

DANNO MULTIORGANO

COMPLICAZIONI RESPIRATORIE – PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica di COVID-19 varia da un'infezione asintomatica ad una grave insufficienza respiratoria, con febbre, affaticamento e tosse che si verificano nella maggior parte dei casi ¹.

Tuttavia, la patofisiologia dell'infezione da SARS-CoV-2 è complessa e ora è noto che comporta l'attivazione dei sistemi immunitario ed ematologico con l'insorgenza della sindrome da tempesta di citochine e le sue complicanze. ²

E' ben consolidato che lo spettro clinico del COVID-19 non si limita alla polmonite locale, ma piuttosto rappresenta una malattia multisistemica che coinvolge diversi organi, con manifestazioni polmonari, vascolari, cardiache, neurologiche, renali, epatiche e gastrointestinali, ³ e quindi è stata proposta una nuova nomenclatura che tiene conto delle evidenze cliniche, in cui è incluso il concetto di danno multiorgano: **“disfunzione multiorgano da SARS-CoV-2” (MODS-CoV-2)** ⁴

¹ Coronavirus disease 2019 (COVID-19) <https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/>

² García LF.
Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19.
Front Immunol. 2020;11:1441. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fimmu.2020.01441
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308593/>

³ David A. Jamison Jr.
Assessment of the pathophysiological properties of COVID-19 as a multi-organ disease
<https://docs.google.com/document/d/11JPJI8ae01tcnmRl1DgMAXgKbUbetHLYN5oiXSrI5-4/edit>

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

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

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

Le conseguenze di questa infiammazione catastrofica includono la desquamazione delle cellule epiteliali polmonari, la fibrosi e alterazioni nel processo di coagulazione.⁵ Esiste una meccanica polmonare relativamente ben conservata nonostante la gravità dell'ipossiemia, caratterizzata da un'elevata compliance respiratoria e frazione di shunt, e un crescente riconoscimento delle caratteristiche sistemiche di uno stato ipercoagulabile in questa malattia.

Pertanto, la patologia e la fisiopatologia della COVID-19 potrebbero differire da quella della tipica sindrome da distress respiratorio acuto⁶

Purtroppo, il COVID-19 ha il potenziale per causare grave fibrosi polmonare e perdita permanente della funzione polmonare a vari livelli.⁷

Le implicazioni funzionali di questa peculiare patogenesi dell'ARDS includono un progressivo peggioramento degli squilibri di ventilazione/perfusione e una perdita dei riflessi di vasocostrizione ipossici, con una marcata componente di trombosi polmonare microvascolare, come suggerito dagli aumenti di lattato deidrogenasi e D-dimero.⁸

⁵ Assessment of the pathophysiological properties of COVID-19 as a multi-organ disease

David A. Jamison Jr.

<https://docs.google.com/document/d/11JPJI8ae01tcnmRI1DgMAxgKbUbetHLyN5oiXSrIS-4/edit>

⁶ Yin S, Huang M, Li D, Tang N.

Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2 [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-4. doi:10.1007/s11239-020-02105-8

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7124128/>

⁷ Mo X, Jian W, Su Z, et al.

Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge.

Eur Respir J. 2020;55(6):2001217. Published 2020 Jun 18. doi:10.1183/13993003.01217-2020

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236826/>

⁸ Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D.

COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome.

Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(10):1299-1300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233352/>

Ruolo della TC toracica nella gestione dei pazienti sospetti

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

Una meta-analisi, con inclusi studi prevalentemente asiatici, ha riportato sensibilità e specificità rispettivamente del 94% e del 37% per la diagnosi di polmonite da COVID-19⁹

Presentazione della TC nella polmonite da Covid-19¹⁰

Presentazione tipica

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

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

Evoluzione dei risultati della CT

Le opacità a vetro smerigliato tendono a progredire nel tempo, sia in estensione che di valore di attenuazione, e si evolvono verso aree di acciottolamento (*crazy-paving pattern* - cioè sovrapposizione di reticoli a vetro smerigliato e intra-lobulare) o verso aree di consolidamento lineare e retrattile.

