

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



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

**IL BAROTRAUMA NEL PAZIENTE CON  
POLMONITE COVID SEVERA**

RELATORE

Lorenzo Ball

CANDIDATO

Davide Ghisio

4192244

Anno accademico 2021/2022



## SOMMARIO

1. COVID .....	5
1.1 Fisiopatologia.....	6
1.2 Quadri clinici .....	8
1.3 Esami diagnostici <sup>1</sup> .....	14
1.4 Terapia <sup>1</sup> .....	16
2. BAROTRAUMA.....	20
2.1 Pneumotorace.....	20
2.2 Pneumomediastino.....	20
2.3 Enfisema sottocutaneo .....	21
3. ARDS.....	22
3.1 Fisiopatologia.....	23
3.2 Ventilazione meccanica nei pazienti con ARDS .....	25
3.3 Il Barotrauma nel paziente Covid .....	27
4. TRATTAMENTO VENTILATORIO NON INVASIVO.....	29
4.1 NIV <sup>22</sup> .....	29
4.2 CPAP .....	29
5. P-SILI <sup>22</sup> .....	31
5.1 Fisiopatologia.....	31
5.2 Prevenzione P-SILI.....	33
6. MATERIALI E METODI .....	35
6.1 Popolazione.....	35
6.2 Caratteristiche cliniche .....	36
6.3 Dati di laboratorio .....	36
6.4 Trattamento ventilatorio .....	36
6.5 Outcome.....	38
7. RISULTATI.....	39
8. DISCUSSIONE .....	57
9. CONCLUSIONI .....	61
10. BIBLIOGRAFIA .....	62



# 1. COVID

COVID19 questo acronimo in realtà significa per esteso “COronaVirus Disease-2019”.

Si tratta di un virus appartenente all'ampio insieme dei Coronavirus.

In particolare, esso appartiene al genere Coronavirus, della famiglia Coronaviridae.

È composto da un acido nucleico RNA a singola elica positiva simmetria elicoidale, di dimensioni medie (80-230 nm), e un involucro lipidico che assomiglia ad una “corona solare”, dovute alle estroflessioni dell'involucro glicoproteico (proteina S). Sono presenti anche un antigene emoagglutinante e fissante il complemento, una glicoproteina di membrana (M) e una proteina nucleocapsidica (N).

Il primo caso di infezione da Coronavirus è stato documentato negli anni '60 e successivamente sono stati identificati altri 7 ceppi appartenenti a questo gruppo virale che sono in grado di infettare l'uomo. Tra questi 4 hanno tropismo per le alte vie aeree e danno una sintomatologia di moderata severità, mentre i restanti 3 hanno tropismo per le basse vie respiratorie dando una sintomatologia più severa e sono<sup>1</sup>:

- SARS-CoV: scoperto in Cina nel 2002 e responsabile tra il 1 novembre 2002 e il 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.

## 1.1 Fisiopatologia

“Strutturalmente e filogeneticamente, SARS-CoV-2 è simile a SARS-CoV e MERS-CoV ed è composto da quattro proteine strutturali principali: spike (S), glicoproteina dell'involucro (E), nucleocapside (N), proteina di membrana (M), insieme a 16 proteine non strutturali e 5-8 proteine accessorie. La glicoproteina (S) si trova sulla superficie esterna del virione e subisce la scissione in una subunità S1 amminica (N)-terminale, che facilita l'incorporazione del virus nella cellula ospite e in un carbossile la subunità (C)-terminale S2 contenente un peptide di fusione, un dominio transmembrana e un dominio citoplasmatico, responsabile della fusione della membrana delle cellule virus. La subunità S1 è ulteriormente suddivisa in un dominio di legame del recettore (RBD) e un dominio N-terminale (NTD), che facilita l'ingresso del virus nella cellula ospite. L'RBD è un dominio peptidico fondamentale nella patogenesi dell'infezione in quanto rappresenta un sito di legame per i recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) umano.”<sup>1</sup>

SARS-CoV-2 ottiene l'ingresso nelle cellule dei soggetti infettati legando la spike SARS-CoV-2 o la proteina S (S1) ai recettori ACE2 notevolmente presenti sull'epitelio respiratorio dalle cellule epiteliali alveolari di tipo II. Anche altri organi come l'esofago superiore, gli enterociti dell'ileo, le cellule del miocardio, le cellule tubulari prossimali del rene e le cellule uroteliali della vescica esprimono questi recettori. Successivamente avviene un'interazione tra la proteina spike S2 e la serina proteasi 2 transmembrana del soggetto che facilita l'ingresso cellulare e la successiva endocitosi che permette la replicazione virale con l'assemblaggio di virioni.<sup>1</sup>

Il quadro clinico della malattia è correlata a diverse caratteristiche di rischio come: l'età avanzata, l'essere di sesso maschile, il fumo, varie comorbidità cliniche come l'obesità o l'immunodeficienza<sup>2</sup> e biomarcatori clinici come autoanticorpi contro gli interferoni di tipo I, citochine e marcatori di infiammazione<sup>3</sup>.

Fin dagli esordi della pandemia questi fattori clinici non spiegavano completamente la variabilità della gravità della malattia COVID-19. Sono stati osservati infatti casi gravi tra individui giovani senza apparenti comorbidità o fattori di rischio che, talvolta, facevano parte dello stesso gruppo familiare suggerendo quindi un possibile ruolo della genetica come fattore di rischio.

Sono stati riscontrati 3 principali fattori genetici che potrebbero predisporre allo sviluppo di un'infezione grave<sup>4</sup>:

1. Nel gruppo di suscettibilità dei loci il gene ABO ha un ruolo principale. Fisiologicamente determina il gruppo sanguigno di un individuo con la produzione di antigeni A e B nelle cellule umane. I dati suggeriscono che gli individui con gruppo sanguigno O, che non hanno quindi né gli antigeni A né B, sono protetti contro l'infezione virale (odds ratio (OR)  $\approx 0,90$ ). Il meccanismo esatto non è chiaro, alcuni ipotizzano che la protezione sia esercitata dagli anticorpi IgG anti-A e non dal gruppo sanguigno stesso<sup>5</sup>. Altri hanno dimostrato che la variante ABO esprime livelli di proteina CD209 maggiori, ed è stata vista un'interazione diretta con la proteina spike di SARS-CoV-2<sup>6</sup>.
2. Degno di nota è il locus per il recettore ACE2, poiché il gene codifica per una proteina chiave coinvolta nella via di ingresso virale. (rs190509934) 60 bp a monte del gene ACE2 è una variante protettiva presente principalmente nelle popolazioni asiatiche del sud.
3. Il locus 3p21.31 che è indipendente dal più grande segnale di grave malattia da COVID-19, nonostante si trovi nella stessa regione. È stata dimostrata l'esistenza di diversi segnali indipendenti ( $r^2 \approx 0$ ) che influiscono sulla suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 e si trovano all'interno del corpo

genico di SLC6A20, che codifica per una proteina trasportatrice di amminoacidi che interagisce con il recettore SARS-CoV-2 ACE2<sup>7</sup>.

## 1.2 Quadri clinici

Nella maggior parte dei casi i pazienti affetti dall'infezione sono asintomatici o mostrano una sintomatologia lieve. Principalmente è caratterizzata da febbre, tosse e mancanza di respiro e meno comunemente con mal di gola, anosmia, disgeusia, anoressia, nausea, malessere, mialgie e diarrea.

Il target principale del virus è il sistema respiratorio e vascolare. La replicazione virale causa un danno tissutale diretto seguito dalla risposta immunitaria. Proprio la risposta immunitaria causa il quadro di polmonite interstiziale insieme all'aumento della permeabilità vascolare, che determina lo sviluppo di edema polmonare.

Oltre al sistema respiratorio il SARS-CoV-2 può interessare altri importanti sistemi di organi come il tratto gastrointestinale (GI), epatobiliare, cardiovascolare, renale e il sistema nervoso centrale. La disfunzione d'organo a seguito dell'infezione può essere causata da uno o più meccanismi: tossicità virale diretta, danno ischemico causato da vasculite, trombosi o trombo-infiammazione, disregolazione immunitaria e renina -disregolazione del sistema angiotensina-aldosterone (RAAS)

In un 14% dei casi però i pazienti sviluppano un quadro clinico severo con polmonite interstiziale bilaterale, un 4,7% necessita di ospedalizzazione e ricovero in unità di Terapia Intensiva ed il 2,3% va incontro ad exitus per Multi Organ Failure (MOF) <sup>8</sup> .

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>9</sup>

<p>I STADIO: Malattia Lieve - Mild COVID-19</p>	<p>Pazienti sintomatici che rispettano i criteri di definizione per COVID-19 SENZA evidenza di polmonite virale o ipossia.</p> <p>I sintomi possibili sono:</p> <p>febbre (83-99%), tosse (59-82%), fatica (44-70%), anoressia (40-84%), respiro corto (31-40%), mialgie (11-35%).</p> <p>Altri sintomi aspecifici: mal di gola, congestione nasale, cefalea, diarrea, nausea e vomito. Riportati anche anosmia e ageusia antecedenti l'onset dei sintomi.</p> <p>Gli anziani e gli immunocompromessi possono presentare sintomi atipici: fatica, riduzione della vigilanza, riduzione della mobilita, 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>II STADIO: Polmonite Lieve - Mild COVID-19</p>	<p>Adulto: Adolescente o adulto: paziente con polmonite NON grave, compresa nessuna necessita 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>III STADIO: Polmonite Grave -</p>	<p>Adolescente o adulto: segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea)</p>

