

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
STATALE**

**Dipartimento di Medicina e Chirurgia**

**Scuola di Specializzazione in Medicina di Emergenza-Urgenza**



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO**

Relatrice: Prof.ssa Anna Lodovica Fracanzani

Correlatore: Dott. Livio Colombo

Tesi di specializzazione di:

Dott. Alfredo Macheda

Matricola S61199

**“Correlazione fra gradiente alveolo-arterioso, rapporto P su F e  
reperiti TC nelle polmoniti associate a COVID-19 nel  
Dipartimento di Emergenza-Urgenza”**

Anno accademico 2019/2020

## INTRODUZIONE

Sono ormai passati quasi due anni da quando il *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2)*, responsabile della sindrome nota come **COVID-19**, si è diffuso in tutto il mondo, provocando più di **242 milioni di casi, quasi 5 milioni di morti** correlati ad infezione [1] e la più grave minaccia sanitaria, sociale ed economica delle ultime decadi.

Al giorno d'oggi è ben noto che la più importante caratteristica del SARS-CoV-2 è la sua capacità di causare polmoniti di gravità da lieve a severa, con **addensamenti ed aree a vetro smerigliato** (*ground-glass opacities, GGOs*) come equivalente radiologico più frequente [2]. Nel corso del tempo è tuttavia emerso come il SARS-CoV-2 sia in grado di causare una sindrome multi-organo più che una sepsi polmonare [3]: sono infatti stati descritti casi di coinvolgimento cardiaco [4, 5], renale [6], gastrointestinale [7] e neurologico [8]; è inoltre da sottolineare il fatto che numerose evidenze indicano che il corso della malattia può essere aggravato dall'insorgenza di coagulazione intravascolare disseminata (CID) con frequenti eventi trombotici sia profondi sia polmonari [9], di gravità a volte estrema anche in soggetti sani [10].

Approssimativamente il 20% dei pazienti COVID-19 sviluppa sintomi respiratori severi, con una mortalità complessiva di circa il 2%. I sintomi principali sono febbre, tosse secca, dispnea e addensamenti polmonari bilaterali all'imaging polmonare [11]; i pazienti più gravi presentano sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) grave e insufficienza respiratoria, che costituisce il principale motivo di ricovero in Terapia Intensiva [12].

Vista la possibilità di presentazioni cliniche acute e fulminanti di COVID-19 [13-15] è imperativa, specie nei Dipartimenti di Emergenza-Urgenza, la precoce identificazione dei pazienti con malattia polmonare di gravità maggiore e ad alto rischio di evoluzione clinica negativa, al fine di migliorare la prognosi e la gestione delle risorse, in particolare anche dell'utilizzo degli esami radiologici.

## INDICI DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Tra i pazienti COVID-19 il riscontro di insufficienza respiratoria è comune; questa viene oggettivata dalla misura di alcuni parametri.

La **saturatione al pulsossimetro** (spO<sub>2</sub>), sebbene sia un dato immediato e sicuramente utile in condizioni di emergenza-urgenza, non è affidabile nello

stabilire la gravità di una insufficienza respiratoria: in pazienti con polmonite COVID-19 infatti è possibile riscontrare valori di spO<sub>2</sub> soddisfacenti con tuttavia bassi valori di pressione arteriosa di ossigeno (PaO<sub>2</sub>), portando pertanto ad una sottostima del grado di insufficienza respiratoria [16].

Il parametro probabilmente più comunemente utilizzato, in particolare nelle ARDS, è il **rapporto fra la pressione parziale di ossigeno arterioso e la frazione inspirata di ossigeno** (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - P/F), misurabile facilmente anche da macchine emogasanalizzatrici in Pronto Soccorso. Il rapporto P/F permette, in accordo con la definizione di Berlino, di categorizzare 3 gradi di ARDS: lieve (P/F fra 300 - 200), moderata (P/F fra 200 - 100) e severa (P/F < 100) [17].

Un altro utile indice di insufficienza respiratoria è il **gradiente alveolo-arterioso** (gradiente A-a) che misura la differenza tra la pressione di ossigeno negli alveoli (PAO<sub>2</sub>) e le arterie (PaO<sub>2</sub>). La pressione arteriosa di ossigeno può essere facilmente misurabile con emogasanalisi (EGA); la pressione alveolare di ossigeno non è invece facilmente calcolabile e va ottenuta mediante l'equazione dei gas alveolari. Il gradiente può quindi essere calcolato come segue:

$$DA-aO_2 = [(P_{atm} - P_{H_2O}) FiO_2 - PaCO_2/RQ] - PaO_2$$

Dove P<sub>atm</sub> = pressione atmosferica, 760 mmHg a livello del mare; P<sub>H<sub>2</sub>O</sub> = pressione parziale di vapore acqueo, pari a 47 mmHg a temperatura standard; FiO<sub>2</sub> = frazione inspirata di ossigeno, 21% in aria ambiente; PaCO<sub>2</sub> = pressione arteriosa parziale di CO<sub>2</sub>, misurabile facilmente con un'EGA; RQ = quoziente respiratorio (CO<sub>2</sub> espirata/O<sub>2</sub> inspirato), considerabile per semplicità come costante del valore di 0.8, anche in pazienti con malattia polmonare severa.