⁹ Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020;296(3):E145-E155. doi:10.1148/radiol.2020201343 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233409/>

¹⁰ Jalaber C, Lapotre T, Morcet-Delattre T, Ribet F, Jouneau S, Lederlin M. Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(7-8):431-437. doi:10.1016/j.diii.2020.06.001 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287482/>

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

Mentre la risoluzione completa sembra essere comune nei pazienti con polmonite lieve, molti pazienti, in particolare quelli con malattia grave iniziale, presentano ancora un modello reticolare di strisce fibrotiche dopo più di un mese di evoluzione.

Secondo uno studio recente, le anomalie polmonari potrebbero persistere per oltre un mese nel 98% dei pazienti.¹¹

Vi è quindi una certa preoccupazione per un numero significativo di sequele fibrotiche polmonari, sebbene la proporzione non sia ancora nota

Complicazioni

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

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

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

Nei pazienti critici, esiste una risposta infiammatoria sistemica esacerbata che porta a **uno stato di ipercoagulabilità**, rilevato dal marcato aumento del livello sierico di D-dimero in questi pazienti^[39].

La presenza di **embolia polmonare** è segnalata principalmente nei pazienti in terapia intensiva, sulla base di studi retrospettivi. L'esatta prevalenza dell'embolia polmonare nella COVID19 rimane sconosciuta e richiederebbe una valutazione prospettica, con una valutazione sistematica dei sintomi clinici, delle caratteristiche della TC e dei D-dimeri.

Trattamento della sindrome da distress respiratorio mediante ventilazione assistita

La ventilazione meccanica ha il compito di **assicurare un adeguato apporto di O₂ e CO₂**, somministrando un'adeguata e controllata quantità di O₂ al paziente ed

¹¹ Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q.

Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms.

Eur J Radiol. 2020;127:109009. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109009

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165099/>

eliminando la CO₂ prodotta. Ha inoltre l'obiettivo di ridurre lo sforzo respiratorio di un paziente che ha esaurito, o sta esaurendo, le sue riserve energetiche a causa di un aumento eccessivo del lavoro dei polmoni.

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

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

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

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

- **barotrauma**: si manifesta con PNX (pneumotorace), pneumomediastino o enfisema sottocutaneo. I pazienti più soggetti a sviluppare questa complicanza sono le persone affette da BPCO, da ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto) e asma acuto;
- **infezioni**: si parla di **VAP**, ovvero ventilation associated pneumonia (polmonite associata al ventilatore), evento direttamente proporzionale alla durata della ventilazione meccanica e l'incidenza è di circa il **22%**. La mortalità attribuibile alla VAP è del 27%, percentuale che aumenta **fino al 43%** nel caso in cui l'agente che la causa risulti essere antibiotico resistente;
- **alterazioni emodinamiche**: all'inizio della ventilazione è possibile che si riduca la gittata cardiaca. Questo comporta la riduzione del ritorno venoso, l'aumento delle resistenze vascolari polmonari e il correlato peggioramento della funzionalità del ventricolo sinistro

Danni causati dalla ventilazione invasiva

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

Studi pionieristici hanno permesso di introdurre il concetto sperimentale di **danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI)**¹²

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

- “baby lung” [nella maggior parte dei pazienti con danno polmonare acuto/sindrome da distress respiratorio, il tessuto normalmente aerato ha le dimensioni del polmone di un bambino di 5-6 anni (300-500 g di tessuto aerato)],
- la reclutabilità (o reclutamento) parenchimale (aumento del numero del numero totale degli alveoli disponibili per la ventilazione)
- il grado di disomogeneità polmonare.

I tre meccanismi classici responsabili del VALI sono:

- il biotrauma, (è causato dallo stimolo meccanico che comporta l'applicazione di una pressione positiva durante i trigger della ventilazione meccanica, attraverso un processo di meccanotrasduzione, e induce una risposta biologica caratterizzata dalla secrezione di citochine proinfiammatorie, fattori della coagulazione, ormoni (angiotensina II), mediatori derivati dai lipidi (eicosanoidi e dall'emergere di un infiltrato neutrofilo. Di conseguenza, c'è un rilascio di mediatori infiammatori dal polmone ventilato che può portare a una diffusione sistemica, contribuendo allo sviluppo della sindrome da disfunzione multipla d'organo. Questi mediatori sono implicati anche nell'insorgenza delle complicazioni gravi-fatali del COVID-19.
- il barotrauma / volutrauma: il termine " barotrauma" è da riferirsi a uno “stress” eccessivo indotto dalla pressione (ciò include il pneumotorace, pneumomediastino, enfisema sottocutaneo ed embolia gassosa), mentre il "volutrauma " a uno “strain” eccessivo.¹³ Il barotrauma è un fattore di rischio indipendente di morte nel COVID-19 (OR = 2.2, p = .03) ed è associato a una degenza ospedaliera più lunga (OR = .92, p <.001).¹⁴