<p>Severe COVID- 19</p>	<p>ed ALMENO 1 dei seguenti:</p> <p>frequenza respiratoria &gt;30 atti/min, grave difficoltà respiratoria o SpO<sub>2</sub>&lt;90% in aria ambiente.</p> <p>Bambino: segni clinici di polmonite (tosse o difficoltà respiratoria) ed ALMENO 1 dei seguenti:</p> <p>cianosi centrale o SpO<sub>2</sub>&lt;90%; 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, ≥60; 2-11 mesi, ≥50; 1-5 anni, ≥40).</p> <p>La diagnosi e clinica; l'imaging del torace può assistere nella diagnosi ed escludere complicanze.</p>
<p>IV STADIO: Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS) - Critical COVID- 19</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS grave (ventilati invasivamente): OI≥16 o OSI≥12.3 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>Ossigenazione (adulti):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS lieve: 200 mmHg &lt; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg (con PEEP o CPAP ≥5 cmH<sub>2</sub>O)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS moderata: <math>100 \text{ mmHg} &lt; \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}</math> (con <math>\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}</math>)</li> <li>• ARDS grave: <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}</math> (con <math>\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}</math>)</li> </ul> <p>Ossigenazione (bambini):</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>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}</math></li> <li>o <math>\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264</math></li> <li>• ARDS lieve (ventilati invasivamente): <math>4 \leq \text{OI} &lt; 8</math> o <math>5 \leq \text{OSI} &lt; 7.5</math></li> <li>• ARDS moderata (ventilati invasivamente): <math>8 \leq \text{OI} &lt; 16</math> o <math>7.5 \leq \text{OSI} &lt; 12.3</math></li> </ul>
<p>V STADIO: SEPSI - Critical COVID-19</p>	<p>Adulti: disfunzione d'organo potenzialmente letale causata da una risposta disregolata dell'ospite a infezione sospetta o accertata, con <math>\text{delta SOFA} &gt; 2^*</math>. I segni di disfunzione d'organo includono: stato 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>Bambini: 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>VI STADIO: SHOCK SETTICO - Critical COVID-19</p>	<p>Adulti: ipotensione non responsiva ad espansione volemica, che richiede vasopressori per mantenere <math>\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}</math> e livello sierico di lattati <math>&gt; 2 \text{ mmol/l}</math>.</p> <p>Bambini: qualsiasi ipotensione (<math>\text{SBP} &lt; 5^\circ</math> percentile o <math>&gt; 2 \text{ DS}</math> al di sotto del normale per età) o 2-3 dei seguenti:</p>

	Stato mentale alterato; bradicardia o tachicardia (FC <90 bpm o >160 bpm nei neonati e FC <70 bpm o >150 bpm nei bambini); refilling capillare prolungato (>2 sec) o pulsazione debole; tachipnea; mazzatura o rash petecchiale o purpurico; aumento dei lattati; oliguria; ipertermia o ipotermia.
--	---

Altre complicanze COVID-19 correlate sono state descritte con caratteristiche di emergenza clinica: tromboembolia polmonare acuta, stroke, sindromi coronariche acute.

Se l'altitudine è superiore a 1000 m, il fattore di correzione dovrebbe essere calcolato come segue:  $PaO_2/FiO_2 \times Pressione\ barometrica/760$ .

Il punteggio SOFA varia da 0 a 24 e comprende punti relativi a 6 sistemi di organi: respiratorio (ipossiemia definita da basso rapporto  $PaO_2/FiO_2$ ), 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  $\geq 2$  punti conseguente all'infezione. Si assume un punteggio pari a 0 se il dato non è disponibile.

### 1.3 Esami diagnostici<sup>1</sup>

Test molecolare:

- La modalità diagnostica standard del test consiste nel testare un tampone nasofaringeo per l'acido nucleico SARS-CoV-2 utilizzando un test PCR in tempo reale.

- I test dell'antigene SARS-CoV-2 hanno una sensibilità minore ma la loro diffusione è dovuta ad un risultato più rapido rispetto ai test PCR molecolari.

Modalità di imaging:

Essendo l'apparato respiratorio il principale bersaglio e lo sviluppo di polmonite è stata riscontrata nella maggioranza della popolazione che ha bisogno di assistenza, l'imaging radiologico ha un ruolo fondamentale nel processo diagnostico, nella gestione e nel follow-up. Gli studi principalmente effettuati sono la radiografia del torace, l'ecografia polmonare o tomografia computerizzata (TC) del torace.

- RX: L'esame radiografico standard (raggi X) del torace ha una bassa sensibilità negli stadi precoci, solitamente risulta del tutto normale nelle fasi iniziali della malattia. Nelle fasi più avanzate dell'infezione invece mostra comunemente opacità alveolari multifocali bilaterali, che tendono a confluire fino alla completa opacità del polmone.
- TC: I reperti TC più comuni in COVID-19 sono aree bilaterali multifocali a "vetro smerigliato o smerigliato" (GG) associate ad aree di consolidamento con distribuzione irregolare, principalmente periferica/subpleurica, con un coinvolgimento maggiore dei lobi inferiori delle regioni posteriori.
- ECO: L'esame ecografico del polmone viene principalmente usato durante il decorso della patologia per valutare l'evoluzione della polmonite (pattern interstiziale focale fino ad un "polmone bianco" con evidenza di consolidamenti subpleurici) o l'insorgenza di eventuali complicanze (versamento pleurico, pneumotorace). Considerando la sua natura non invasiva aiuta anche a determinare l'impostazione della ventilazione meccanica e il posizionamento prono. Le principali caratteristiche ecografiche sono:

- Linee pleuriche: appaiono spesso ispessite, irregolari e discontinue fino a sembrare quasi irregolare; le lesioni subpleuriche possono essere viste come piccoli consolidamenti irregolari o noduli.
- Linee B: sono spesso immobili, coalescenti e a cascata e possono fluire fino al quadrato del "polmone bianco".
- Ispessimenti: sono più evidenti nei campi posteriori e bilaterali, specialmente nei campi inferiori; il broncogramma dinamico dell'aria all'interno del consolidamento è una manifestazione dell'evoluzione della malattia.
- Versamento pleurico perilesionale.

## **1.4 Terapia<sup>1</sup>**

Attualmente sono disponibili diverse terapie che includono farmaci antivirali (es. molnupiravir, paxlovid, remdesivir), anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 (es. bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab), farmaci antinfiammatori (es. desametasone), agenti immunomodulatori (ad es. baricitinib, tocilizumab).

Il decorso clinico della malattia può essere distinto in 2 fasi: una iniziale dove prevale la replicazione che può avvenire prima o subito dopo l'insorgenza dei sintomi, seguita da una fase guidata da uno stato iper infiammatorio indotto dal rilascio di citochine e dall'attivazione del sistema della coagulazione che provoca uno stato protrombotico. I farmaci antivirali e i trattamenti a base di anticorpi sono utilizzati soprattutto nella prima fase mentre i farmaci antinfiammatori ed immunomodulanti sono importanti per limitare la risposta immunitaria.

Di seguito sono riportate le opzioni terapeutiche proposte, autorizzate o approvate per l'uso clinico nella gestione del COVID-19.

Terapie antivirali:

- Molnupiravir è un agente antivirale orale ad ampio spettro ad azione diretta che agisce sull'enzima RdRp è stato inizialmente sviluppato come possibile trattamento antivirale per l'influenza, alfavirus inclusi virus encefalitici equini orientali, occidentali e venezuelani.
- Paxlovid (ritonavir in combinazione con nirmatrelvir) è una pillola orale combinata di due agenti antivirali. Il 22 dicembre 2021, la FDA ha emesso un EUA che autorizza l'uso di Paxlovid per i pazienti con COVID-19 da lieve a moderato.
- Remdesivir è un agente antivirale ad ampio spettro che in precedenza ha dimostrato attività antivirale contro SARS-CoV-2 in vitro. Uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo recentemente pubblicato ha riportato un rischio inferiore dell'87% di ospedalizzazione o morte rispetto al placebo quando i pazienti a rischio non ospedalizzati con COVID-19 sono stati trattati con un ciclo di 3 giorni di remdesivir.<sup>10</sup>

Anticorpi contro SARS-CoV-2

- Gli individui che superano la malattia da COVID-19 sviluppano anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 anche se la durata di questa immunità non è ancora chiara. La terapia con plasma convalescente è stata valutata durante le epidemie di SARS, MERS ed Ebola; tuttavia, mancava di studi di controllo randomizzati a sostegno della sua effettiva efficacia. La FDA ha approvato la terapia al plasma convalescente nell'ambito di un EUA per i pazienti con COVID-19 grave e pericoloso per la vita. Sebbene sembri promettente, i dati di più studi hanno portato a risultati contrastanti.

- REGN-COV2 (Casirivimab e Imdevimab): è un cocktail di anticorpi contenente due anticorpi IgG1 non concorrenti (casirivimab e imdevimab) che prendono di mira l'RBD sulla proteina spike SARS-CoV-2 che ha dimostrato di ridurre la carica virale in vivo.
- Bamlanivimab ed Etesivimab sono potenti anticorpi monoclonali neutralizzanti anti-spike. Bamlanivimab è un anticorpo monoclonale neutralizzante derivato dal plasma convalescente ottenuto da un paziente con COVID-19.

#### Agenti immunomodulatori

- Corticosteroidi: i quadri gravi di COVID-19 si associano ad un aumento dei marcatori infiammatori e ad una risposta disregolata del sistema immunitario che provoca danno polmonare. Lo studio Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy (RECOVERY), ha mostrato che l'uso del desametasone comportata una mortalità inferiore a 28 giorni nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva o supporto di ossigeno, ma non in pazienti che non stavano ricevendo alcun supporto respiratorio<sup>11</sup>. Sulla base dei risultati di questo studio fondamentale, il desametasone è attualmente considerato lo standard di cura da solo o in combinazione con remdesivir in base alla gravità della malattia nei pazienti ospedalizzati che richiedono ossigeno supplementare o ventilazione meccanica non invasiva o invasiva.
- Tocilizumab è un anticorpo monoclonale del recettore alfa anti-interleuchina-6 che è stato indicato per varie malattie reumatologiche. I dati relativi all'uso di questo agente sono contrastanti.
- Inibitori Janus Kinase
- Baricitinib è un inibitore orale selettivo della Janus chinasi (JAK) 1 e JAK 2 utilizzato nell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave. Baricitinib, in vitro, ha mostrato un effetto inibitorio sull'endocitosi del virus e sulla via di

segnalazione intracellulare delle citochine che causano la malattia grave. Il duplice effetto inibitorio lo rende un promettente farmaco terapeutico contro tutte le fasi del COVID-19.

## **2. BAROTRAUMA**

### **2.1 Pneumotorace**

Lo pneumotorace consiste nella presenza di aria nello spazio pleurico, spazio virtuale tra i foglietti pleurici parietale e viscerale. Può essere spontaneo se si verifica senza un trauma toracico e viene definito primitivo quando si verifica in un individuo senza patologie polmonari, mentre è detto secondario se invece è presente una malattia polmonare sottostante.

