Dr. Panaiotis Finamore, M.D. Ph.D.

Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico

Incidenza, fattori di rischio e prognosi dello pneumomediastino in pazienti COVID-19 non ricoverati in unità di terapia intensiva

SOCIETÀ ITALIANA DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA

Roma, 30 novembre - 3 dicembre 2022

UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE

Introduzione

L'incidenza di pneumomediastino (PNM) in corso di ventilazione meccanica non invasiva, e addirittura in corso di ossigenoterapia ad alto e basso flusso, durante la pandemia da COVID-19 è stata significativamente più elevata di quanto osservato in epoca pre pandemica in corso di ventilazione protettiva secondo i criteri del ARDS network trial [*Acute Respiratory Distress Syndrome Network, NEJM, 2000*], anche in ambiente non intensivo.

L'ipotesi dello studio è che la più elevata incidenza di PNM in corso di polmonite da COVID-19 sia il risultato di un'esteso danno polmonare indotto da virus e che l'incidenza di PNM peggiori la prognosi, aumentando il rischio di intubazione e di morte.

Obiettivo dello studio è valutare l'incidenza, i fattori di rischio e la prognosi dello PNM in pazienti con polmonite COVID-19 da grave a critica non ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI).

Materiali e metodi

Studio osservazionale, monocentrico e restrospettivo con raccolta dei dati di pazienti ricoverati tra Ottobre 2020 e Giugno 2021 (secondo ondata italiana) presso il COVID center della Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma.

Criterio di inclusione:

- Ricovero ospedaliero in degenza ordinaria o terapia sub-intensiva respiratoria con diagnosi di polmonite COVID-19, accertata mediante tampone nasofaringeo (RT-PCR) e TC del torace, con malattia grave o critica secondo la classificazione dell'OMS [*WHO Clinical Management of Covid-19—Interim Guidance*];

Criteri di esclusione:

- Assenza di insufficienza respiratoria;
- Osservazione di durata inferiore alle 24 ore;
- Accesso in reparto proveniente da UTI;

Materiali e metodi

All’accettazione, tutti i pazienti hanno eseguito:

- Valutazione clinica, laboratoristica ed emogasanalisi arteriosa
- TC torace con o senza mezzo di contrasto, con misurazione del Severity Score (CT-SS)

Il CT-SS è un indice semi-quantitativo utilizzato per quantificare la polmonite da COVID-19. L’estensione lobare è visivamente quantificata dal radiologo con una scala Likert che va da 0 a 4, a seconda che l’estesione sia <25%, 25-50%, 50-75% e >75%, ed il punteggio finale è dato dalla somma dei punteggi dei singoli lobi (range 0-20).

Sono stati raccolti i dati relativi al ricorso all’ossigenoterapia a basso flusso (LFOT), ad alto flusso (HFOT) e alla ventilazione non invasiva (CPAP/NIV), raccogliendo nell’ultimo caso i valori pressori impostati sul ventilatore.

Tutti i partecipanti hanno ricevuto terapia secondo linee guida disponibili.

I pazienti sono stati seguiti fino alla dimissione o alla morte, annotando la data della diagnosi di PNM, dell’intubazione oro-tracheale (IOT) e della dimissione/morte.

Analisi statistica

Le caratteristiche della popolazione sono state riportate mediante statistiche descrittive ed il confronto tra pazienti che hanno e non hanno sviluppato PNM è stato eseguito con test χ^2 o test *t* di Student, o test dei ranghi di Wilcoxon, a seconda della tipologia e distribuzione della variabile.

L'associazione tra PNM e le variabili cliniche, laboratoristiche e radiologiche è stata valutata mediante modello di regressione logistica, correggendo per età, sesso e comorbidità.

Nel modello è stato considerato il valore peggiore del rapporto pressione arteriosa e frazione inspiratoria di ossigeno (PaO_2/FiO_2) e del CT-SS (nei pazienti che hanno ripetuto l'esame).

Per correggere per l'*immortal time bias*, è stata condotta un'analisi tempo-dipendente suddividendo il follow-up in:

- tempo dal ricovero alla diagnosi (tempo 1)
- tempo dalla diagnosi all'outcome (tempo 2)

Analisi statistica

La mortalità è stata valutata mediante stimatore di Kaplan Meier, mentre il rischio di IOT è stato valutato mediante stimatore di Aalen-Johansen, considerando l'evento morte come competing risk.

Previa verifica della proporzionalità del rischio mediante valutazione dei residui di Schöenfeld e del log-log survival plot, l'hazard ratio (HR) di morte è stato calcolato utilizzando un modello di Cox con covariate tempo-dipendenti, aggiustando per età, sesso e CT-SS. L'HR di IOT è stato calcolato mediante modello di Fine & Gray, aggiustando per le medesime variabili, considerando l'evento morte come competing risk.

