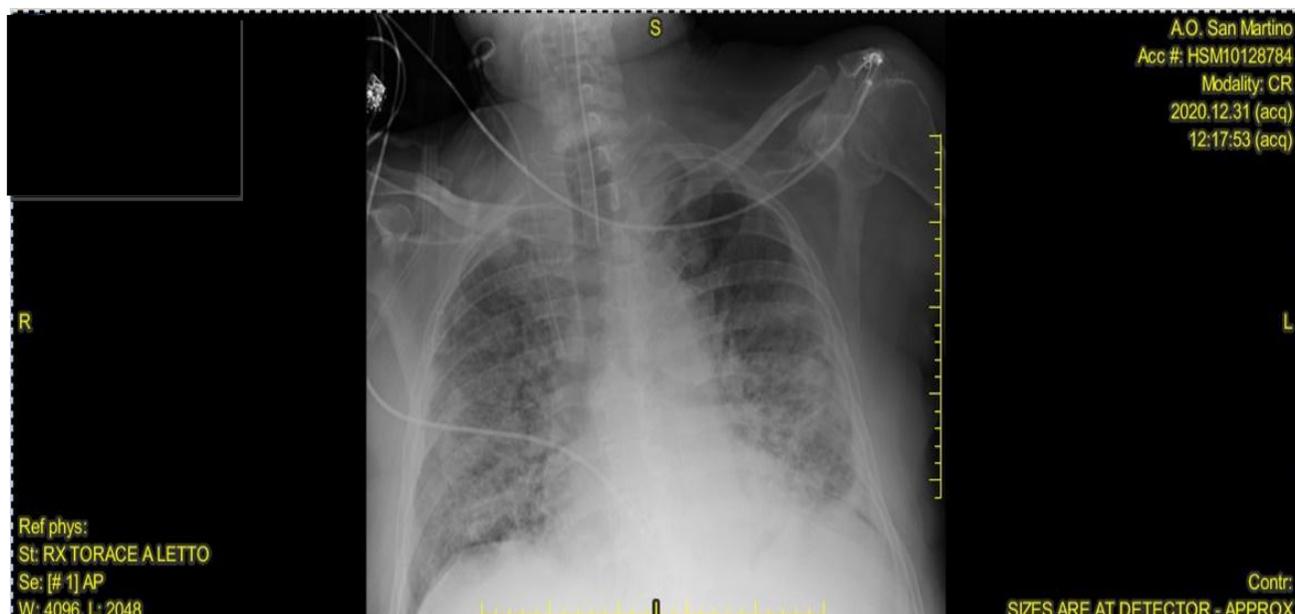


Fig B

2) Nella figura A<sub>2</sub> vediamo la radiografia di un Paziente con pnx sx apico-parieto-basale che è stato poi trattato con drenaggio toracico con esito positivo come si vede nella radiografia in figura B<sub>2</sub>.



Fig A<sub>2</sub>



Fig. B<sub>2</sub>

3) Nella figura A<sub>3</sub> si prende visione della TC di un paziente con pneumomediastino che è stato trattato conservativamente e che nella radiografia successiva appare riespanso (Fig.B<sub>3</sub>).