Durante la ventilazione meccanica o le manovre di rianimazione può essere riscontrata una complicanza molto pericolosa, lo pneumotorace iperteso, che si caratterizza per la presenza di una pressione pleurica positiva durante tutto il ciclo respiratorio. Questa pressione mette a repentaglio la vita del paziente sotto il punto di vista respiratorio essendo compromesse sia la ventilazione che l'espansione polmonare, e per quanto riguarda l'apparato cardio-circolatorio la pressione positiva si trasmette al mediastino riducendo il ritorno venoso al cuore e diminuendo la portata cardiaca.<sup>12</sup>

### **2.2 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 spesso 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>13</sup>

### **2.3 Enfisema sottocutaneo**

Presenza o raccolta anomala di aria o di un gas nei tessuti sottocutanei, generalmente coinvolge il torace, il collo o il volto; tuttavia può interessare qualsiasi parte del corpo.

### 3. ARDS

La Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS) è una forma di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica che fa seguito a una lesione endoteliale della parete capillare che causa una fuoriuscita di liquido che si accumula ed innesca una cascata citochinica, provocando un danno alla membrana alveolo-capillare ed il collasso degli alveoli stessi. Si instaurano meccanismi alterati di scambio tra l'alveolo e il capillare polmonare che causano alterazione nell'ossigeno e nell'anidride carbonica. La Sindrome da Distress Respiratorio Acuto si manifesta in genere come conseguenza di numerose patologie, tra queste il COVID-19 è stato frequentemente riscontrato come causa nei pazienti con quadri severi, che necessitavano terapia ventilatoria.

#### Criteri di Berlino

L'insorgenza dell'insufficienza respiratoria da ARDS deve essere, secondo i criteri di Berlino<sup>14</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, Sepsi 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

L'insufficienza cardiaca non è un criterio di esclusione per l'ARDS, a differenza del passato che era considerato un criterio di esclusione per la diagnosi. 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 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	

### 3.1 Fisiopatologia

Nell'ARDS ed anche nell'ALI (Acute Lung Injury) l'infiammazione si caratterizza principalmente da un aumento della permeabilità. Questo causa un accumulo di fluido extravascolare all'interno dello spazio alveolare che può essere composto dalle sole proteine o anche leucociti ed eritrociti<sup>15</sup>

Andando ad analizzare l'ARDS riscontriamo tre fasi ricorrenti:

1. La fase essudativa

Il danno infiammatorio della fase acuta causato da citochine e mediatori lipidici si concentra sulla barriera alveolare andando ad alterarne le funzioni. Attraverso i pneumociti di tipo I e le cellule endoteliali danneggiate, il liquido edematoso ricco sia di proteine che di leucociti si accumula nell'interstizio e negli spazi alveolari prevalentemente nelle aree declivi determinando una riduzione della ventilazione ed atelettasia.

La comparsa della dispnea consegue all'aumento del lavoro respiratorio che cerca di compensare l'ipossiemia dovuta al collasso di estese porzioni di polmone.

2. Danno vascolare

La circolazione polmonare viene anch'essa alterata dal quadro infiammatorio a livello microvascolare con la formazione di microtrombi e la proliferazione di fibrocellule che occludono il lume.

Riducendo il flusso arterioso nelle aree ventilate del polmone aumenta lo spazio morto ed il fenomeno di shunt intrapolmonare, andando a peggiorare la dispnea con un aggravarsi dell'ipossia e l'instaurarsi dell'ipercapnia.

3. Fase fibrotica

L'edema alveolare e l'essudato della fase acuta causano una diffusa fibrosi sia duttale sia interstiziale che porta ad un sovvertimento a livello dell'architettura acinare e del microcircolo polmonare con l'instaurazione dell'ipertensione polmonare dovuta alla proliferazione dell'intima che riduce il lume vasale.

Non tutti i pazienti affetti da ARDS attraversano questa fase, molti hanno un recupero parziale o completo in 3-4 settimane. Ma coloro che invece la attraversano hanno un aumento del rischio di sviluppare comorbidità come, ad esempio, lo sviluppo di pneumotorace o un aumento dello spazio morto ed ovviamente si associa ad un alto tasso di mortalità.

### **3.2 Ventilazione meccanica nei pazienti con ARDS**

La ventilazione meccanica invasiva comporta l'intubazione endotracheale ed è utilizzata come principale trattamento in corso di ARDS. Parallelamente continua il trattamento per le cause sottostanti che hanno portato lo sviluppo del quadro polmonare.

I ventilatori meccanici sono:

- A volume ciclato (erogazione di un volume costante ad ogni respiro, le pressioni possono variare)
- A pressione ciclata (erogazione di pressione costante durante ogni respiro, il volume erogato può variare)
- Una combinazione di volume e pressione ciclati

Inoltre, le modalità di ventilazione assistita controllata (A/C) sono modalità che mantengono una frequenza respiratoria minima.

Questi trattamenti devono però essere personalizzati per il paziente attuando una ventilazione protettiva volta ad evitare il danno indotto dalla ventilazione stessa.

Il danno da ventilatore viene comunemente denominato Ventilation-Induced Lung Injury (VILI), dove alla base sussiste un concetto di "stress and strain", meccanismi fisiopatologici che danneggiano il parenchima polmonare.

Meccanismi di danno da ventilazione meccanica:

- Barotrauma; si verifica quando vengono applicate pressioni eccessive
- Volutrauma; si verifica quando viene applicato un volume eccessivo
- Atelectrauma; si verifica quando si susseguono cicli di apertura e chiusura degli alveoli
- Biotrauma; è una risposta infiammatoria eccessiva del parenchima polmonare

#### Ventilazione protettiva in corso di ARDS

La sovradistensione alveolare e bronchiale nella ventilazione ad elevati volumi correnti, l'alta pressione trans- polmonare e i cicli di chiusura e riapertura degli alveoli e delle piccole vie aeree dovute ad una bassa pressione di fine espirazione sono i principali meccanismi patogenetici del VILI. Altri elementi che possono aggravare o indurre danno polmonare sono l'elevata FiO<sub>2</sub>, il disaccoppiamento ventilazione/perfusione e la reazione flogistica del parenchima polmonare.

L'attuazione della ventilazione protettiva riduce la risposta citochinica polmonare e sistemica e si associa ad una minor incidenza di disfunzione d'organo. Infatti i bassi volumi correnti riducono la distensione a fine espirazione e le alte pressioni di fine espirazione evitano i cicli di chiusura/apertura degli alveoli<sup>16</sup>.

Ai fini della sopravvivenza si può affermare che l'utilizzo di bassi volumi correnti e PEEP elevata sembra essere l'unico intervento in grado di ridurre la mortalità in corso di ARDS<sup>17</sup>.

### **3.3 Il Barotrauma nel paziente Covid**

Durante la pandemia da Covid-19 è stato riscontrato un aumento significativo di barotraumatismo in pazienti con un quadro clinico moderato/severo. Questo dato riguarda sia pazienti sottoposti a ventilazione meccanica che in respiro spontaneo e la complicanza principale riscontrata è il barotrauma, infatti le manifestazioni dell'evento si aggirano intorno al 15% mentre nei quadri di ARDS classico sono intorno al 10%<sup>18</sup>.

Nonostante il trattamento con la ventilazione protettiva, Lemmers et al. hanno evidenziato un'incidenza elevata delle VALI nei pazienti COVID-19, un dato in netto contrasto con i meccanismi classici del barotraumatismo prendendo in considerazione la casistica prima della pandemia da SARS-Cov2. Alcuni autori affermano che il danno alveolare 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>19</sup>.

Analisi anatomopatologiche svolte su campioni autoptici di polmone in pazienti deceduti che avevano contratto il COVID-19 ed avevano sviluppato un quadro di polmonite avvalorano questa tesi. L'esame istologico infatti mostra un danno alveolare diffuso bilaterale con essudati fibromixoidi cellulari. Nelle fasi iniziali si riscontra la desquamazione dei pneumociti e la formazione della membrana ialina tipica della Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS) ed anche di edema polmonare con formazione di membrana ialina. Sono stati osservati nell'interstizio infiltrati infiammatori mononucleati dominati da linfociti, i pneumociti sono atipici ed ingranditi caratterizzati da grandi nuclei e citoplasma granulare anfifilico ed infine sono stati identificati negli spazi intra-alveolari nucleoli prominenti, è presente un cambiamento di tipo citopatico virale<sup>20</sup>.

Un altro studio invece prende in considerazione il ruolo dei pneumociti di tipo 2 responsabili della produzione di surfactante, danneggiati dal virus attraverso il legame tra la proteina spike e i recettori ACE-2. L'alterazione della sua produzione

si manifesta con un quadro clinico che ricorda l'ARDS del neonato pretermine nel quale la ridotta compliance polmonare può determinare lo sviluppo di pneumotorace e di perdita d'aria correlata al barotrauma<sup>21</sup>.

## **4. TRATTAMENTO VENTILATORIO NON INVASIVO**

Anche la ventilazione non invasiva è un trattamento efficace in situazioni cliniche caratterizzate da insufficienza respiratoria. Deve sempre essere ricordato che la ventilazione meccanica, sia invasiva sia non invasiva, non cura la patologia che determina il quadro d'insufficienza respiratoria, ma consente al paziente di mantenere scambi adeguati mentre i farmaci e il tempo favoriscono la risoluzione della malattia sottostante.

### **4.1 NIV<sup>22</sup>**

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) viene considerata sempre più come supporto imprescindibile nel trattamento dell'insufficienza respiratoria: infatti viene utilizzata abitualmente nelle forme di insufficienza respiratoria acuta e cronica riacutizzata, ma riveste un ruolo importante anche nel trattamento a lungo termine delle forme ventilatorie croniche (ostruttive e restrittive).

Principalmente l'obiettivo di questa metodica ventilatoria è prevenire il ricorso all'intubazione orotracheale attraverso l'agevolazione degli scambi gassosi già agli esordi clinici grazie alla maggior disponibilità del trattamento, portando subito ad un miglioramento dei sintomi del paziente e la riduzione del tempo di ospedalizzazione con una riduzione conseguente dei costi ospedalieri<sup>3</sup>.

### **4.2 CPAP**

L'acronimo CPAP significa *pressione positiva continua applicata alle vie aeree* infatti viene applicata alle vie aeree del paziente sia in fase inspiratoria che in fase espiratoria la medesima pressione. Le limitazioni di questa tecnica riguardano l'autonomia del paziente nel compiere tutto il lavoro respiratorio e nella gestione delle fasi dell'atto respiratorio, quindi è necessario un buon livello di coscienza.

Ritrova nell'edema polmonare acuto cardiogeno la sua applicazione per eccellenza poiché oltre a migliorare il reclutamento alveolare produce effetti emodinamici favorevoli, come la riduzione del precarico e del post-carico ventricolare.