Il gradiente alveolo-arterioso atteso può essere più facilmente stimato con la seguente equazione:

$$\text{Gradiente alveolo-arterioso atteso} = (Et\grave{a} + 10) / 4$$

Il gradiente alveolo-arterioso normale è virtualmente pari a zero, ovvero tutto l'ossigeno diffonde attraverso la membrana alveolare verso i capillari. La sua utilità sta nel fatto che può indicare se una ipossia è secondaria a disfunzione dell'unità alveolo-capillare (in questo caso il gradiente sarà aumentato rispetto all'atteso, cioè meno ossigeno del previsto attraverserà le membrane alveolari per arrivare al circolo ematico), oppure dovuta ad altra ragione (il gradiente sarà normale o diminuito) [18].

Misurazioni affidabili del gradiente alveolo-arterioso sono purtroppo solo possibili quando il paziente respira in aria ambiente o durante ventilazione meccanica, data la necessità di conoscere il valore preciso della FiO<sub>2</sub> [19].

## LA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA NELLA POLMONITE COVID-19

Il ruolo della tomografia computerizzata (TC) nei pazienti COVID-19 è in continua evoluzione; in uno studio è stato evidenziato come la TC abbia una sensibilità del 95% nella diagnosi precoce di COVID attraverso l'identificazione di opacità a vetro smerigliato [20]. In una delle prime metanalisi pubblicate nel marzo 2020 da un gruppo di studio cinese [21], questo tipo di reperto radiologico è risultato essere il più frequentemente riscontrato (83% dei pazienti), seguito da un pattern misto vetro smerigliato/consolidamenti (58%); reperti di frequente riscontro sono l'ispessimento pleurico (52%), l'ispessimento dei setti interlobari (48%) e il broncogramma aereo (42%). Altri reperti, meno frequenti, includono il pattern detto "crazy paving" (opacità polmonari associate a un ispessimento dei setti interlobulari - 15%), versamento pleurico (6%), bronchiectasie (5%), versamento pericardico (4%) e linfadenopatie (3%).

Diversi sistemi di classificazione sono stati proposti e utilizzati per quantificare il grado di coinvolgimento polmonare alla TC. Khosravi et al. hanno proposto uno score di severità chiamato *CCS (CT severity score)* basato sulla percentuale di parenchima coinvolto attraverso l'analisi di 6 aree polmonari; il loro lavoro ha inoltre dimostrato come il *CCS* è correlato sia al rischio di ricovero in Terapia Intensiva sia al rischio di intubazione e morte [22]. Un altro score proposto è quello di Pan et al. [23], calcolato a partire dall'analisi dell'estensione di malattia in ognuno dei lobi polmonari, calcolato come percentuale di parenchima coinvolto da malattia, e ottenendo quindi lo score finale (da 0 a 25) come somma dei punteggi di ogni lobo. Altro score è il *CT severity score (CT - SS)* sviluppato da Sayeed et al. [24], nel quale si divide il parenchima polmonare in 20 zone, ad ognuna delle quali è assegnato un punteggio (da 0 a 2) in relazione alla percentuale coinvolta; il punteggio finale (da 0 a 40) è dato dalla somma dei punteggi parziali.

Sebbene uno score basato sui reperti TC non sia stato ancora validato a livello internazionale, è stato ampiamente dimostrato come una percentuale elevata di coinvolgimento polmonare sia predittiva di mortalità a breve termine [25]. Risultati simili sono stati ottenuti da Colombi et al. [26], che hanno trovato una correlazione positiva fra estensione alla TC e ricovero in Terapia Intensiva e morte, su una popolazione di 236 pazienti.

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

L'obiettivo dello studio consiste nell'analizzare la correlazione fra i principali indicatori di insufficienza respiratoria facilmente misurabili in Pronto Soccorso (P/F - gradiente alveolo-arterioso) e i reperti radiologici riscontrati alla TC, in termini sia quantitativi (percentuale di coinvolgimento polmonare) sia qualitativi (solo opacità a vetro smerigliato/opacità a vetro smerigliato associate ad addensamenti polmonari, i due pattern più frequentemente descritti in letteratura). Se una tale correlazione esistesse, ciò consentirebbe di stimare il grado di coinvolgimento polmonare sulla base dei dati respiratori con l'obiettivo ultimo di identificare il più precocemente possibile pazienti a rischio maggiore di morte e malattia severa senza necessità di effettuare esami radiologici di secondo livello, come la TC del torace.

## **MATERIALI E METODI**

### **Selezione dei pazienti**

La popolazione analizzata consiste in 112 pazienti assistiti presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale San Paolo di Milano dal 28 febbraio al 30 marzo 2020, con diagnosi di COVID-19 ottenuta mediante RT-PCR.