¹² L. Gattinoni, E. Carlesso, P. Cadringer, F. Valenza, F. Vagginelli, D. Chiumello
Trigger fisici e biologici del danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI) e sua prevenzione
<http://www.sidamgroup.com/wp-content/uploads/2020/05/Gattinoni-2.pdf>

¹³ Davide Chiumello et al.
Stress e strain polmonare durante ventilazione meccanica per sindrome da distress respiratorio acuto
<http://www.nutrivent.eu/pdf/Chiumello-2.pdf>

¹⁴ McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, et al.
High Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 Infection on Invasive Mechanical Ventilation [published online ahead of print, 2020 Jul 1]. Radiology. 2020;202352. doi:10.1148/radiol.2020202352

- l'atelectrauma: variazioni cicliche dell'aerazione degli alveoli, che portano a danni all'epitelio dovuti all'emergere di forze di taglio alle interfacce tra aria e fluido nel polmone danneggiato

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

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

Danni causati dalla ventilazione non invasiva

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

Dati recenti suggeriscono una **lesione polmonare autoinflitta (P-SILI)**¹⁵ come possibile meccanismo che aggrava il danno polmonare in questi pazienti.

Il P-SILI è generato da uno sforzo inspiratorio intenso che produce:

- (A) oscillazioni della pressione transpolmonare (cioè stress polmonare) che causano l'infrazione di grandi volumi in un compartimento aerato marcatamente ridotto dalla perdita di aerazione indotta dalla malattia;
- (B) aumenti anormali della pressione transvascolare, favorendo l'edema polmonare a pressione negativa;
- (C) uno spostamento intra-tidal di gas tra diverse zone polmonari, generato da una diversa trasmissione della forza muscolare;
- (D) lesione del diaframma.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336751/>

¹⁵ Arnal JM, Chatburn R.

Paying attention to patient self-inflicted lung injury.

Minerva Anesthesiol. 2019;85(9):940-942. doi:10.23736/S0375-9393.19.13778-9

<https://www.minervamedica.it/it/riviste/minerva-anestesiologica/articolo.php?cod=R02Y2019N09A0940>

Linee guida per la gestione clinica del paziente COVID-19

Esistono differenze tra il danno polmonare avanzato indotto da COVID-19 e i cambiamenti osservati nelle sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS) come definito dai criteri di Berlino.¹⁶

In un modello patofisiologicamente plausibile, ma attualmente non ancora istopatologicamente comprovato, si distinguono due tipi (tipo L e tipo H), che corrispondono a una fase iniziale e tardiva.¹⁷

Polmonite COVID-19 tipo L

E' caratterizzata da:

- **Bassa elasticità.** La compliance e la quantità di gas nel polmone è quasi normale
- **Basso rapporto ventilazione-perfusione (VA/Q):** l'ipossiemia può essere meglio spiegata dalla perdita di regolazione della perfusione e dalla perdita di vasocostrizione ipossica. Di conseguenza, in questa fase, la pressione dell'arteria polmonare dovrebbe essere quasi normale.
- **Basso peso polmonare:** Sulla TAC sono presenti solo densità a vetro smerigliato, localizzate principalmente in modo subpleurico e lungo le fessure polmonari. Di conseguenza, il peso polmonare è solo moderatamente aumentato
- **Bassa reclutabilità polmonare:** la quantità di tessuto non aerato e la reclutabilità sono molto basse.

L'evoluzione della malattia: la transizione tra fenotipi.

I pazienti di tipo L possono rimanere invariati per un periodo e quindi migliorare o peggiorare.

La possibile caratteristica chiave che determina l'evoluzione della malattia, oltre alla gravità della malattia stessa, è la profondità della pressione intratoracica negativa associata all'aumento del volume corrente nella respirazione spontanea.

¹⁶ Sindrome del distress respiratorio acuto

<https://www.erswhitebook.org/files/public/Italian%20PDFs/20.Sindrome%20del%20Distress....pdf>

¹⁷ Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P. et al.

COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?

Intensive Care Med 46, 1099–1102 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>

<https://rdocu.be/b5Q4S>

In effetti, la combinazione di una pressione intratoracica inspiratoria negativa e una maggiore permeabilità polmonare dovuta all'infiammazione provoca edema polmonare interstiziale.

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

Polmonite COVID-19 tipo H

Il paziente di tipo H presenta:

- **Alta elasticità.** La diminuzione del volume di gas dovuta all'aumento dell'edema spiega l'aumento dell'elasticità polmonare.
- **alto shunt da destra a sinistra.** Ciò è dovuto alla frazione della gittata cardiaca che perfonde il tessuto non aerato che si sviluppa nelle regioni polmonari dipendenti a causa dell'aumentato edema e della pressione sovrapposta.
- **Peso polmonare elevato.** L'analisi quantitativa della TAC mostra un notevole aumento del peso polmonare (> 1,5 kg), nell'ordine di grandezza delle ARDS gravi.
- **Alta reclutabilità polmonare.** L'aumentata quantità di tessuto non aerato è associata, come nei casi di ARDS grave, ad una maggiore reclutabilità.

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

Se non gestito in modo esperto e individuale con considerazione delle caratteristiche vasocentriche, un paziente COVID-19 con ARDS ("**CARDS**" COVID-19 patient with ARDS)¹⁸ può eventualmente sviluppare un fallimento multiorgano, anche quando non di età avanzata o predisposti da comorbidità preesistenti.

Da questo modello concettuale, ne consegue che il trattamento respiratorio offerto ai pazienti di tipo L e di tipo H deve essere diverso.

I pazienti che si convertono al tipo H possono entrare rapidamente in una spirale di ipossiemia, shunting e spazio morto ventilatorio verso l'ARDS in piena regola. Ne

¹⁸ Marini JJ, Gattinoni L.

Management of COVID-19 Respiratory Distress

[published online ahead of print, 2020 Apr 24]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.6825.

doi:10.1001/jama.2020.6825

https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/03/JAMA_Marini_management-respiratory-distress-april-2020.pdf

segue che è di vitale importanza riconoscere e interrompere la conversione fenotipica e l'ingresso nel **VILI vortex** (precipitazione nel danno polmonare da ventilazione).

Va tenuto presente che:

- Non sono disponibili prove di studi clinici di alta qualità che affrontino i tempi ottimali di intubazione nell'ARDS
- L'intubazione potrebbe essere utile nei pazienti con elevata pulsione respiratoria (tosse) e ad alto rischio di danno polmonare autoinflitto dal paziente
- La ventilazione non invasiva è stata associata a peggiori risultati quando il rapporto $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$ nell'ARDS
- Le conseguenze dannose dell'intubazione e della ventilazione invasiva (p. es., correlate a sedazione, paralisi e complicanze del tubo endotracheale) potrebbero superare i benefici, specialmente nei pazienti con ipossiemia lieve e senza una pulsione respiratoria elevata o un lavoro di respirazione;

Stress cardiovascolare

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

Allo stesso tempo, a causa dell'iperventilazione, il cuore può anche essere stressato da un aumento della ricarica del ventricolo sinistro. L'aumento dello sforzo respiratorio porta ad un aumento della pressione intratoracica negativa, in modo da aumentare la pressione transmurale per il ventricolo sinistro.

Protezione del personale

In linea di principio, gli aerosol possono trasmettere particelle infettive contenenti virus.

I sistemi aperti o i sistemi di perdita (le cosiddette maschere ventilate) possono aumentare il rilascio di particelle respirabili.

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

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

Risultati epidemiologici sugli esiti dei pazienti in ICU

Studi svolti nei pazienti con ARDS (che rappresentano circa il 10% delle ammissioni in ICU, di cui normalmente il **23%** viene sottoposto alla ventilazione meccanica) riportano un tasso molto alto di mortalità, circa il **39%**, e sfortunatamente le attuali strategie di ventilazione protettiva non sembrano avere un beneficio significativo nell'abbassare l'incidenza della mortalità.¹⁹

Zangrillo et al hanno recentemente reso disponibili nell'Appendice online "*Characteristics, Treatment, Outcomes, and Cause of Death of Invasively Ventilated Patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy*" i risultati Su 1591 pazienti COVID-19 ricoverati in ICU²⁰:

¹⁹ Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al.