Il suo utilizzo può essere non invasivo, tramite l'interfaccia maschera/casco, oppure in alcuni casi può essere applicata anche tramite tubo endotracheale, invasivamente<sup>3</sup>.

## **5. P-SILI<sup>22</sup>**

Il P-SILI può essere definito come il danno polmonare causato dall'attività dei muscoli respiratori nei pazienti con ARDS grave indipendentemente dal fatto che essi si trovino in ventilazione meccanica o in respiro spontaneo. Quindi si espande il concetto del VILI, danno polmonare causato dalla ventilazione meccanica, poiché anche durante il respiro spontaneo nei pazienti con ARDS grave possono instaurarsi alterazioni respiratorie che danneggiano il polmone stesso.

Durante la pandemia la carenza dei posti letto in terapia intensiva ha portato ad un trattamento con supporto non invasivo, anche per molti giorni, in pazienti affetti da COVID-19 con un quadro dispnoico ed ipossiemico che avrebbe richiesto l'intubazione e la ventilazione meccanica.

### **5.1 Fisiopatologia**

Si possono ipotizzare quattro meccanismi principali di P-SILI nel paziente affetto da COVID-19:

- Aumento dello stress/strain polmonare
- Distribuzione disomogenea della ventilazione
- Cambiamenti nella perfusione polmonare
- Ventilazione del paziente asincrona durante la ventilazione a pressione positiva non invasiva (NPPV)

#### L'aumento nei polmoni di stress/strain<sup>23</sup>

La pressione delle vie aeree nella respirazione spontanea è ridotta rispetto alla ventilazione meccanica invasiva, tuttavia non diminuisce il rischio di elevate pressioni transpolmonari (PL) (differenza tra la pressione alveolare e la pressione

pleurica, stimata dalla pressione esofagea)<sup>17</sup>. PL è la pressione di distensione del polmone, durante la respirazione spontanea rappresenta lo sforzo inspiratorio che in condizioni normali nella fase inspiratoria è uniformemente aumentato mentre la pressione pleurica è diminuita<sup>24</sup>.

In condizioni fisiologiche, data l'elastanza polmonare, le variazioni di PL sono simili sia se generate dalla respirazione spontanea sia dalla ventilazione meccanica controllata. Invece in condizioni patologiche per ottenere un volume corrente simile sono necessari maggiori sforzi inspiratori causando una pressione pleurica negativa ed una PL più elevata nelle regioni dipendenti e caudali del polmone, di conseguenza la distribuzione delle pressioni e del volume sarà disomogenea. Se il paziente viene sottoposto a CPAP o NPPV la pressione positiva applicata alle vie aeree dev'essere aggiunta alla respirazione spontanea, il PL è maggiore, a seconda delle oscillazioni della pressione positiva e negativa della pressione esofagea.

L'aumento degli sforzi si associa a pressioni e volumi inspiratori più elevati ed a un aumento del PL che nei pazienti affetti da COVID-19 con un quadro di ARDS aumenta le probabilità di un barotrauma (pneumotorace e pneumomediastino)<sup>2526</sup>.

### Cambiamento della perfusione polmonare

I vasi capillari polmonari a seguito dell'aumento degli sforzi inspiratori durante la respirazione spontanea possono essere compressi causando un aumento della resistenza polmonare. La pressione trans-alveolare e trans-capillare aumentano reclutando vasi capillari precedentemente collassati e distendendo eccessivamente quelli situati in aree sane, come conseguenza il flusso sanguigno aumenta nelle regioni danneggiate aumentando il rischio di lesioni della membrana alveolare capillare.

L'aumento della pressione transcapillare e transalveolare è indotto anche da una pressione interstiziale negativa più elevata, si incrementa così il danno alle cellule

endoteliali ed epiteliali con la formazione di edema a seguito anche dell'aumento della perfusione capillare e del volume sanguigno.

### Aumento delle asincronie ventilatorie

Lo sforzo inefficace e la doppia attivazione sono le asincronie più comuni e possono verificarsi durante la NPPV, poiché gli atti respiratori e gli sforzi connessi sono attivamente svolti dal paziente che rischia di produrre un carico eccessivo sui muscoli respiratori aumentando il volume corrente. Un aumento degli sforzi e dell'inspirazione si traduce in un aumento del PL andando a peggiorare il danno delle regioni polmonari dipendenti.

## **5.2 Prevenzione P-SILI**

Un recente incontro di 39 esperti<sup>27</sup>, riguardo la gestione dell'insufficienza respiratoria acuta correlata a COVID-19 utilizzando il metodo Delphi, suggerisce l'utilizzo dell'ossigenoterapia nasale ad alto flusso nei pazienti che in assenza di supporto ventilatorio hanno una saturazione periferica di ossigeno inferiore a  $(SpO_2) > 90\%$  ritardando o evitando l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica invasiva.

La NPPV con PEEP è suggerita quando il lavoro respiratorio del paziente aumenta ma mantiene un buon livello di coscienza. L'insufficienza respiratoria mista, ipossica ed ipercapnica, è anch'essa un'indicazione alla NPPV.

Se invece i pazienti manifestano uno stato di coscienza alterato, instabilità emodinamica oppure se il supporto respiratorio non invasivo ha fallito si considera l'intubazione tracheale utilizzando una ventilazione protettiva: TV di 4-6 ml kg<sup>-1</sup> del peso corporeo previsto, pressione di plateau  $P_{plat} \geq 2,94$  kPa, pressione di guida 1,47 kPa e PEEP individualizzata. La posizione prona è una tecnica sicura mentre

le manovre di reclutamento dovrebbero essere utilizzate solo in casi selezionati, ovviamente queste tecniche devono essere combinate ad un'adeguata sedazione e controllo metabolico.

Sono stati individuate tre indicazioni per ridurre l'incidenza della P-SILI:

- Limitazione del volume corrente
- L'applicazione della PEEP
- La riduzione dello sforzo spontaneo

## **6. MATERIALI E METODI**

Scopo dello studio è confrontare i pazienti che hanno ricevuto CPAP rispetto a coloro che hanno ricevuto altri trattamenti respiratori, all'interno di un campione selezionato di pazienti affetti da malattia da CoVID-19 che hanno sviluppato un evento barotraumatico.

Per ottenere questi dati abbiamo condotto un'analisi retrospettiva sulle cartelle dei pazienti afferiti nella Rianimazione del Policlinico San Martino di Genova.

### **6.1 Popolazione**

Nello studio sono state prese in considerazione 110 cartelle cliniche di pazienti 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 presi in considerazione sono risultati positivi al test della reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa SARSCoV2 ed 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.

Dei 110 pazienti esaminati 19 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.

## **6.2 Caratteristiche cliniche**

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.

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.

## **6.3 Dati di laboratorio**

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 al momento o poco prima dell'evento barotraumatico.

## **6.4 Trattamento ventilatorio**

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 e quale strategia ventilatoria fosse stata attuata nell'outcome dei pazienti.

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.

#### 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.

## **6.5 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.

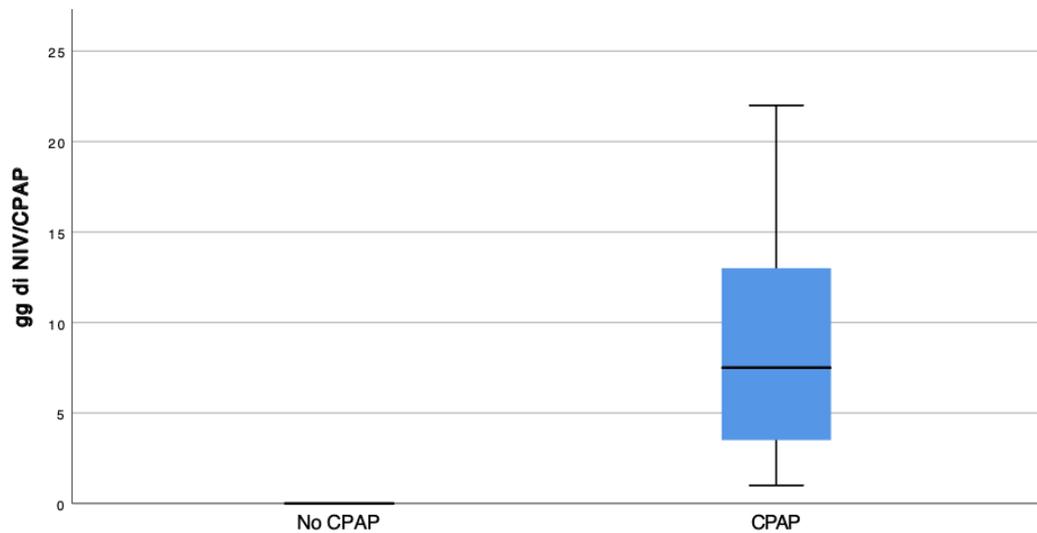
## **7. RISULTATI**

Da marzo 2020 a ottobre 2021 sono stati ricoverati presso la Rianimazione Covid dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova 110 pazienti con sintomatologia respiratoria correlata all'infezione da SARS-CoV 2. La sopravvivenza dei pazienti che non hanno sviluppato barotrauma si attesta a 32,5% ( $p < 0,001$ ), mentre coloro che hanno sviluppato questa complicanza hanno una sopravvivenza nettamente inferiore.

In questo studio abbiamo preso in considerazione 19 pazienti affetti da Covid-19 che avevano sviluppato una complicanza barotraumatica; 12 hanno sviluppato un pneumotorace, 9 un pneumomediastino mentre 7 hanno sviluppato enfisema sottocutaneo.

Abbiamo suddiviso questi 19 pazienti in due gruppi sulla base del trattamento ventilatorio prima dell'evento barotraumatico. Il primo gruppo, composto da 11 pazienti, non ha ricevuto CPAP e quindi all'insorgere della compromissione respiratoria causata dalla polmonite da Covid-19 è stata trattata con ventilazione meccanica invasiva; il secondo gruppo, composto da 8 pazienti, invece è stato trattato con CPAP e solo dopo l'evento barotraumatico o il peggioramento clinico è stato imposto un trattamento invasivo.