Criteri di inclusione:

- pazienti di età maggiore di 18 anni
- pazienti per i quali fosse disponibile un'emogasanalisi in aria ambiente ottenuto all'arrivo in Pronto Soccorso
- pazienti sottoposti a TC senza mezzo di contrasto entro 12 ore dall'arrivo in Pronto Soccorso con evidenza di polmonite di grado da lieve a severo

Criteri di esclusione:

- pazienti di età inferiore a 18 anni
- pazienti per i quali non fossero disponibili i dati EGA
- pazienti con TC negativa
- pazienti in ossigenoterapia all'arrivo in Pronto Soccorso

## ACQUISIZIONE IMMAGINI TC

Le TC torace senza mezzo di contrasto sono state effettuate in posizione supina, durante un singolo atto inspiratorio quando possibile, mediante una TC a 16 strati (Brightspeed VCT, General Electric Healthcare) e utilizzando i seguenti parametri: spessore dello strato 1.25 mm, incremento dello strato 1.25 mm, pitch 0.98, 120 kVp, 300 mA, velocità di rotazione del tubo radiogeno all'interno del gantry = 1 rotazione ogni 0.5 s, kernel mediastino e osso.

## ANALISI DELLE IMMAGINI TC

Le TC del torace sono state retrospettivamente analizzate in modo autonomo da due radiologi (G.P e S.T., entrambi con esperienza lavorativa maggiore di 15 anni). In particolare, i reperti radiologici sono stati analizzati in modo sia quantitativo (stimando la percentuale di parenchima coinvolto: < 25%, 26-50%, > 50%) sia qualitativo (in particolare evidenziando la presenza di opacità a vetro smerigliato e consolidamenti).

## ANALISI STATISTICA

Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando il software STATA13. Le variabili continue sono espresse come medie e deviazioni standard, quelle categoriche come numeri assoluti e percentuali. Il test T di Student è stato utilizzato per comparare le medie tra i due gruppi; l'analisi della varianza è stata utilizzata per confrontare più gruppi fra loro.

## RISULTATI

### **Dati di popolazione**

La popolazione analizzata consiste di 112 pazienti COVID-19. L'età media è risultata essere 60.3 anni (18-93), con età significativamente ( $p < 0.05$ ) maggiore tra i pazienti deceduti. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata tra i vivi e i deceduti né in termini di sesso, né in termini di numero

di giorni trascorsi dall'insorgenza dei sintomi all'arrivo in Pronto Soccorso (circa una settimana per entrambi i gruppi). Tra i parametri di ingresso, come prevedibile, sono risultati statisticamente significativi sia la  $spO_2$  ( $p < 0.0001$ ) sia la frequenza respiratoria ( $p < 0.05$ ). Fra i pazienti deceduti, le comorbidità di più frequente riscontro sono state quelle cardiovascolari (ipertensione e cardiopatia ischemica,  $p < 0.001$ ). Tutte le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella **tabella 1**.

### **Dati radiologici**

Tra i 112 pazienti analizzati mediante TC, 68 di questi presentavano un coinvolgimento parenchimale lieve ( $< 25\%$ ), 34 moderato (26-50%) e 10 severo ( $> 50\%$ ). Opacità a vetro smerigliato sono state evidenziate, con percentuali di gravità differenti, in tutti e 112 i pazienti. In 65 pazienti (il 58% del totale) le opacità a vetro smerigliato erano l'unica alterazione radiologica presente; 47 pazienti presentavano anche consolidamenti. Il 63.2% dei pazienti deceduti presentava un pattern misto di opacità a vetro smerigliato e addensamenti polmonari. I reperti TC completi sono riassunti in **tabella 2**.

### **Dati emogasanalitici**

Tramite EGA in aria ambiente abbiamo calcolato i valori P/F e gradiente alveolo-arterioso fra i pazienti vivi ed i deceduti: entrambe le differenze riscontrate sono risultate statisticamente ( $p < 0.0001$ ) significative, come si vede in **tabella 2**.

### **Correlazione fra dati TC e parametri respiratori**

Abbiamo infine analizzato la correlazione fra P/F e gradiente alveolo-arterioso in termini di percentuale parenchimale coinvolta e pattern puro vetro smerigliato/pattern misto vetro smerigliato e addensamenti. I risultati sono riassunti nelle **tabelle 3 e 4** e nelle figure **1 e 2**.

La correlazione fra percentuale di parenchima affetto da malattia ed il rapporto P/F è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) solo per percentuali di coinvolgimento polmonare superiori al 50%; al contrario, la correlazione fra percentuale di parenchima coinvolto e la differenza alveolo-arteriosa è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) per qualsiasi percentuale di malattia polmonare, anche quelle indicanti malattia lieve. Come si nota nelle figure 1 e 2, le stime intervallari fra pazienti vivi e pazienti deceduti si sovrappongono sia per

quanto riguarda il P/F sia nel caso della differenza alveolo-arteriosa, ma quest'ultimo tuttavia in maniera nettamente inferiore rispetto al P/F.

