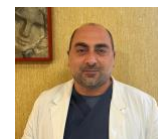


Insufficienza respiratoria grave nei pazienti con polmonite SARS-CoV-2 in trattamento emodialitico cronico: prevalenza e fattori associati. Esperienza dell'ospedale Cardarelli di Napoli

In Depth Review

Valerio Bertino¹, Olga Credendino¹, Livia Sorrentino¹, Pietro Alinei¹, Deborah Avino¹, Marianna Bencivenga¹, Claudia Coppola¹, Marco Del Prete¹, Tito Di Muro¹, Ciriana Evangelista¹, Paolo Giannattasio¹, MariaRosaria Iannuzzi¹, Giacomo Lus¹, Raffaele Meo¹, Davide Stellato¹, Francesca Iacobellis², Luigia Romano², Valentina De Angelis³, Margherita Perrotta⁴, Silvio Borrelli⁴



Valerio Bertino

- 1 Unità di Nefrologia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Antonio Cardarelli", Napoli, Italia
- 2 Dipartimento di Radiologia Generale e di Urgenza dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Antonio Cardarelli", Napoli, Italia
- 3 Servizio di Radiologia "N.S. di Lourdes" Massa di Somma (Napoli), Italia
- 4 Unità di Nefrologia dell'Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia

Corrispondenza a:

Valerio Bertino
UO Nefrologia e Dialisi, AORN Cardarelli di Napoli
Via A.Cardarelli, 9
80131 – Napoli
E-mail: valeribertino@gmail.com

ABSTRACT

Background: La sindrome da insufficienza respiratoria acuta da SARS-CoV-2 è associata ad un'elevata mortalità, ma pochi dati sono attualmente disponibili per i pazienti in trattamento emodialitico cronico.

Metodi: Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva allo scopo di valutare la comparsa di acute respiratory distress syndrome (ARDS) in pazienti con polmonite interstiziale da SARS-CoV-2 accertata mediante tampone molecolare e TC del torace ad alta risoluzione. Veniva poi assegnato uno score radiologico (0/24) in base alla gravità della polmonite. L'outcome primario era la comparsa di ARDS, ossia la presenza di un rapporto P/F <200. Abbiamo incluso 57 dei 90 pazienti in emodialisi afferenti all'unità di Nefrologia dell'ospedale Cardarelli di Napoli tra il 1 Settembre 2020 e il 1 Marzo 2021. I pazienti avevano età media di 66,5 ±13,4 anni, 61,4% di loro era di sesso maschile, 42,1% era diabetico e 52,6% riportava un pregresso evento cardiovascolare. Tutti i pazienti erano in trattamento dialitico standard intermittente.

Risultati: I pazienti in cui si verificava ARDS presentavano all'HRCT di entrata uno score di polmonite più grave di quelli che non sviluppavano ARDS (score: 15 [C.I.95%:10-21] vs 1 [C.I.95%: 7-16]; P=0.015). Alla regressione logistica, lo score della polmonite rappresentava il principale fattore correlato alla comparsa dell'ARDS, indipendentemente dall'età, dal genere e dalla presenza di diabete, bronco-pneumopatia cronica e pregressa patologia CV. Il rischio di morte a 30 giorni era di 83,3% nei pazienti con ARDS vs 19,3% nei pazienti senza ARDS.

Conclusioni: Questa analisi retrospettiva evidenzia che i pazienti in HD affetti da polmonite secondaria a COVID presentano un elevato rischio di ARDS, direttamente correlato alla gravità di presentazione della TC all'ingresso. I nostri dati forniscono ulteriori prove della necessità delle strategie di prevenzione, prima tra tutte la campagna vaccinale, al fine di prevenire la comparsa di complicanze nel paziente emodializzato.

PAROLE CHIAVE: SARS-CoV-2, acute respiratory distress syndrome, trattamento emodialitico cronico, analisi retrospettiva, prevalenza, fattori associati

Introduzione

Alla fine del 2019 un nuovo coronavirus, identificato poi come SARS-CoV-2, è stato riconosciuto come causa di un'elevata incidenza di polmoniti interstiziali che si erano registrati nella città di Wuhan in Cina ed in seguito tutta la provincia cinese dello Hubei. Nei primi mesi del 2020 la diffusione di tale virus è diventata globale, tanto da portare, l'11 marzo, il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità a dichiarare lo stato di pandemia [1]. La pandemia ha avuto un significativo impatto a livello mondiale, con importanti ricadute sociali ed assistenziali, coinvolgendo milioni di persone e mettendo duramente alla prova il Sistema Sanitario di tutti paesi del mondo [2].

La principale manifestazione della malattia da COVID-19 è un'infezione respiratoria, con sintomi che variano da un minimo coinvolgimento respiratorio ad una severa polmonite con distress respiratorio acuto [3–5]. La sindrome da distress respiratorio (ARDS) rappresenta la più grave manifestazione del COVID ed è associata ad elevatissima mortalità, soprattutto nella popolazione anziana [6–8].

I pazienti affetti da End Stage Kidney Disease (ESKD) in trattamento dialitico costituiscono una popolazione particolarmente fragile per la presenza di uno stato di infiammazione cronica, di immunodepressione e dall'elevato grado di comorbidità (diabete, pregressa patologia cardiovascolare). Tra l'altro i pazienti in trattamento emodialitico non domiciliare sono costretti all'accesso ai centri, che limita la possibilità dell'isolamento fisico, fondamentale per il controllo di questa infezione a trasmissione aerea [9–11].