In questo grafico sono riportati i pazienti che hanno ricevuto CPAP valutando la durata del trattamento



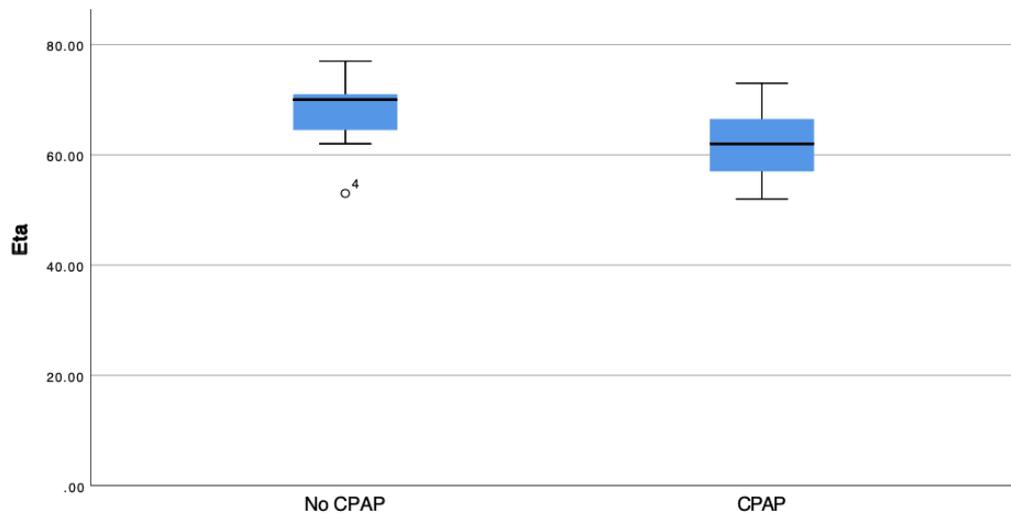
Di seguito si analizzano le caratteristiche demografiche, anamnestiche e cliniche dei pazienti considerando sia il totale che i due gruppi a confronto, ovvero coloro che hanno ricevuto il trattamento con CPAP e coloro che non lo hanno ricevuto.

Iniziamo prendendo in considerazione il sesso dei pazienti, anche se bisogna precisare che nel campione preso in esame l'evento barotraumatico si è verificato prevalentemente nel sesso maschile e le pazienti di sesso femminile non sono state sottoposte a CPAP.

- Sesso

	FEMALE	MALE	TOTAL
NO CPAP	3	8	11
CPAP	0	8	8
TOTAL	3	16	19

\*p<0,228



\*p<0,075

- Stato di fumatore

	EX	NEVER	UNKNOWN	SMOKER	TOTAL
NO CPAP	2	0	9	0	11
CPAP	0	1	6	1	8
TOTAL	2	1	15	1	19

\*p<0,237

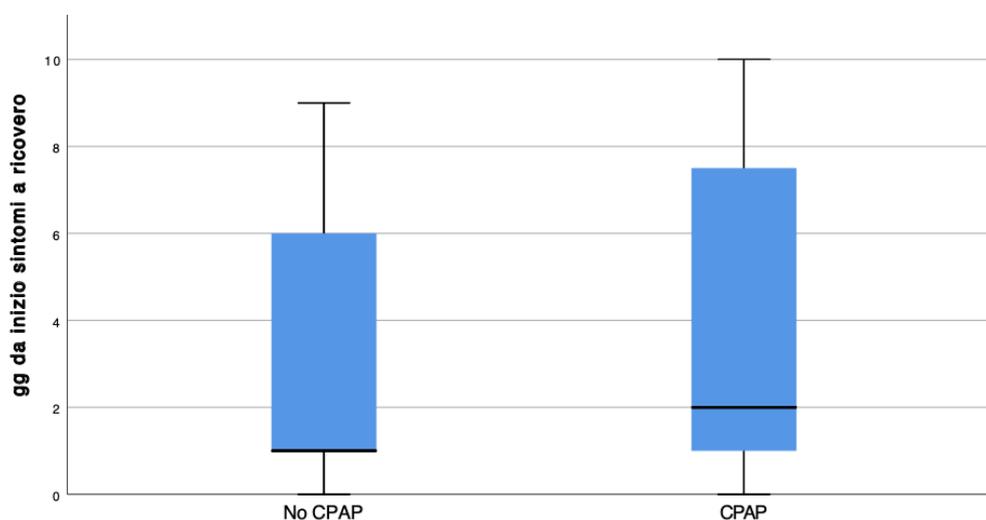
- Comorbidità respiratorie

	ASTHMA	COPD	NONE	PNEUMOTHORAX	TOTALE
NO CPAP	1	1	8	1	11

CPAP	0	0	8	0	8
TOTALE	1	1	16	1	19

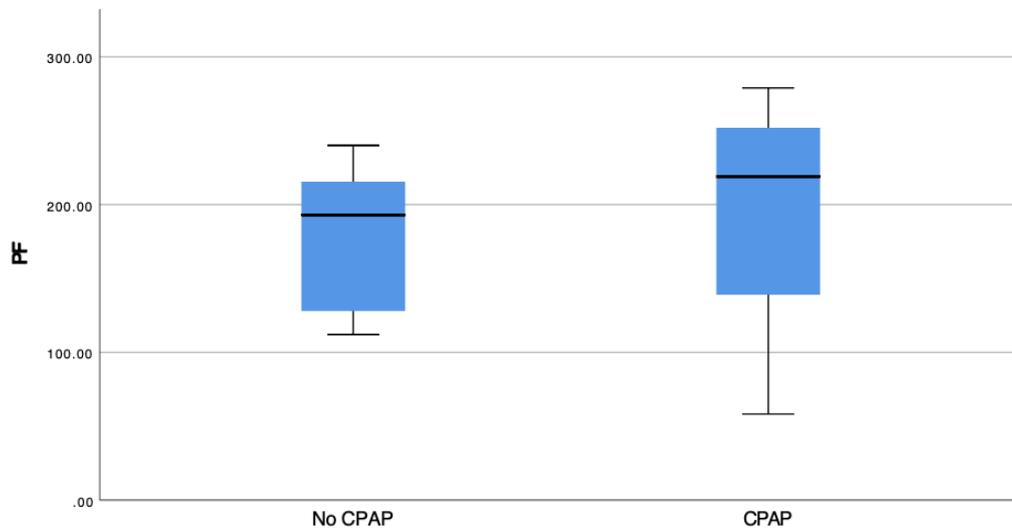
\*p<0,294

Possiamo valutare dopo quanti giorni dall'insorgenza dei sintomi è stato necessario il ricovero ospedaliero. Si può notare che i pazienti trattati con CPAP hanno avuto bisogno di ricovero con meno urgenza, questo può essere dovuto allo sviluppo di un quadro clinico inizialmente meno grave che ha permesso questo trattamento.



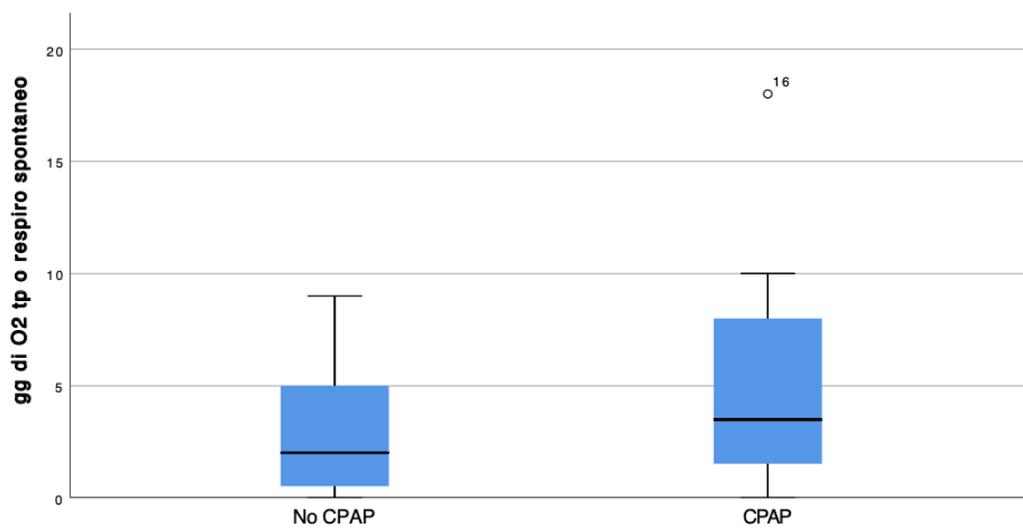
\*p<0,606

I pazienti al momento del ricovero in terapia intensiva avevano sviluppato un'insufficienza respiratoria a causa dell'infezione da Covid-19. In questo grafico si confrontano i valori di P/F (PaO2/FiO2), al momento del ricovero in terapia intensiva, in coloro che hanno ricevuto il trattamento con CPAP rispetto a coloro che sono stati ricoverati prima in terapia intensiva ed è stato scelto un trattamento ventilatorio invasivo.

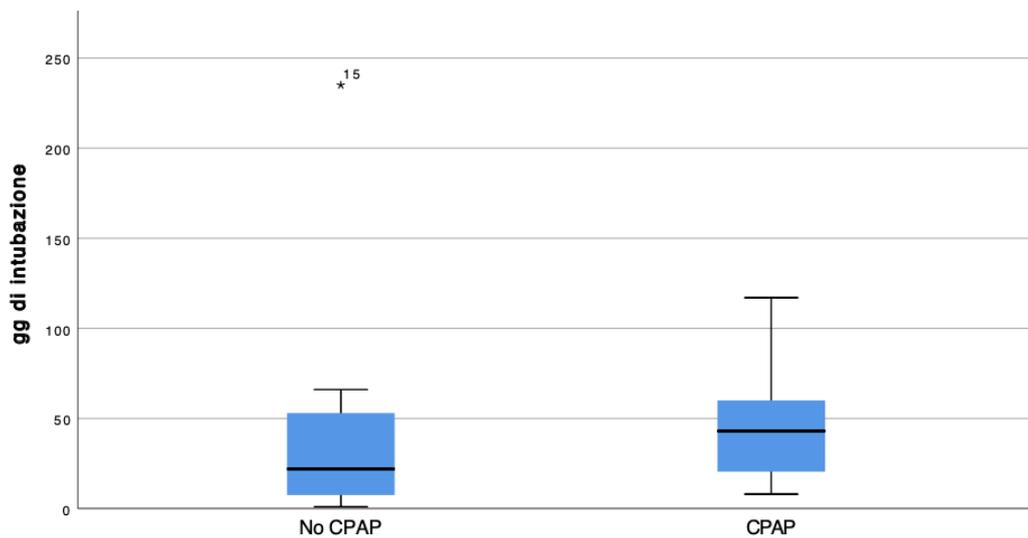
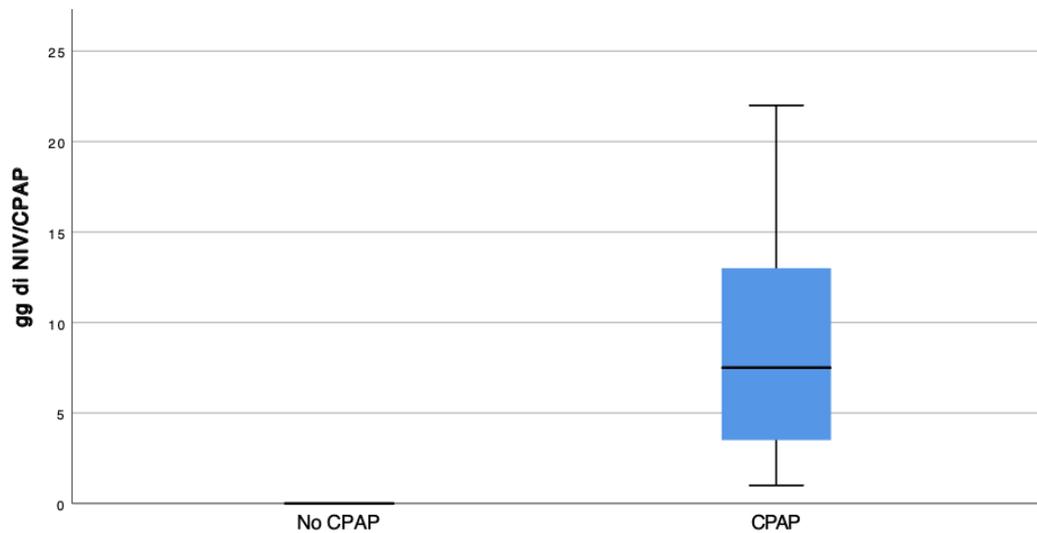