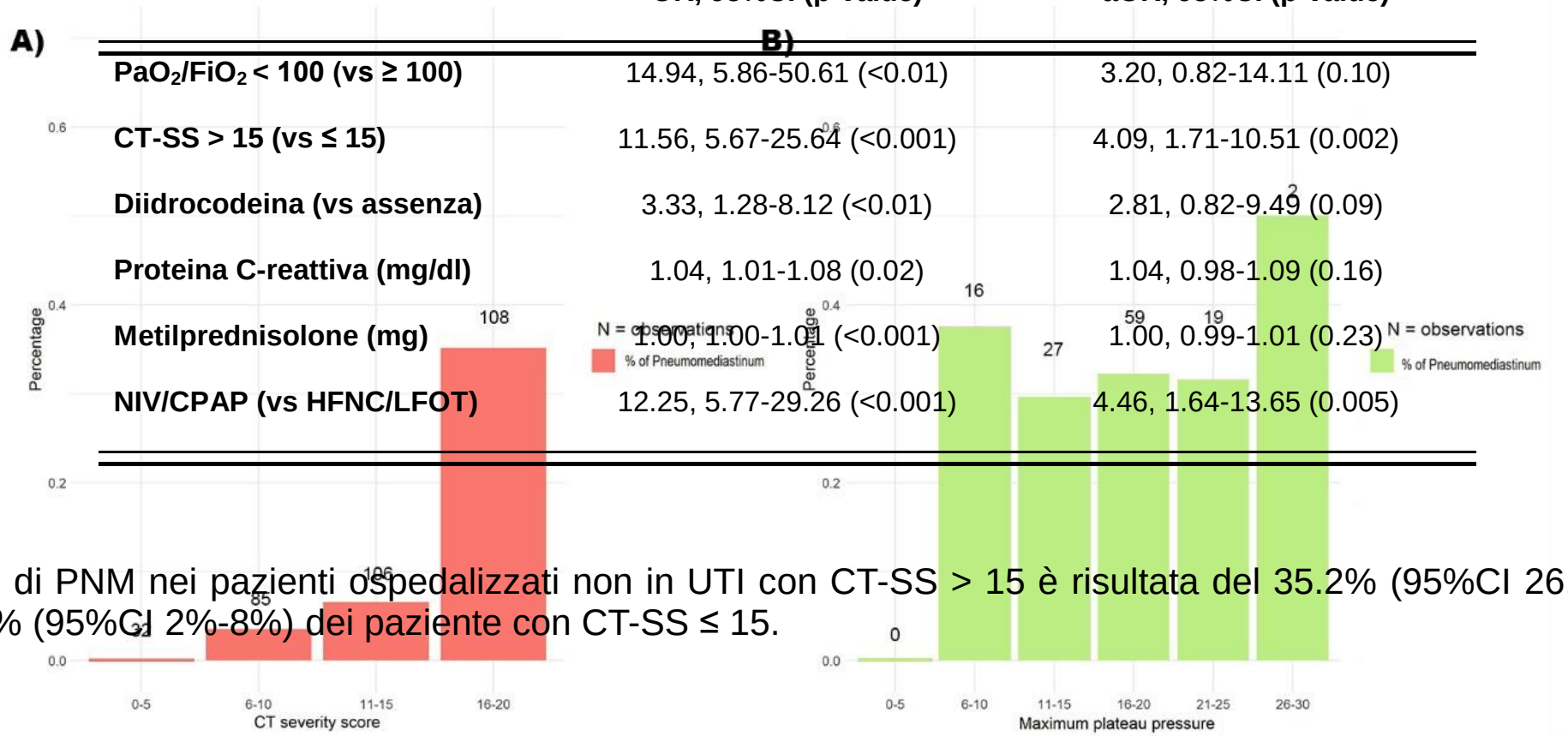
Le analisi sono state eseguite mediante software R 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020), utilizzando i pacchetti «survival», «surviminer» e «cmprsk».