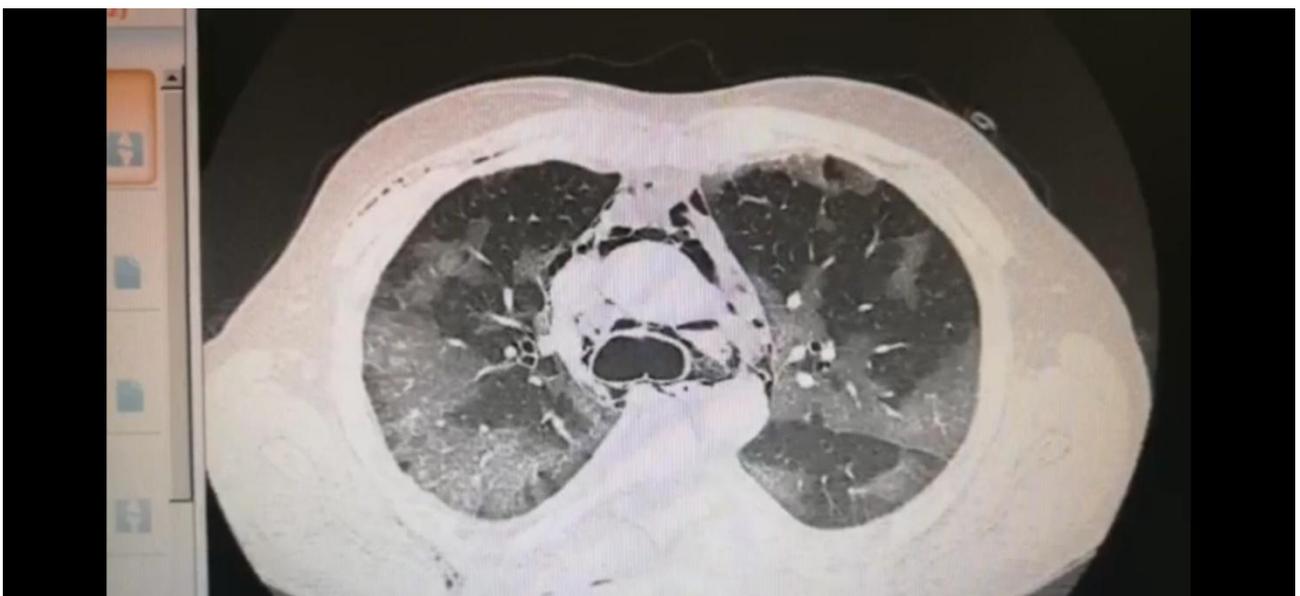


Fig. A<sub>3</sub>



Fig. B<sub>3</sub>

4) Paziente con massiccio barotrauma che mostra la presenza contemporanea di PNx (freccia arancione), PNM (freccia verde) ed SE (freccia azzurra) (Fig. C)