\*p<0,310

Con i seguenti grafici che confrontano sempre i due gruppi di pazienti, si valuta: il numero di giorni in respiro spontaneo o in ossigeno terapia con cannula nasale; il numero di giorni di trattamento con CPAP; ed infine il numero di giorni di intubazione nel momento in cui c'è stato un peggioramento clinico.



\*p<0,442



\* $p < 0,328^1$

Da questi grafici vediamo come il gruppo che ha ricevuto CPAP, è rimasto in respirazione spontanea o in ossigeno terapia attraverso cannula nasale per un numero di giorni maggiore; anche il numero di giorni d'intubazione è maggiore nel gruppo che ha ricevuto CPAP.

L'aumento dei giorni di intubazione potrebbe essere causato da un danno polmonare indotto dall'aumento del lavoro dei muscoli respiratori durante la

respirazione spontanea e la CPAP in un paziente con una fisiologia respiratoria alterata, P-SILI.

L'evento barotraumatico rilevato con una maggior frequenza è lo pneumotorace, segue il pneumomediastino ed infine l'enfisema sottocutaneo. Nelle tabelle seguenti si valuta l'incidenza di questi eventi nel totale e nei due gruppi (chi ha eseguito CPAP e chi invece non l'ha ricevuta).

- Pneumotorace

	NO	SI	TOTALE
NO CPAP	5	6	11
CPAP	2	6	8
TOTALE	7	12	19

\*p<0,633

		Side				Total
		bilateral	dx	N/A	sx	
CPAP SI NO	No CPAP	0	4	1	6	11
	CPAP	1	4	1	2	8
Total		1	8	2	8	19

- Pneumomediastino

	NO	SI	TOTALE
NO CPAP	6	5	11
CPAP	4	4	8

TOTALE	10	9	19
--------	----	---	----

\*p<0,845

- Enfisema sottocutaneo

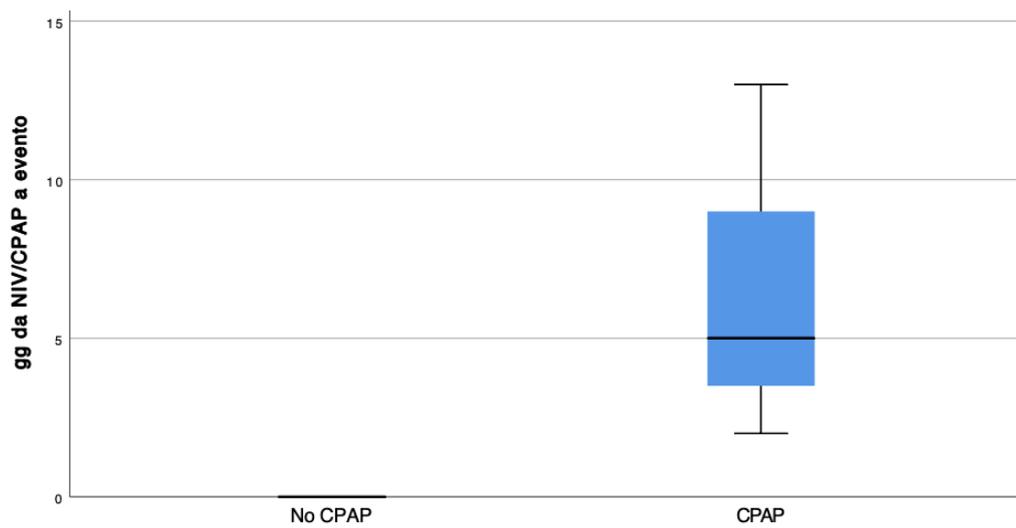
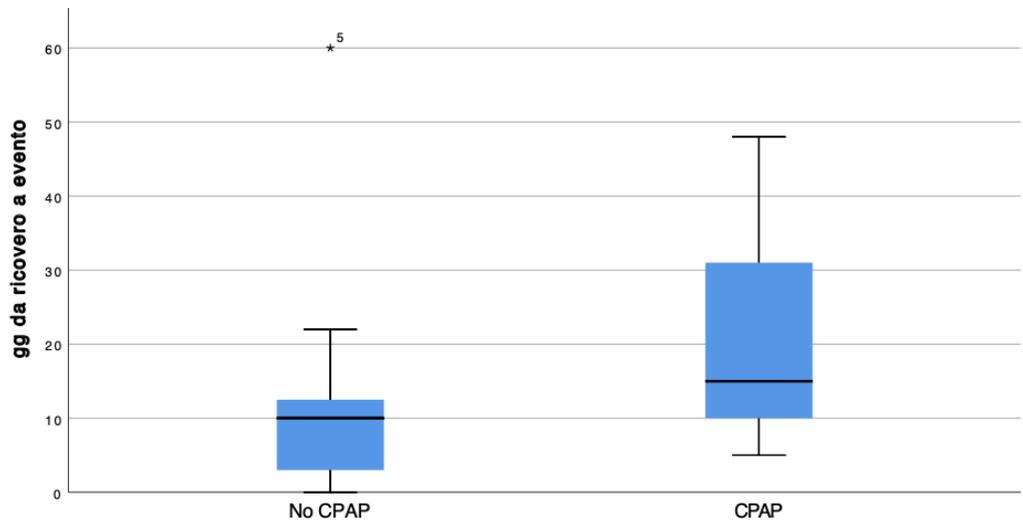
	NO	SI	TOTALE
NO CPAP	8	3	11
CPAP	4	4	8
TOTALE	12	7	19

\*p<0,377

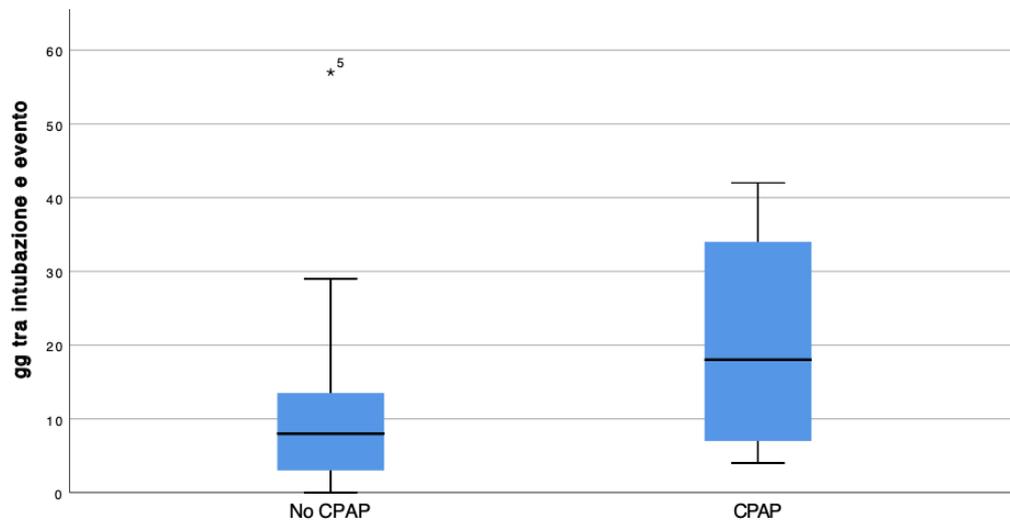
Con i seguenti grafici si valuta anche dopo quanti giorni si è verificato il barotrauma. Precisamente si calcola il numero di giorni trascorsi dal ricovero all'evento barotraumatico e poi più precisamente si calcolano il numero di giorni di CPAP e di intubazione prima dell'evento barotraumatico.

Da questa analisi si evince che nei due gruppi a confronto coloro che hanno ricevuto il trattamento con CPAP il numero di giorni prima di sviluppare una complicanza barotraumatica è maggiore rispetto all'altro gruppo di pazienti.

\*p<0,109



\*p<0,400



\*p<0,343

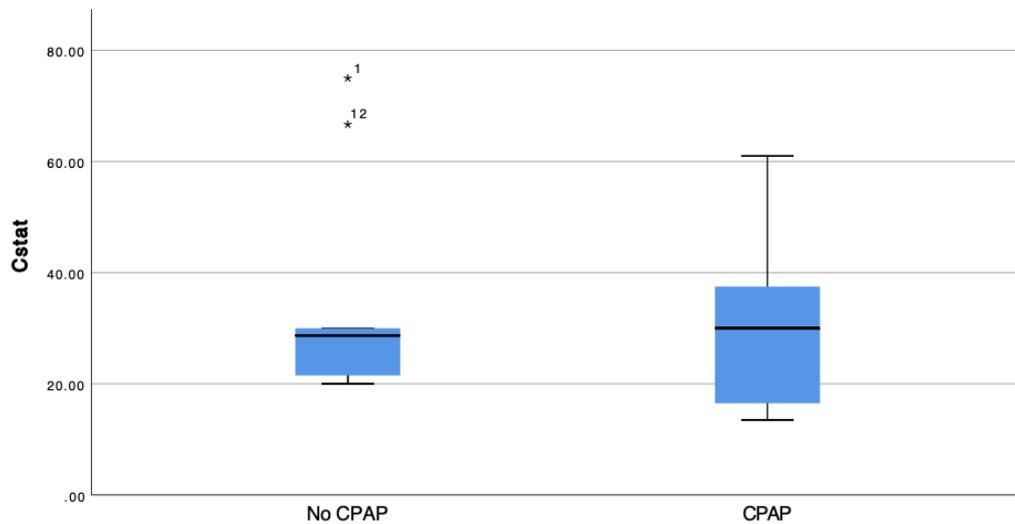
Nella seguente tabella sono riassunti i valori trattati precedentemente, nelle ultime righe invece riscontriamo i valori di C-stat e di PEEP.