	Popolazione (n:331)	Pneumomediastino		P-value
		No (n:283)	Sì (n:48)	
Età, anni, media (DS)	66 (14)	66 (15)	66 (10)	0.77
Sesso (M), Nº (%)	232 (70)	194 (69)	38 (79)	0.19
BMI, Kg/m^2, media (DS)	28 (4)	28 (5)	27 (3)	0.17
Comorbidità				
Ipertensione arteriosa, No (%)	181 (55)	156 (55)	25 (52)	0.81
Diabete mellito, Nº (%)	69 (21)	59 (21)	10 (21)	0.99
BPCO, Nº (%)	31 (9)	30 (11)	1 (2)	0.11
PaO_2/FiO_2 (ricovero), media (DS)	172 (93)	180 (94)	120 (68)	<0.001
PaO_2/FiO_2 (picco), media (DS)	134 (89)	145 (91)	67 (19)	<0.001
Analisi di laboratorio				
Globuli bianchi (cell/µL), media (DS)	9580 (4514)	9574 (4650)	9613 (3652)	0.95
Linfociti (cell/µL), media (DS)	1003 (1910)	1046 (2023)	752 (999)	0.12
Creatinina (mg/dl), media (DS)	0.95 (0.55)	0.96 (0.55)	0.89 (0.55)	0.45
Proteina C-reattiva (mg/dl), media (DS)	8.9 (7.6)	8.5 (7.6)	11.5 (7)	0.01
CT-SS (ricovero), media (DS)	10.8 (4.3)	10.4 (4.2)	13.7 (4)	<0.001
CT-SS (picco), media (DS)	12 (5)	12 (5)	17 (3)	<0.001
Pneumomediastino, Nº (%)	48(15)	-	-	-
Tempo dal ricovero allo pneumomediastino (giorni), media (DS)	8 (6)	-	-	-
Pneumotorace, Nº (%)	22 (7)	3 (1)	19 (40)	<0.001
Terapie				
LFOT, Nº (%)	109 (33)	109 (100)	0 (0)	<0.001
HFNC, Nº (%)	100 (30)	92 (92)	8 (8)	0.04
CPAP/NIV, Nº (%)	122 (37)	82 (67)	40 (33)	<0.001
Remdesivir, Nº (%)	59 (18)	53 (19)	6 (13)	0.43
Plasma iperimmune, Nº (%)	2 (1)	1(0)	1 (2)	0.66
Metilprednisolone (dosaggio cumulativo, mg), Nº (%)	970 (704)	907 (635)	1355 (948)	0.01
Diidrocodeina, Nº (%)	24 (7)	16 (6)	8 (17)	0.01
Ospedalizzazione (giorni), mediana (IQR)	13 (13.5)	11 (11)	25 (30.2)	<0.001
Outcome				
Intubatione orotracheale, Nº (%)	50 (15)	22 (8)	28 (58)	<0.001
Morte, Nº (%)	88 (27)	57 (20)	31 (65)	<0.001

Risultati

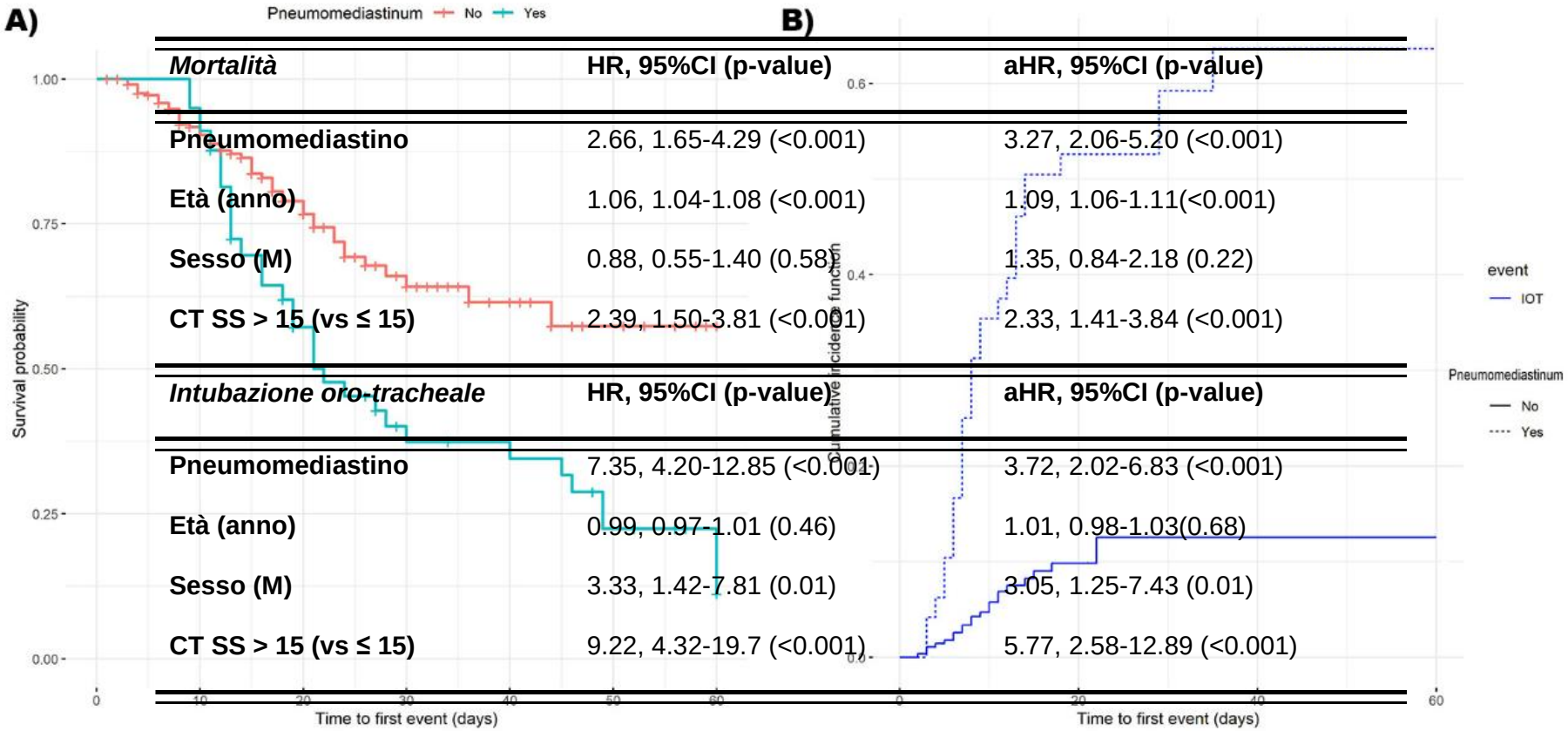
L'incidenza di PNM nei pazienti ospedalizzati non in UTI è risultata del 14.5% (95%CI 10.9%-18.8%), con un incidence rate di 3.5 casi ogni 100 ricoverati al mese (95%CI 2.6-4.8).