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

²⁰ Characteristics, Treatment, Outcomes, and Cause of Death of Invasively Ventilated Patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy

https://ccr.cicm.org.au/config/cicm-ccr/media/PDF/June-COVID-19/OA2/CCR_Zangrillo128_Sept2020_Online_Appendix.pdf

Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.

Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy

[published online ahead of print, 2020 Apr 6]. JAMA. 2020;323(16):1574-1581.

doi:10.1001/jama.2020.5394

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136855/>

Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M.

Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response

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

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

E' importante riportare anche i risultati dello studio pubblicato il 23 Aprile 2020 degli stessi autori ²¹: dei 73 pazienti inclusi nello studio, la maggior parte erano **uomini (83,6%)**, l'età media era di **61 anni** (intervallo interquartile [IQR], 54-69 anni) e l'**ipertensione** colpiva il **52,9%** dei pazienti.

La **linfocitopenia** (mediana, $0,77 \times 10^3$ per mm^3 ; IQR, $0,58-1,00 \times 10^3$ per mm^3), l'**iperinfiammazione** con proteina C-reattiva (mediana, 184,5 mg / dL; IQR, 108,2-269,1 mg / dL) e lo **stato pro-coagulante** con D-dimero (mediana, $10,1 \mu\text{g} / \text{m}^2$; IQR, $5,0-23,8 \mu\text{g} / \text{m}^2$) erano presenti. Il volume corrente mediano era di 6,7 mL / kg (IQR, 6,0-7,5 mL / kg) e la pressione di fine espirazione positiva mediana era di 12 cmH₂O (IQR, 10-14 cmH₂O). Nei primi 3 giorni, il posizionamento prono (12-16 h) è stato utilizzato nel 63,8% dei pazienti e l'ossigenazione extracorporea della membrana in cinque pazienti (6,8%).

[published online ahead of print, 2020 Mar 13]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.4031.

doi:10.1001/jama.2020.4031

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188>

²¹ Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, et al.

Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy

[published online ahead of print, 2020 Apr 23]. Crit Care Resusc. 2020;

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353223/>

Dopo un **follow-up mediano di 19,0 giorni** (IQR, 15,0-27,0 giorni), 17 pazienti (**23,3%**) erano deceduti, 23 (**31,5%**) erano stati **dimessi dall'ICU** e 33 (**45,2%**) stavano ricevendo **ventilazione meccanica invasiva** in terapia intensiva. L'età avanzata (odds ratio [OR], 1,12; 95% CI, 1,04-1,22; P = 0,004) e ipertensione (OR, 6,15; 95% CI, 1,75-29,11; P = 0,009) erano associati alla mortalità, mentre il miglioramento precoce nel rapporto tra pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO₂) e la frazione di ossigeno inspirato (FiO₂) è stato associato con la dimissione dalla terapia intensiva (P = 0,002 per l'interazione).

Al momento, nell'analisi statistica dei dati presentati non è stata valutata l'incidenza della mortalità associata all'utilizzo della ventilazione meccanica, in particolare quella invasiva, e l'associazione tra lo stato ipercoagulativo dei pazienti COVID-19 in ICU e la mortalità per danno polmonare da ventilatore, in quanto non è stato effettuato all'atto del ricovero e dell'accettazione in ICU, e solo in parte all'atto della dimissione o del decesso mediante autopsia, uno screening strumentale e analitico finalizzato a questo scopo. Rimane perciò ancora da definire per questi pazienti l'impatto della scelta di utilizzare la ventilazione invasiva, e la sua tempistica, sulla mortalità dei pazienti in ICU.

Lodigiani et al ²² hanno recentemente pubblicato i risultati sull'incidenza di complicazioni coagulative in pazienti ricoverati presso l'ospedale Humanitas (Milano): gli eventi tromboembolici si sono verificati con un tasso cumulativo del **21%**. 8 eventi si sono verificati in pazienti in terapia intensiva (16,7%; IC 95% 8,7% –29,6%) corrispondenti a un tasso cumulativo del **27,6%**. 20 eventi si sono verificati nei pazienti del reparto di medicina generale (6,4%; IC 95% 4,2% –9,6%) corrispondenti a un tasso cumulativo del **6,6%**.