La pressione positiva di fine espirazione (PEEP) è stata valutata sia prima che dopo l'evento barotraumatico, ed il risultato dell'analisi ha mostrato un'assenza di variazione. Dopo una complicanza barotraumatica si tende a diminuire la PEEP per evitare di distendere eccessivamente il polmone lesa e non peggiorare il quadro clinico, probabilmente però in questi casi la difficoltà nel garantire una ventilazione adeguata al paziente era tale da obbligare l'intensivista a non effettuare grandi cambiamenti di PEEP per evitare il collasso polmonare.

	Tutti		No CPAP		CPAP		
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	
	Eta	65,21	7,04	67,55	6,46	62,00	
gg da inizio sintomi a ricovero	3	4	3	4	4	4	p<0.606

gg di O2 tp o respiro spontaneo	4	5	3	3	6	6	p<0.442
gg di NIV/CPAP	4	6	0	0	9	7	p<0.000
gg di intubazione	46	56	45	67	47	38	p<0.328
gg da ricovero a evento	16	17	13	17	21	16	p<0.109
gg da NIV/CPAP a evento	5	5	0		6	5	p<0.400
gg tra intubazione e evento	15	17	13	17	21	17	p<0.343
PF	186,17	60,93	180,00	49,37	194,66	76,97	p<0.310
Cstat	33,67	18,85	35,17	20,66	31,42	17,38	p<0.062
PEEP_Event	9,84	4,22	8,36	4,70	11,88	2,47	p<0.142
PEEP_Post	9,44	1,86	8,78	1,72	10,29	1,80	p<0.864

- Cstat



Le tabelle seguenti riportano i valori dei dati di laboratorio presi in considerazione nello studio, sono stati raccolti precedentemente allo sviluppo della complicanza barotraumatica.

(la colonna N/A è stata inserita per i pazienti che al momento dell'evento non avevano effettuato gli esami)

- PCR > 100 o 50 mg/L ma raddoppiata nelle ultime 48 ore

	NO	SI	TOTALE
NO CPAP	10	1	11
CPAP	7	1	8
TOTALE	17	2	19

\*p<0.811

- Linfociti < 0,6x10<sup>9</sup>/L

	NO	SI	N/A	TOTALE

NO CPAP	1	0	10	11
CPAP	1	3	4	8
TOTALE	2	3	14	19

\*p<0,073

- IL6 ≥ 3 volte il valore massimale

	NO	SI	TOTALE
NO CPAP	6	5	11
CPAP	3	5	8
TOTALE	9	10	19

\*p<0,650

- Ferritina > 300 ug/L raddoppiata nelle 24 ore

	NO	SI	N/A	TOTALE
NO CPAP	1	4	6	11
CPAP	1	3	4	8
TOTALE	2	7	10	19

\*p<0,965

- Ferritina > 600 ug/L e LDH > 250 U/L

	NO	SI	N/A	TOTALE

NO CPAP	3	2	6	11
CPAP	0	4	4	8
TOTALE	3	6	10	19

\*p<0,158

- D-Dimero elevato (>1 mcg/mL)

	NO	SI	TOTALE
NO CPAP	3	8	11
CPAP	3	5	8
TOTALE	6	13	19

\*p<0,636

- Somministrazione di steroide

	NO	SI	N/A	TOTALE
NO CPAP	6	5	0	11
CPAP	1	6		8
TOTALE	7	11	1	19

\*p<0,117

La complicanza barotraumatica è stata riscontrata principalmente dopo un deterioramento clinico del paziente e le metodiche utilizzate per la diagnosi sono state principalmente la TC e RX.

	CT	ULTRASOUND	X- RAYS	TOTALE
NO CPAP	5	2	4	11
CPAP	3	1	4	8
TOTALE	8	3	8	19

\*p<0,832

Dopo la diagnosi di barotrauma sono state analizzate le metodiche terapeutiche attuate sia per quanto riguarda il trattamento ventilatorio sia per la gestione della complicanza.

La ventilazione meccanica invasiva si è resa necessaria per la maggior parte dei pazienti dopo l'evento barotraumatico ed in maniera indipendente rispetto al trattamento in precedenza con CPAP.

- Ventilazione dopo l'evento

	IMV	O2 THERAPY	TOTALE
NO CPAP	9	2	11
CPAP	7	1	8
TOTALE	16	3	19

\*p<0,737

- Pronazione del paziente. È stato dimostrato che la pronazione riduca la mortalità nel paziente con ARDS, in questo studio però non si è riusciti a trovare un riscontro anche a causa dell'emergenza sanitaria che ha reso più difficile l'attuazione di alcune tecniche a causa dell'ingente numero di pazienti e della ridotta capienza delle terapie intensive.

	NO	SI	TOTALE
NO CPAP	11	0	11
CPAP	7	1	8
TOTALE	18	1	19

\*p<0,228

- P-plat>30 (è la pressione di fine inspirazione nelle piccole vie aeree e negli alveoli ed è misurata durante una pausa inspiratoria nel ventilatore)

	NO	SI	N/A	TOTALE
NO CPAP	5	4	2	11
CPAP	3	3	2	8
TOTALE	8	7	4	19

\*p<0,917

- Trattamento del barotrauma attraverso metodiche conservative o l'utilizzo di un drenaggio

	CHEST DRAIN	CONSERVATIVE	TOTALE
NO CPAP	4	7	11

CPAP	3	5	8
TOTALE	7	12	19

\*p<0,960

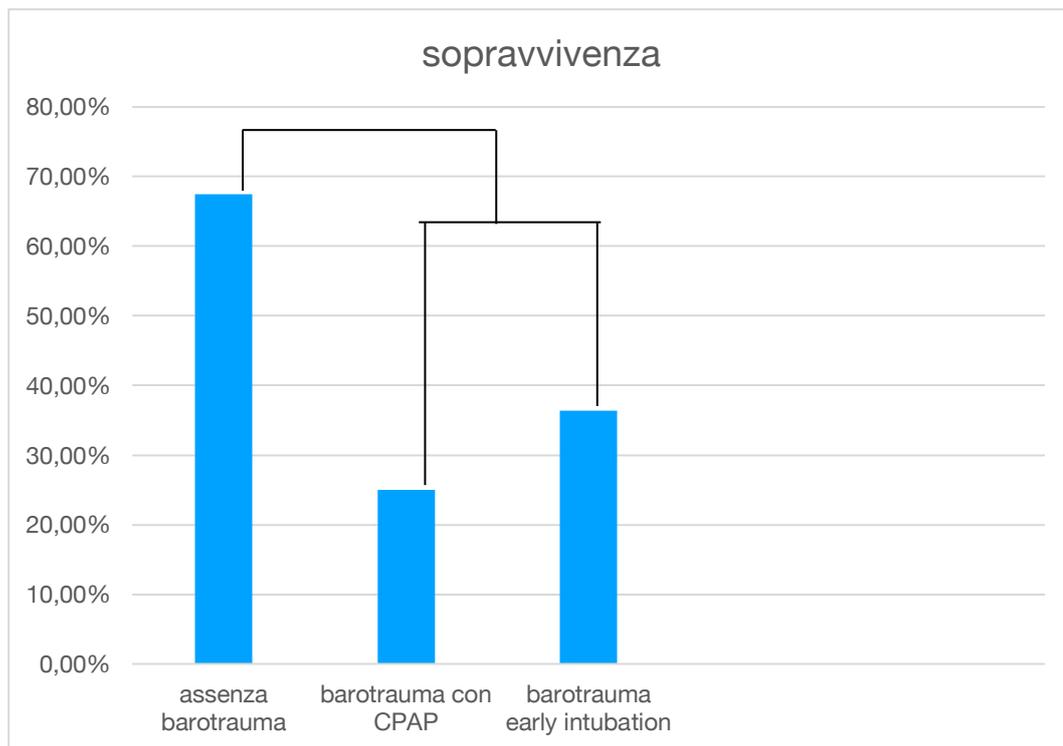
Confronto outcome dei pazienti, affetti da Covid-19 con complicanza barotraumatica, distinguendo coloro che hanno ricevuto un trattamento ventilatorio con CPAP.

Si evince che la sopravvivenza totale è del 31,6%; in coloro che sono stati sottoposti a CPAP è del 25% invece nei pazienti trattati con una metodica più invasiva la sopravvivenza è del 36,4%.

- Outcome

	ALIVE	DEAD	TOTAL
NO CPAP	4	7	11
CPAP	2	6	8
TOTAL	6	13	19

\*p<0,599



\*p<0,001

## 8. DISCUSSIONE

In questo studio retrospettivo l'obiettivo principale è stato individuare i pazienti che hanno sviluppato un barotrauma ed andare ad analizzare come il differente trattamento ventilatorio abbia variato la prognosi o l'insorgenza delle complicanze. Nello specifico ci siamo concentrati sul confronto di due gruppi: coloro che hanno eseguito il trattamento con CPAP e coloro che invece hanno ricevuto una early intubation.

La complicanza barotraumatica nel paziente affetto da Covid-19 con polmonite severa ha un'incidenza elevata e comporta un aumento della mortalità, *in particolare* tra gli eventi barotraumatici lo pneumotorace ha una maggior frequenza ed incide maggiormente sulla prognosi. Il trattamento ventilatorio somministrato a coloro che durante l'infezione sviluppano un'insufficienza respiratoria, varia in base alla gravità clinica del singolo e purtroppo anche dalla disponibilità delle attrezzature durante l'emergenza.

L'alta incidenza di pneumotorace, pneumomediastino ed enfisema sottocutaneo 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. Nei pazienti con infezione da Covid 19 invece non si è riscontrato un aumento significativo della pressione transpolmonare, infatti l'analisi dei valori di Pplat, presente al momento dell'evento tra i pazienti ventilati, è stata inferiore a 30 cmH<sub>2</sub>O.