Anche la correlazione fra P/F e gradiente alveolo-arterioso e pattern puro vetro smerigliato/pattern misto vetro smerigliato e addensamenti è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ). In particolare, entrambi i parametri respiratori risultano sensibilmente peggiori nel pattern misto vetro smerigliato e addensamenti polmonari; anche in questo caso le stime intervallari si sovrappongono parzialmente; i dati completi sono riportati nella **tabella 4**.

## DISCUSSIONE

La TC del torace è diventato l'esame diagnostico di scelta nello studio dei pazienti COVID-19 data la sua rapidità, la sua diffusa disponibilità e la sua rapidità di esecuzione. Si stima che la sensibilità della TC sia del 90-95% [20, 27] quando eseguita dopo una corretta tempistica di insorgenza della malattia, considerato che il 50% dei pazienti ha una TC negativa a 3 giorni dall'esordio dei sintomi [28]. Quando eseguita in una fase compresa fra 6 e 12 giorni dall'esordio dei sintomi, in quasi il 90% dei casi i reperti polmonari sono bilaterali [29]; l'esecuzione della TC in fase precoce di malattia spiega anche il riscontro di presentazioni "atipiche", in circa il 20-30% dei pazienti, caratterizzate da lesioni unilaterali e con pattern come da polmonite in via di consolidamento [27]. Nel presente studio tutti i pazienti si sono presentati in Pronto Soccorso dopo almeno 5 giorni dall'esordio dei sintomi (in media 7 giorni).

Come accennato in precedenza, diversi studi mostrano come, all'aumentare del grado di coinvolgimento percentuale polmonare alla TC, la prognosi sia progressivamente peggiore [26, 30-32]. Anche nel nostro studio si osserva un andamento simile: infatti tra i nostri 112 pazienti la mortalità fra i pazienti con malattia lieve è stata del 7% (5 pazienti su 68), del 23% fra i pazienti con coinvolgimento moderato (8 su 34) e del 60% fra i pazienti con malattia severa (6 su 10); complessivamente quindi, per i pazienti con malattia da moderata a severa abbiamo riscontrato una mortalità del 32% (14 su 44).

Nonostante la indubbia utilità della TC non è ragionevole pensare di eseguire questo esame a tutti i pazienti che accedono in Pronto Soccorso, soprattutto per questioni di utilizzo corretto e parsimonioso delle risorse in tempi di emergenza sanitaria; tuttavia, le alternative "strumentali" alla TC eseguibili facilmente in Pronto Soccorso, ossia RX torace ed ecografia polmonare, presentano entrambe



alcuni svantaggi che la TC non possiede. La RX del torace ha una sensibilità bassa (circa il 55%) per i primi giorni di esordio dei sintomi, e necessita di controlli seriatati per raggiungere, col passare del tempo, una sensibilità di circa l'80% dopo 11 giorni [33]; queste tempistiche sono però incompatibili con i ritmi del Pronto Soccorso e soprattutto la RX non fornisce stime quantitative immediate del coinvolgimento parenchimale polmonare. Molto utile si è invece confermata l'ecografia polmonare, sia in termini quantitativi sia prognostici, vista la caratteristica distribuzione periferica e subpleurica degli addensamenti polmonari nelle polmoniti COVID-19 e vista la capacità dell'ecografia polmonare di analizzare accuratamente tale area anatomica [34], ma rimane un esame operatore dipendente e con limitazioni rilevanti per quanto riguarda la percentuale di parenchima polmonare analizzato [35]. Il nostro studio dimostra quindi come sia possibile stimare, specialmente in caso di RX torace non risolutiva oppure di ecografia polmonare dubbia, la percentuale complessiva di parenchima polmonare coinvolto da malattia, riservando l'esecuzione della TC solo in casi selezionati. Ciò vale, come evidenziato, per tutte le percentuali di danno polmonare nell'utilizzo del gradiente alveolo-arterioso e solo per percentuali maggiori del 50% nell'utilizzo del P/F.

Sono da fare tuttavia alcune considerazioni. In primo luogo, forse a causa della ridotta dimensione della popolazione oggetto dello studio, sia la curva del gradiente alveolo-arterioso sia quella del P/F mostrano alcune parti sovrapponibili tra i vivi e i deceduti, e al di sotto del 50% di interessamento polmonare la correlazione fra TC e il P/F si dimostra non significativa. I due parametri respiratori misurati quindi non sembrano essere ugualmente affidabili e probabilmente, per il minore sovrapporsi delle due curve vivi-deceduti, il gradiente alveolo-arterioso è più accurato del P/F nella correlazione con i dati TC; ulteriori studi in tal senso, magari con popolazioni più ampie, sono auspicabili.

In secondo luogo, va evidenziato il fatto che i 5 pazienti deceduti con coinvolgimento polmonare < al 25% presentavano valori di gradiente alveolo-arterioso molto alterati (mediamente 52.5 mmHg): visto il coinvolgimento non massivo del parenchima non è escludibile che il decorso clinico di questi pazienti sia stato aggravato da un evento tromboembolico a livello polmonare, dato l'elevato rischio trombotico associato al COVID-19 [36]; tuttavia non si dispone della diagnosi di certezza non avendo questi pazienti effettuato accertamenti in tal senso.