	OR, 95%CI (p-value)	aOR, 95%CI (p-value)
PaO_2/FiO_2 < 100 (vs ≥ 100)	14.94, 5.86-50.61 (<0.01)	3.20, 0.82-14.11 (0.10)
CT-SS > 15 (vs ≤ 15)	11.56, 5.67-25.64 (<0.001)	4.09, 1.71-10.51 (0.002)
Diidrocodeina (vs assenza)	3.33, 1.28-8.12 (<0.01)	2.81, 0.82-9.49 (0.09)
Proteina C-reattiva (mg/dl)	1.04, 1.01-1.08 (0.02)	1.04, 0.98-1.09 (0.16)
Metilprednisolone (mg)	1.00, 1.00-1.01 (<0.001)	1.00, 0.99-1.01 (0.23)
NIV/CPAP (vs HFNC/LFOT)	12.25, 5.77-29.26 (<0.001)	4.46, 1.64-13.65 (0.005)



L'incidenza di PNM nei pazienti ospedalizzati non in UTI con CT-SS > 15 è risultata del 35.2% (95%CI 26.2%-44.9%) versus 4.5% (95%CI 2%-8%) dei paziente con CT-SS ≤ 15.

Risultati



Mortalità	HR, 95%CI (p-value)	aHR, 95%CI (p-value)
Pneumomediastino	2.66, 1.65-4.29 (<0.001)	3.27, 2.06-5.20 (<0.001)
Età (anno)	1.06, 1.04-1.08 (<0.001)	1.09, 1.06-1.11(<0.001)
Sesso (M)	0.88, 0.55-1.40 (0.58)	1.35, 0.84-2.18 (0.22)
CT SS > 15 (vs ≤ 15)	2.39, 1.50-3.81 (<0.001)	2.33, 1.41-3.84 (<0.001)

Intubazione oro-tracheale	HR, 95%CI (p-value)	aHR, 95%CI (p-value)
Pneumomediastino	7.35, 4.20-12.85 (<0.001)	3.72, 2.02-6.83 (<0.001)
Età (anno)	0.99, 0.97-1.01 (0.46)	1.01, 0.98-1.03(0.68)
Sesso (M)	3.33, 1.42-7.81 (0.01)	3.05, 1.25-7.43 (0.01)
CT SS > 15 (vs ≤ 15)	9.22, 4.32-19.7 (<0.001)	5.77, 2.58-12.89 (<0.001)

Conclusioni

I pazienti con polmonite COVID-19 non ricoverati in UTI hanno un alto rischio di sviluppare PNM, soprattutto se presentano un esteso danno polmonare. Lo PNM aumenta di circa tre-quattro volte il rischio di intubazione e morte.

Punti di forza:

- Diagnosi di PNM basata su TC e non Rx del torace
- Correzione per l'immortal time bias
- Ampia casistica

Limitazioni:

- La TC del torace è stata ripetuta solo per motivi clinici o dopo 10 giorni di ricovero (rischio di sottostima di PNM nei casi paucisintomatici)
- I pazienti del gruppo CPAP/NIV spesso alternavano con HFNC e non è possibile con certezza sapere in quale momento si sia verificato lo PNM
- La mancanza di dati sullo status pre-COVID del polmone non ha consentito di correggere per un baseline

Grazie per l’attenzione