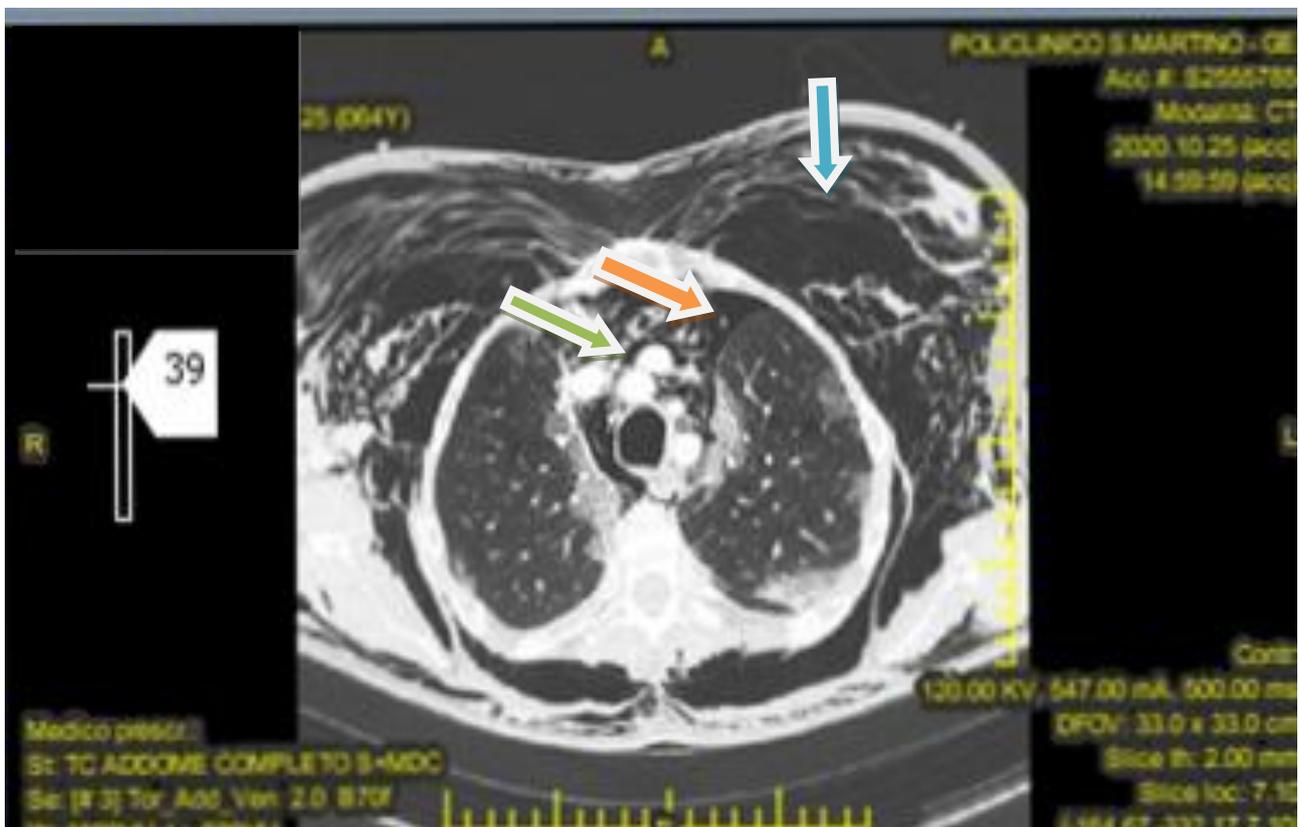


Fig. C

## 9. RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Reparto di Terapia Intensiva CoViD-19 dell'Ospedale Policlinico San Martino per la possibilità di partecipare a questo studio. Un grazie particolare al Prof. Nicolò Patroniti e alla Dott.ssa Arianna Iachi che mi hanno seguito durante tutto lo svolgimento della raccolta dei dati e durante la stesura di questa tesi. Un grazie alla Dott.ssa Chiara Riforgiato con cui ho condiviso il percorso di realizzazione di questo lavoro

Ringrazio la mia famiglia, mia madre e mio padre, per lo sprone che mi hanno dato a perseguire i miei obiettivi e che mi hanno aiutato, con la loro esperienza, a capire il lavoro che avrei svolto e lo spirito con cui lo dovrò portare avanti, aiutandomi a vincere le difficoltà che mi sono ritrovato ad affrontare.

Grazie a Giulio, che definire amico non è sufficiente, per le risate, per i pomeriggi passati insieme a studiare di fronte all'immane tazza di caffè, per le chiamate infinite la sera prima degli esami, per le serate passate in allegria, avrei bisogno di più spazio per dire tutto quanto Giulio, ma purtroppo ho solo queste poche righe.

Grazie Luca, senza l'allegria che ha contraddistinto le serate passate insieme questo viaggio non sarebbe stato lo stesso.

Grazie a Luigi e a Elisa, per i numerosi consigli, per avermi supportato in tutti questi anni fino alla fine di questo percorso dentro e fuori l'Università.

Grazie ad Alessio e a Clelia, con cui ho condiviso le gli ultimi intensi passi di avvicinamento alla fine di questo percorso.

Grazie a Eleonora, con cui ho condiviso un lungo viaggio dalle elementari fino ad ora.

E infine un grazie immenso a tutte quelle persone che non fanno parte del mondo universitario, ma che mi hanno aiutato a crescere e ad affrontare nel loro piccolo questo viaggio. Grazie Daniele, grazie Roberto, un amico e un esempio che in qualche modo è stato come un fratello maggiore.

Grazie a tutti voi, per avermi aiutato a raggiungere questo traguardo da cui partirà una nuova avventura che non vedo l'ora di cominciare.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. R.W.Light. Malattie della Pleura. in *Harrison Principi di Medicina Interna* (ed. CEA) 2225.
2. M.Freysz, F. L. Traumi toracici chiusi. in *Encycl Méd Chir, Urgenze* (ed. Elsevier) 24-103-B-10 (1998).
3. F.Sgambato, S.Prozzo, P.Papa, C. C. Lo pneumomediastino o enfisema mediastinico. *Europ.Respir.News* **9**, 5–23 (2001).
4. Murayama, S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World J. Radiol.* **6**, 850 (2014).
5. Ferguson, N. D. *et al.* The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* **38**, 1573–1582 (2012).
6. Michael A. Matthay, Lorraine B. Ware, and G. A. Z. The acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.* **77**, 4725–4727 (2020).
7. Luciano Gattinoni, M.D., F.R.C.P., Pietro Caironi, M.D., Massimo Cressoni, M.D., Davide Chiumello, M. D., V. Marco Ranieri, M.D., Michael Quintel, M.D., Ph.D., Sebastiano Russo, M.D., Nicolò Patroniti, M. D. & Rodrigo Cornejo, M.D., and Guillermo Bugedo, M. D. Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1775–1786 (2006).
8. Russell, J. & Slutsky, A. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**, 2118–2124 (1999).
9. Pollard, C. A., Morran, M. P. & Nestor-Kalinoski, A. L. The covid-19 pandemic: A global health crisis. *Physiol. Genomics* **52**, 549–557 (2020).
10. Giacinto, I. Di, Grasselli, G., Maugeri, S. M. M. J., Pasero, D. & Viaggi, B. Percorso assistenziale per il paziente affetto da COVID-19 Raccomandazioni per la gestione del paziente critico COVID-19. *Siaarti* (2020).
11. Gibson, P. G., Qin, L. & Pua, S. H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med. J. Aust.* **213**, 54-56.e1 (2020).
12. McGuinness, G. *et al.* High Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 Infection on Invasive Mechanical Ventilation SARS-Severe Acute Respiratory Syndrome MERS-Middle East Respiratory Syndrome EMR-Electronic Medical

Record PEEP-Positive end-expiratory pressure ARDS-Acute.