Infine, il fatto che opacità a vetro smerigliato o addensamenti siano presenti in tutti i pazienti deceduti e che nel 63.2% dei pazienti deceduti siano presenti entrambi, ma che queste alterazioni (in particolare gli addensamenti polmonari)

si rilevino anche in buona parte dei pazienti vivi, fa supporre che in termini prognostici la *quantità percentuale* di parenchima interessato da malattia sia più importante del *tipo* di alterazione. I nostri risultati dimostrano tuttavia che anche il tipo di alterazione polmonare è rilevante: i pazienti con quadro misto vetro smerigliato più addensamenti hanno infatti valori di P/F e gradiente alveolo-arterioso peggiori dei pazienti con pattern a vetro smerigliato puro ed anche una mortalità nettamente maggiore: 7 su 65 (circa l'11%) per il pattern vetro smerigliato puro, 12 su 47 (circa il 25%) per il pattern polmonare misto. La differenza di parametri respiratori e prognosi in relazione al fenotipo radiologico evidenziata nel nostro studio trova anche riscontro nella letteratura. Alcuni autori [37] infatti, sulla base del tipo di reperti TC, di compliance polmonare e di rapporto ventilazione/perfusione, suggeriscono che i pazienti COVID-19 possano essere suddivisi in due categorie: il tipo cosiddetto "L", individuabile nella fase iniziale di malattia e caratterizzato dalla presenza di aree a vetro smerigliato e normale compliance polmonare, e il tipo cosiddetto "H", caratterizzato invece da infiltrati polmonari, compliance diminuita ed elevata quantità di parenchima polmonare non areato; quest'ultimo tipo di paziente può rappresentare una evoluzione in senso negativo del tipo "L". Tale categorizzazione dei pazienti in diversi fenotipi sulla base della TC avrebbe l'utilità di adattare la terapia al tipo di pattern polmonare: si è osservato infatti che il tipo "L" (caratterizzato da opacità a vetro smerigliato) risponde bene all'ossigenoterapia con alti flussi in cannule nasali (HFNC), respirazione a pressione positiva continua (CPAP) o ventilazione non invasiva (NIV); il fenotipo "H" (caratterizzato da infiltrati bilaterali) va invece trattato come ARDS severa [37].

Le principali limitazioni di questo studio sono tre. La prima riguarda il fatto che si tratta dello studio di un singolo centro con una popolazione di ridotte dimensioni. La seconda limitazione riguarda la selezione dei pazienti: al fine di calcolare con esattezza il gradiente alveolo-arterioso sono stati esclusi dalla raccolta la maggior parte dei pazienti, giunti in Pronto Soccorso mediante ambulanza, i quali avevano usufruito di ossigenoterapia con frazioni inspiratorie di ossigeno non note durante il trasporto; ciò ha reso i calcoli più precisi, ma ha diminuito di molto la popolazione esaminata. La terza limitazione è di natura concettuale e riguarda l'interpretazione dei dati respiratori e del percorso diagnostico dei pazienti: il P/F e il gradiente alveolo-arterioso forniscono stime del coinvolgimento polmonare, ma in caso di RX torace ed ecografia polmonare dubbie probabilmente non sono in grado di differenziare con accuratezza se una insufficienza respiratoria è secondaria ad esempio ad una estesa presenza di vetro smerigliato bilateralmente oppure ad un coinvolgimento polmonare percentuale inferiore ma con presenza di addensamenti. Il poter differenziare con

esattezza il tipo di pattern di coinvolgimento polmonare, come già detto, può avere ripercussioni sia prognostiche sia terapeutiche, soprattutto in merito a quale supporto respiratorio fornire in prima battuta al paziente: per questo motivo riteniamo che il ragionamento e le correlazioni che proponiamo si adattino molto bene ai periodi di sovraccarico del Pronto Soccorso, vista la necessità di intraprendere numerose decisioni terapeutiche in poco tempo e con esami diagnostici "incompleti", ma riteniamo anche che un tipo di percorso diagnostico-terapeutico basato su stime di questo tipo potrebbe in alcuni casi essere insufficiente e necessitare comunque dell'esecuzione della TC, specialmente in momenti di affluenza normale nei Dipartimenti di Emergenza.

## CONCLUSIONI

Lo studio suggerisce che, con alcune limitazioni, il calcolo del rapporto P/F e del gradiente alveolo-arterioso fornisce una stima rapida ed accurata della severità di polmonite COVID-19, un dato che in Pronto Soccorso, specialmente in periodi di sovraccarico di affluenza, consentirebbe di avere una idea immediata e sufficientemente precisa del rischio di malattia severa o morte, di ridurre l'esecuzione di esami radiologici inappropriati (specialmente in pazienti giovani o donne), e di riservare esami radiologici di secondo livello come la TC del torace solo per casi dubbi o per quesiti specifici, come ad esempio una tromboembolia polmonare.