Ad oggi il meccanismo fisiopatologico alla base della maggiore predisposizione nello sviluppare eventi barotraumatici in un parenchima polmonare infettato da SARS-CoV-2 non è ancora stato chiarito. Sono presenti, tuttavia, delle ipotesi tra cui 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 cavitazioni<sup>28</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 PNX<sup>29</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>30</sup>.

Per quanto riguarda l'utilizzo della CPAP, uno studio<sup>31</sup> svolto nell'ospedale San Martino di Genova condotto da Marzo a Dicembre 2020, ha riscontrato che i pazienti con polmonite grave da COVID-19 trattati con CPAP prima dell'intubazione rispetto ai pazienti in cui il trattamento scelto è stato un early intubation, mostravano queste principali differenze:

- 1) una maggiore quantità di tessuto polmonare non areato;
- 2) reclutamento polmonare comparabile dopo aumento della PEEP da 8 cmH<sub>2</sub>O a 16 cmH<sub>2</sub>O;
- 3) peggioramento della meccanica respiratoria e scambio di gas al ricovero e durante la degenza in terapia intensiva.

I pazienti con intubazione tardiva presentavano, a una PEEP di 8 cmH<sub>2</sub>O, un volume di gas più basso nei distretti areati ed una più alta quantità di tessuto scarsamente o non aerato; questo può essere attribuito alla durata di CPAP aumentando così il rischio di P-SILI. Infatti, durante CPAP, l'elevata pulsione respiratoria e la pressione transpolmonare possono promuovere la progressione del danno polmonare attraverso l'aumento dei gradienti di pressione trans-alveolare e trans-capillare, specialmente nelle regioni iuxta-diaframmatiche.

Inoltre, l'intubazione tardiva era associata a parametri di ossigenazione e meccanica respiratoria peggiori. La riduzione della compliance del sistema respiratorio può essere associata alla rilevante perdita di volume di gas polmonare e di tessuto normalmente aerato, mentre la compromissione dell'ossigenazione può essere spiegata dalla maggiore proporzione di tessuto non aerato e scarsamente aerato nel gruppo di intubazione tardiva.<sup>31</sup>

L'aumento della PEEP da 8 a 16 cmH<sub>2</sub>O ha comportato variazioni minime nel tessuto non aerato.

Diversamente dalla sindrome da distress respiratorio acuto convenzionale (ARDS), caratterizzata da maggiore edema e reclutabilità polmonare nella fase avanzata del danno polmonare, i pazienti COVID-19 nel gruppo di intubazione tardiva presentavano una grave malattia polmonare che non era associata ad un aumento della reclutabilità. Questi risultati suggeriscono che i meccanismi che portano al peggioramento della funzione respiratoria con conseguente fallimento della CPAP potrebbero essere correlati a un maggiore consolidamento e fibrosi piuttosto che atelettasia ed edema interstiziale.<sup>31</sup>

Dai dati ricavati dal nostro studio, analizzando i due gruppi si evince che coloro che non hanno ricevuto il trattamento con CPAP hanno avuto un'incidenza per lo sviluppo del pneumotorace del 54,5%, del pneumomediastino del 45,5% e dell'enfisema sottocutaneo del 27,3% mentre il gruppo di pazienti che ha ricevuto

il trattamento con CPAP ha avuto un'incidenza nello sviluppo del pneumotorace del 75%, del pneumomediastino del 50% e dell'enfisema sottocutaneo del 50%.

Abbiamo anche confrontato i due gruppi valutando la quantità di giorni in respiro spontaneo o con ossigeno terapia attraverso cannula nasale, in CPAP o con la ventilazione meccanica invasiva. Il gruppo che aveva effettuato CPAP in media ha necessitato un numero maggiore di giorni di intubazione, questo testimonia come durante un'insufficienza respiratoria un trattamento ventilatorio non invasivo potrebbe comunque danneggiare il polmone e richiedere successivamente un trattamento più lungo con un aumento del rischio di mortalità e dello sviluppo di comorbidità.

Lo stato infiammatorio, misurato attraverso esami di laboratorio (PCR, leucocitosi, IL-6, ferritina, anche associata ai valori di LDH), e il quadro pro-trombotico, misurato attraverso il D-Dimero, sono quasi inalterati nei due gruppi al momento dello sviluppo della complicanza.

La ventilazione dopo l'evento barotraumatico per entrambi i gruppi è stata, nella quasi totalità dei casi, la ventilazione meccanica invasiva con intubazione del paziente. Per il trattamento del barotrauma, in base alle necessità cliniche del paziente, si è attuata una terapia conservativa o si è applicato un drenaggio toracico; anche in questo caso non ci sono state differenze significative nei due gruppi.

Per quanto riguarda la sopravvivenza il gruppo che ha ricevuto il trattamento con CPAP ha riscontrato una sopravvivenza del 25% mentre il gruppo early intubation del 36,3%.

## **9. CONCLUSIONI**

Analizzando i due gruppi di pazienti andati incontro all'evento barotraumatico, volevamo andare a valutare come l'utilizzo del trattamento con CPAP avesse influito. I risultati raccolti mostrano una maggiore incidenza del pneumotorace nei pazienti trattati precedentemente con CPAP e una maggiore sopravvivenza nel gruppo early intubation; mentre i restanti dati sono pressoché sovrapponibili.

L'obiettivo di questo studio era infatti evidenziare il rischio di sviluppo dell'evento barotraumatico anche nei pazienti in cui è stata somministrata la CPAP, se presente un quadro di polmonite severa. Il danno polmonare nel paziente con insufficienza respiratoria trattato con un supporto ventilatorio non invasivo può essere causato dalla muscolatura respiratoria stessa (P-SILI), ampliando quindi la definizione di VILI, ovvero il danno polmonare indotto dalla ventilazione meccanica.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, di Napoli R. *Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) - StatPearls - NCBI Bookshelf*; 2020.
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821). doi:10.1038/s41586-020-2521-4
3. Navalesi GEP, Campanini M, Lari F, Giorgi Pierfranceschi M. La ventilazione non invasiva in Medicina Interna. *Italian Journal of Medicine*. 2015;3(1). doi:10.4081/itjm.q.2015.5
4. Niemi MEK, Daly MJ, Ganna A. The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nature Reviews Genetics*. Published online 2022. doi:10.1038/s41576-022-00478-5
5. Gérard C, Maggipinto G, Minon JM. COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. *British Journal of Haematology*. 2020;190(2). doi:10.1111/bjh.16884
6. Karim MA, Shilts J, Schwartzenruber J, et al. A proteome-wide genetic investigation identifies several sars-cov-2-exploited host targets of clinical relevance. *Elife*. 2021;10. doi:10.7554/eLife.69719
7. Vuille-Dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids*. 2015;47(4). doi:10.1007/s00726-014-1889-6
8. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The covid-19 pandemic: A global health crisis. *Physiological Genomics*. 2020;52(11). doi:10.1152/physiolgenomics.00089.2020
9. 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).
10. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4). doi:10.1056/nejmoa2116846

11. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 The RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2021;8.
12. R.W.Light. *Malattie Della Pleura. in Harrison Principi Di Medicina Interna.*
13. F.Sgambato, S.Prozzo, P.Papa, C. C. Lo pneumomediastino o enfisema mediastinico. *Europ.Respir.News* 9, 5–23 (2001).
14. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Medicine.* 2012;38(10). doi:10.1007/s00134-012-2682-1
15. Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine.* 2020;46(12). doi:10.1007/s00134-020-06296-9
16. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2000;342(18). doi:10.1056/nejm200005043421801
17. Seah AS, Grant KA, Aliyeva M, Allen GB, Bates JHT. Quantifying the roles of tidal volume and PEEP in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *Annals of Biomedical Engineering.* 2011;39(5). doi:10.1007/s10439-010-0237-6
18. Mcguinness G, Zhan C, Rosenberg N, 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 Respiratory Distress Syndrome DAD-Diffuse Alveolar Damage.*
19. Lemmers DHL, Abu Hilal M, Bnà C, et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty? *ERJ Open Research.* 2020;6(4). doi:10.1183/23120541.00385-2020
20. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(4). doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
21. Cots JM, Alós J ignacio, Bárcena M, Boleda X. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and

information. *The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease* Dennis. 2020;(January).

22. Battaglini D, Robba C, Ball L, et al. Noninvasive respiratory support and patient self-inflicted lung injury in COVID-19: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2021;127(3):353-364. doi:10.1016/j.bja.2021.05.024
23. Hubmayr RD, Kallet RH. Understanding pulmonary stress-strain relationships in severe ARDS and its implications for designing a safer approach to setting the ventilator. *Respiratory Care*. 2018;63(2). doi:10.4187/RESPCARE.05900
24. Bellani G, Grasselli G, Teggie-Droghi M, et al. Do spontaneous and mechanical breathing have similar effects on average transpulmonary and alveolar pressure? A clinical crossover study. *Critical Care*. 2016;20(1). doi:10.1186/s13054-016-1290-9
25. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, et al. COVID-19 and pneumothorax: A multicentre retrospective case series. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5). doi:10.1183/13993003.02697-2020
26. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation; Patterns and risk factors. *Chest*. 1992;102(2). doi:10.1378/chest.102.2.568
27. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. *Critical Care*. 2021;25(1). doi:10.1186/s13054-021-03491-y
28. Sun R, Liu H, Wang X. Mediastinal emphysema, giant bulla, and pneumothorax developed during the course of COVID-19 Pneumonia. *Korean Journal of Radiology*. 2020;21(5). doi:10.3348/kjr.2020.0180
29. Murayama S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World Journal of Radiology*. 2014;6(11). doi:10.4329/wjr.v6.i11.850
30. Protti A, Cressoni M, Santini A, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any safe threshold? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(10). doi:10.1164/rccm.201010-1757OC

31. Ball L, Robba C, Herrmann J, et al. Early versus late intubation in COVID-19 patients failing helmet CPAP: A quantitative computed tomography study. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2022;301. doi:10.1016/j.resp.2022.103889

## **Ringraziamenti**

Ringrazio il Reparto di Terapia Intensiva dell'Ospedale Policlinico San Martino per la possibilità di partecipare a questo studio. Un grazie particolare al Prof. Lorenzo Ball che mi ha seguito durante tutto lo svolgimento della raccolta dei dati e durante la stesura di questa tesi.