13. Kahn, M. R., Watson, R. L., Thetford, J. T., Wong, J. I. & Kamangar, N. High Incidence of Barotrauma in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *J. Intensive Care Med.* **36**, 646–654 (2021).
14. Lemmers, D. H. L. *et al.* Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty? *ERJ Open Res.* **6**, 00385–02020 (2020).
15. Xu, Z. *et al.* 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. *Lancet Respir Med.* **8**, 420–22 (2020).
16. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . (2020).
17. Udi, J. *et al.* Incidence of Barotrauma in Patients With COVID-19 Pneumonia During Prolonged Invasive Mechanical Ventilation – A Case-Control Study. *J. Intensive Care Med.* **36**, 477–483 (2021).
18. Martinelli, A. W. *et al.* COVID-19 and pneumothorax: A multicentre retrospective case series. *Eur. Respir. J.* **56**, (2020).
19. McGuinness, G. *et al.* Increased incidence of barotrauma in patients with COVID-19 on invasive mechanical ventilation. *Radiology* **297**, E252–E262 (2020).
20. Villar, JesúsAguilar, G. *et al.* Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **8**, 267–276 (2020).
21. Belletti, A. *et al.* Barotrauma in Coronavirus Disease 2019 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation. *Crit. Care Med.* **Publish Ah**, (2021).
22. Sun, R., Liu, H. & Wang, X. Mediastinal emphysema, giant bulla, and pneumothorax developed during the course of COVID-19 Pneumonia. *Korean J. Radiol.* **21**, 541–544 (2020).
23. Protti, A. *et al.* Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any safe threshold? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 1354–1362 (2011).
24. Janssen, M. L., van Manen, M. J. G., Cretier, S. E. & Braunstahl, G. J. Pneumothorax in patients with prior or current COVID-19 pneumonia. *Respir. Med. Case Reports* **31**, 101187 (2020).

25. Grieco, D. L., Menga, L. S., Eleuteri, D. & Antonelli, M. Patient self-inflicted lung injury: Implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anesthesiol.* **85**, 1014–1023 (2019).
26. Belletti, A. *et al.* Predictors of Pneumothorax/Pneumomediastinum in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* (2021) doi:10.1053/j.jvca.2021.02.008.
27. Chopra, A. *et al.* Pneumothorax in critically ill patients with COVID-19 infection: Incidence, clinical characteristics and outcomes in a case control multicenter study. *Respir. Med.* **184**, (2021).
28. Chong, W. H., Saha, B. K., Hu, K. & Chopra, A. The incidence , clinical characteristics , and outcomes of pneumothorax in hospitalized COVID-19 patients : A systematic review. (2020).

## SOMMARIO

1. QUADRI CLINICI ASSOCIATI A BAROTRAUMA .....	2
1.1. Pneumotorace .....	2
1.2. Pneumomediastino .....	3
1.3. Enfisema sottocutaneo .....	6
2. ARDS .....	8
2.1. Criteri di Berlino .....	8
2.2. Fisiopatologia .....	9
2.3. Imaging dell'ARDS .....	10
2.4. Terapia dell'ARDS .....	11
3. IL CoViD-19 .....	15
3.1. Fisiopatologia del COVID-19 <sup>9</sup> .....	16
3.2. Sintomatologia del CoViD-19.....	17
3.3. Imaging dell'ARDS da CoViD-19 .....	21
3.4. Quadri barotraumatici e CoViD-19.....	22
3.4.1. Pneumotorace.....	23
3.4.2. Pneumomediastino ed Enfisema sottocutaneo .....	26
4. MATERIALI E METODI.....	30
4.1. Popolazione.....	30
4.2. Caratteristiche demografiche, anamnestiche e cliniche della popolazione affetta da barotrauma .....	30
4.3. Dati di laboratorio .....	31
4.4. Modalità di ventilazione .....	31
4.6. Outcome.....	32
5. RISULTATI.....	33
5.1. Rapporto tra popolazione dello studio e gruppo barotraumatico .....	33
5.2. Studio della popolazione barotraumatica.....	36
6. DISCUSSIONE .....	49
7. CONCLUSIONI .....	52
8. ICONOGRAFIA DEI PAZIENTI.....	53
9. RINGRAZIAMENTI .....	56
10. BIBLIOGRAFIA.....	57