**Tabella 1. Dati di popolazione**

	<b>Totale 112</b>	<b>Vivi 93</b>	<b>Deceduti 19</b>	<b>p</b>
<b>Dati demografici</b>				
Età (range)	60.3 (18-93)	57.6 (18-89)	73.2 (46-93)	< 0.05
Sesso (m/f in %)	67/45 (60/40%)	54/39 (58/42%)	13/6 (68/32%)	NS
<b>Parametri vitali</b>				
SpO2 in aria (%)	94.1 ± 5.6	95.5 ± 3.8	88.3 ± 7.9	< 0.0001
TC (°C)	37.4 ± 0.9	37.4 ± 0.9	37.3 ± 0.8	NS
FC (bpm)	92.9 ± 16.6	93.3 ± 15.7	88.7 ± 19.1	NS
FR (atti/min)	22.9 ± 6.9	21 ± 5,3	28.1 ± 6.3	< 0.05
PAS (mmHg)	131.2 ± 22.9	131.1 ± 21.7	129.2 ± 28.5	NS
PAD (mmHg)	77.1 ± 12.9	77.8 ± 11.9	73.3 ± 15.6	NS
<b>Comorbidità</b>				
Cardiovascolari	47 (42%)	34 (36.5%)	13 (68.4%)	< 0.001
IPA	36 (32%)	26 (28%)	10 (52.6%)	
SCA	9 (8%)	6 (6%)	3 (15.8%)	
Neurologiche	17 (15.2%)	12 (12.9%)	5 (26.3%)	< 0.05
Respiratorie	11 (9.8%)	7 (7.5%)	4 (21%)	< 0.05
Diabete	14 (12.5%)	10 (10.7%)	4 (21%)	< 0.05
CKD	6 (5.3%)	3 (3.2%)	3 (15.8%)	< 0.05
Obesità	10 (8.9%)	8 (8.6%)	2 (10.5%)	NS

Tabella 2. Reperti TC e parametri respiratori vivi/deceduti

	Totale 112	Vivi 93	Deceduti 19	p
<b>Parametri respiratori</b>				
Gradiente A-a		36.5 ± 12.9	58.1 ± 8.7	< 0.0001
P/F		339 ± 54.7	261 ± 58.2	< 0.0001
<b>Coinvolgimento %</b>				
1-25%	68 (60.7%)	63 (67.7%)	5 (26.3%)	
26-50%	34 (30.4%)	26 (27.9%)	8 (42.1%)	
> 50%	10 (8.9%)	4 (4.3%)	6 (31.5%)	
<b>Tipo di alterazione</b>				
Vetro smerigliato	65 (58%)	58 (62.4%)	7 (36.8%)	
Vetro + addensamenti	47 (42%)	35 (37.6%)	12 (63.2%)	

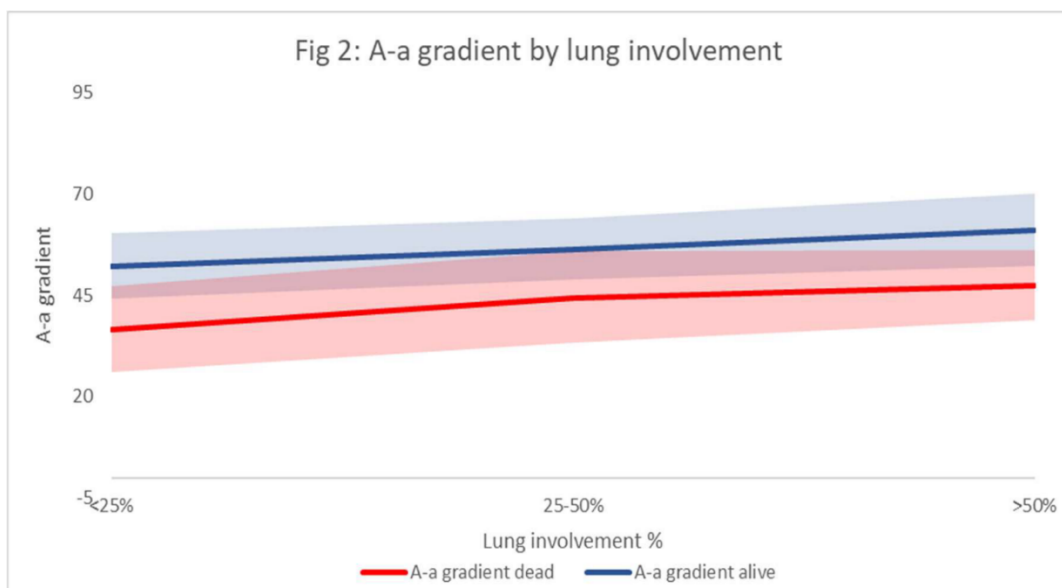
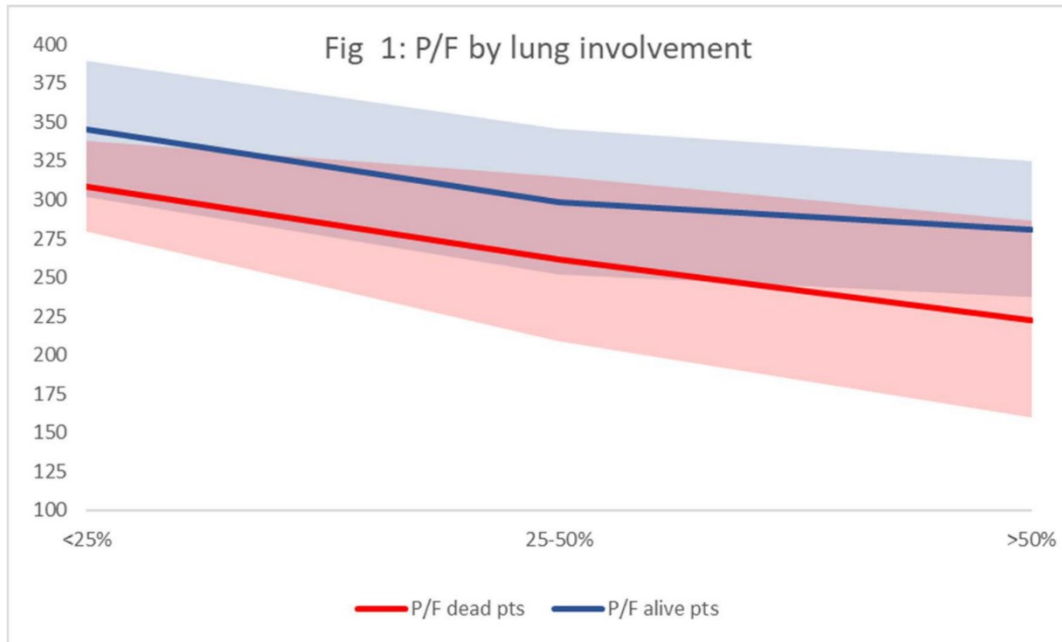
**Tabella 3. Correlazione P/F, gradiente A-a e percentuali TC**