44 pazienti sono stati sottoposti a test di imaging di TEV e in 16 pazienti (36%) è stata confermata la TEV. L'angiografia polmonare con tomografia computerizzata (CTPA) è stata eseguita in 30 pazienti, corrispondente al 7,7% del totale (numero molto limitato che può nascondere un'importante sottostima dell'incidenza), e l'embolia polmonare è stata confermata in 10 (33% di CTPA).

²² Lodigiani C, Iapichino G, Carena L, et al.

Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy.

Thromb Res. 2020;191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177070/>

Il tasso di ictus ischemico e ACS/IM è stato rispettivamente del 2,5% e dell'1,1%. La CID evidente era presente in 8 pazienti (2,2%).

La presenza di un profilo di ipercoagulazione nei pazienti COVID-19 ha portato i medici a modificare il protocollo per la tromboprofilassi e il trattamento dei pazienti in terapia intensiva ²³. Tuttavia il dibattito sulla necessità e l'efficacia nel ridurre la mortalità di questo protocollo è ancora oggetto di dibattito tra gli esperti. ²⁴

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

- la ventilazione meccanica (OR 1.56),
- l'immobilità (OR 2.14),
- il catetere venoso femorale (OR 2.24),
- i sedativi (OR 1.52)
- i farmaci paralizzanti (OR 4.81) ²⁵

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

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

²³ Patti G, Lio V, Cavallari I, et al.

Terapie antitrombotiche in pazienti con infezione da SARS-CoV-2: dalle attuali evidenze alle ragionevoli raccomandazioni – Position paper del Gruppo di Studio Aterosclerosi, Trombosi e Biologia Vascolare [Antithrombotic treatments in patients with SARS-CoV-2 infection: from current evidence to reasonable recommendations - A position paper from the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology].

G Ital Cardiol (Rome). 2020;21(7):489-501. doi:10.1714/3386.33634

https://www.giornaledicardiologia.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=3386&id=33634

²⁴ Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al.

COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET).

Blood Transfus. 2020;18(3):167-169. doi:10.2450/2020.0083-20

http://www.sah.org.ar/pdf/covid-19/083-20_pre-publishing.pdf

²⁵ Cook D, Attia J, Weaver B et al.

Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients.

J Crit Care 2000;15:127-32.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11138871/>

La somma di questi effetti è che la gittata cardiaca può diminuire, specialmente in presenza di ipovolemia o in soggetti con riflessi cardiovascolari compromessi e la conseguente esacerbazione della stasi venosa aumenta il rischio di TEV.²⁶

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

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

Questa suscettibilità al danno fatale da ventilazione meccanica invasiva (IV) è supportata in particolar modo dallo studio svolto da Jing Hua et al²⁷ *"Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan"* pubblicato il 26.06.2020, in cui sono stati raccolti e analizzati i dati di 469 pazienti in terapia intensiva COVID-19 ricoverati da febbraio 2020 a fine marzo in 13 unità di terapia intensiva a Wuhan.

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

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

²⁶ Zochios, V. A., & Keeshan, A.

Pulmonary Embolism in the Mechanically-Ventilated Critically Ill Patient: Is it Different? *Journal of the Intensive Care Society*, (2013) 14(1), 36–44. <https://doi.org/10.1177/175114371301400109>
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/175114371301400109>

²⁷ Hua J, Qian C, Luo Z, Li Q, Wang F.

Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan.

Crit Care. 2020;24(1):348. Published 2020 Jun 16. doi:10.1186/s13054-020-03044-9
<https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-020-03044-9>

10 pazienti (8,8%) nel gruppo IV avevano anche ricevuto l'implementazione dell'ECMO.

Nella discussione dei risultati gli autori sottolineano che dai dati raccolti risulta che i pazienti nel gruppo IV erano più anziani con un più alto tasso di stato di iperinfiammazione al momento del ricovero rispetto agli altri due gruppi e che questi fattori possono portare alla rapida progressione dell'insufficienza respiratoria e all'esito fatale²⁸.

In conclusione, dai dati da Wuhan presentati in questo articolo, i pazienti COVID-19 sottoposti a ventilazione invasiva hanno mostrato esiti molto sfavorevoli.

Ciò suggerisce che l'intubazione precoce potrebbe non aiutare i pazienti ma addirittura portare ad un esito opposto.

²⁸ Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/>