	<b>&lt; 25%</b>	<b>26-50%</b>	<b>&gt; 50%</b>
<b>Gradiente A-a</b>			
Pazienti vivi	36.6 ± 10.8	44.5 ± 11.5	47.4 ± 8.7
Pazienti deceduti	52.5 ± 8.2	56.4 ± 7.7	61.1 ± 9.1
p	< 0.05	< 0.05	< 0.05
<b>P/F</b>			
Pazienti vivi	345 ± 44.2	298.6 ± 47.3	280.7 ± 44.2
Pazienti deceduti	308.2 ± 29.5	261.6 ± 53.4	222.5 ± 63.8
p	NS	NS	< 0.05

**Tabella 4. Correlazione P/F, gradiente A-a e pattern TC**

	<b>Gradiente A-a [IC 95%]</b>	<b>P/F [IC 95%]</b>
<b>Vetro smerigliato</b>		
Pazienti vivi	37.9 [33.7-42.2]	345.3 [328.2-362.3]
Pazienti deceduti	54.6 [46.5-62.7]	274.3 [232.7-315.9]
p	< 0.05	< 0.05
<b>Vetro + addensamenti</b>		
Pazienti vivi	37.6 [34.1-41.1]	337.8 [322.8-352.8]
Pazienti deceduti	56.1 [50.1-62.2]	251.0 [199.5-302.5]
p	< 0.05	< 0.05

**Figure 1 e 2. Andamento del P/F e del gradiente A-a in base alla percentuale di coinvolgimento polmonare**





## BIBLIOGRAFIA

- [1]. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>; ultimo aggiornamento 19 ottobre 2021
- [2]. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- [3]. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multi-Organ Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020 Apr 28:100618. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618. Epub ahead of print. PMID: PMC7187881.
- [4]. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323:1061-1069.
- [5]. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* March 5, 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
- [6]. Ronco, C., Reis, T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
- [7]. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;10.1111/jgh.15047. doi:10.1111/jgh.15047
- [8]. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32622375; PMID: PMC7332267.
- [9]. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Br J Haematol.* 2020;10.1111/bjh.16727.doi:10.1111/bjh.16727
- [10]. Colombo L, Macheda A, Gentile D, Panizzardi F, Pierini S, Codazzi C, Meloni L, Bianchi F, Santangelo G. How to manage thromboembolic risk in patient with SARS-CoV-2-related disease in the Emergency Department: A case report of cardiogenic shock due to massive pulmonary embolism. *Respir Med Case Rep.* 2020;31:101185. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101185. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32834988; PMID: PMC7419271.

- [11] Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, Zheng M, Yang TI, Chen Z. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci TI*. 2020 May;21(5):343-360. doi: 10.1631/jzus.TI2000083. Epub 2020 May 8.
- [12] A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. *Cureus*. 2020 Apr 6;12(4):e7560. doi: 10.7759/cureus.7560.
- [13] Melquist S, Estep K, Aleksandrovich Y, Lee A, Beiseker A, Hamedani FS, Bassett J. COVID-19 presenting as fulminant hepatic failure: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 23;99(43):e22818. doi: 10.1097/MD.00000000000022818. PMID: 33120805; PMCID: PMC7581048.
- [14] Naneishvili T, Khalil A, O'Leary R, Prasad N. Fulminant myocarditis as an early presentation of SARS-CoV-2. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e237553. Published 2020 Sep 14. doi:10.1136/bcr-2020-237553
- [15] Hussain H, Fadel A, Alwaeli H, Guardiola V. Coronavirus (COVID-19) Fulminant Myopericarditis and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in a Middle-Aged Male Patient. *Cureus*. 2020;12(6):e8808. Published 2020 Jun 24. doi:10.7759/cureus.8808
- [16] Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:356-60.]
- [17] ARDS Definition Task Force, V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson, N.D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, L. Camporota, A.S. Slutsky Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition *JAMA*, 307 (2012), pp. 2526-2533
- [18] Hantzidiamantis PJ, Amaro E. Physiology, Alveolar to Arterial Oxygen Gradient. 2020 Oct 11. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- [19] Bazuaye EA, Stone TN, Corris PA, Gibson GJ. Variability of inspired oxygen concentration with nasal cannulas. *Thorax* 1992;47:609-611.
- [20] Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. *Radiology*. 2020; [Published online ahead of print]
- [21] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis Cuiping Tiao CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis Jieyun Zhu

[22] Bardia Khosravi, Leila Aghaghazvini, Majid Sorouri, Sara Naybandi Atashi, Mohammad Abdollahi, Helia Mojtavavi, Marjan Khodabakhshi, Fatemeh Motamedi, Fatemeh Azizi, Zeynati Rajabi, Amir Kasaeian, Ali Reza Sima, Amir H Davarpanah, Amir Reza Radmard. Predictive value of initial CT scan for various adverse outcomes in patients with COVID-19 pneumonia. *Heart Lung*. 2020 Oct 14;S0147-9563(20)30398-8. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.10.005. Online ahead of print.

[23] Pan F, Ye T, Sun P et al (2020) Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID- 19) pneumonia. *Radiology* 200370. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>

[24]. Sayeed S, Faiz BY, Aslam S, Masood L, Saeed R. CT Chest Severity Score for COVID 19 Pneumonia: A Quantitative Imaging Tool for Severity Assessment of Disease. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 Apr;30(4):388-392. doi: 10.29271/jcpsp.2021.04.388. PMID: 33866722.

[25] Marco Francone, Franco Iafrate, Giorgio Maria Masci, Simona Coco, Francesco Cilla, Lucia Manganaro, Valeria Panebianco, Chiara Andreoli, Maria Chiara Colaiacomo, Maria Antonella Zingaropoli, Maria Rosa Ciardi, Claudio Maria Mastroianni, Francesco Pugliese, Francesco Alessandri, Ombretta Turriziani, Paolo Ricci, Carlo Catalano. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. Received: 7 April 2020 /Revised: 5 June 2020 /Accepted: 12 June 2020 # European Society of Radiology 2020.

[26] Colombi D, Bodini FC, Petrini M. et al (2020) Well-aerated lung on admitting chest CT to predict adverse outcome in COVID-19 pneumonia. *Radiology*:201433. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201433>

[27]. 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

[28]. Maria El Homsy, Michael Chung, Adam Bernheim, Adam Jacobi, Michael J. King, Sara Lewis, and Bachir Taoulia, Review of chest CT manifestations of COVID-19 infection *Eur J Radiol Open*. 2020; 7: 100239. doi: 10.1016/j.ejro.2020.100239

[29]. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S, Shan H, Jacobi A, Chung M. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020

Jun;295(3):200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32077789; PMCID: PMC7233369.

[30]. Guillo E, Bedmar Gomez I, Dangeard S, Bennani S, Saab I, Tordjman M, Jilet L, Chassagnon G, Revel MP. COVID-19 pneumonia: Diagnostic and prognostic role of CT based on a retrospective analysis of 214 consecutive patients from Paris, France. *Eur J Radiol*. 2020 Oct;131:109209. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109209. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32810701; PMCID: PMC7414360.

[31]. Lyu P, Liu X, Zhang R, Shi L, Gao J. The Performance of Chest CT in Evaluating the Clinical Severity of COVID-19 Pneumonia: Identifying Critical Cases Based on CT Characteristics. *Invest Radiol*. 2020;55(7):412-421. doi:10.1097/RLI.0000000000000689

[32]. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230548. Published 2020 Mar 19. doi:10.1371/journal.pone.0230548

[33]. Stephanie S, Shum T, Cleveland H, et al. Determinants of Chest X-Ray Sensitivity for COVID-19: A Multi-Institutional Study in the United States. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(5):e200337. Published 2020 Sep 24. doi:10.1148/ryct.2020200337

[34]. de Alencar, J.C.G., Marchini, J.F.M., Marino, L.O. *et al.* Lung ultrasound score predicts outcomes in COVID-19 patients admitted to the emergency department. *Ann. Intensive Care* **11**, 6 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00799-w>

[35]. Di Serafino, M., Notaro, M., Rea, G. *et al.* The lung ultrasound: facts or artifacts? In the era of COVID-19 outbreak. *Radiol med* **125**, 738-753 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01236-5>

[36]. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33251499; PMCID: PMC7679115.

[37]. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2