La presenza di distress respiratorio nella popolazione dialitica incrementa notevolmente la loro mortalità, ma ad oggi esistono poche evidenze dei fattori associati alla comparsa dell'ARDS in questo particolare setting di pazienti. In questo studio abbiamo valutato retrospettivamente i fattori associati alla comparsa di ARDS in una popolazione dialitica affetta da polmonite da SARS-CoV-2.

Metodi

Questa analisi retrospettiva ha valutato i fattori associati alla comparsa di ARDS in pazienti in trattamento emodialitico cronico affetti da polmonite interstiziale da SARS-CoV-2, accertata tramite tampone molecolare e TC ad alta risoluzione (HRCT) del torace, afferenti all'Unità di Nefrologia presso l'ospedale Cardarelli dal 1° settembre 2020 al 31 Marzo 2021. La diagnosi di positività al COVID è stata ottenuta tramite l'utilizzo del tampone molecolare naso-orofaringeo. Tale indagine è capace di rilevare il genoma (RNA) del virus SARS-CoV-2 nel campione biologico attraverso il metodo RT-PCR. Al riscontro della positività, a tutti i pazienti veniva praticata HRCT allo scopo di ottenere uno score di gravità.

I principali pattern TC sono stati descritti in linea con la terminologia definita dalla Fleischer Society e dalla letteratura disponibile riguardante le polmoniti virali [12–14]. Le immagini TC sono state valutate per la presenza di aree opacità "a vetro smerigliato" associate o meno ad ispessimento liscio dei setti interlobulari, o a pattern "crazy paving" o associata a distorsione architettonale, presenza di aree di consolidamento, di pattern reticolare, misto o "honeycomb".

Per la valutazione dell'entità dell'impegno polmonare si è adottato un metodo già descritto in letteratura [13,14] che suddivide ogni polmone in 6 zone, ciascuna valutata visivamente dando un punteggio da 0 a 4 sulla base del coinvolgimento polmonare. In particolare, si dava punteggio 0, se non vi era alcun coinvolgimento della zona studiata; un punteggio di 1 se il coinvolgimento era inferiore al 25%; di 2, se il coinvolgimento era tra il 25% ed il 50%; di 3 se era tra il 50% ed il 75%; di 4 se il coinvolgimento superava il 75%. Il punteggio dell'interessamento parenchimale totale (CT

Score) è stato quindi calcolato dalla somma dei punteggi di tutte le 6 le zone polmonari, ottenendo da un minimo di 0 a un massimo di 24 punti.

Sono stati esclusi i pazienti di cui non era disponibile HCRT, perché paucisintomatici. I principali dati demografici ed anamnestici quali età, sesso e specifiche comorbidità (ad es. diabete, patologie cardiovascolari, patologie cerebrovascolari, tumori, patologie respiratorie) sono stati raccolti mediante cartelle cliniche elettroniche.

Definizione dell'outcome

L'outcome primario era la comparsa di ARDS, definita secondo le linee guida di Berlino; la sua gravità era valutata sulla base del valore di P/F come lieve/moderata (>200) o severa (<200) [15]. I pazienti con ARDS e necessità di ventilazione assistita erano trasferiti e gestiti in rianimazione. La data di morte dei pazienti inclusi nell'analisi è stata raccolta in un secondo momento, mediante le cartelle elettroniche ospedaliere e/o database della regione Campania. Su questa base abbiamo calcolato la mortalità a 30 giorni.

Analisi statistica

Le variabili continue sono rappresentate come media \pm deviazione standard oppure mediana (range interquartile) a seconda della distribuzione; le variabili categoriche come percentuale (%).

Le differenze tra i pazienti con e senza ARDS sono valutate con t-test di Student (variabili gaussiane) e con il test di Mann-Whitney (variabili non gaussiane) per dati non appaiati; il chi-quadrato è stato utilizzato per il confronto tra le prevalenze.

Per la valutazione dei fattori associati all'ARDS abbiamo eseguito una regressione logistica. I fattori inclusi a priori nel modello erano età, sesso maschile, pregressa patologia CV, diabete, BPCO e CT score. Abbiamo infine eseguito un'analisi di Kaplan Meyer per valutare la sopravvivenza a 30 giorni dei pazienti con e senza ARDS. I dati sono stati analizzati con il software statistico STATA 14.2. Le differenze erano considerate significative se $p < 0,05$.

Risultati

Sono stati inclusi 57 dei 90 pazienti afferenti all'Unità di Nefrologia dell'A.O.R.N. Cardarelli tra il 1° Settembre 2020 ed il 31 Marzo 2021. Sono stati esclusi i pazienti con insufficienza renale acuta (N=26) ed i pazienti che non avevano praticato HRCT (N=2), o erano stati trasferiti presso altre strutture, o erano affetti da patologie oncologiche in fase terminale (N=5).

L'età media dei pazienti era di $66,5 \pm 13,4$ anni, 61,4% era di sesso maschile, 42,1% era diabetico; nel 10,5% era presente una diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva e nel 52,6% un pregresso evento CV.

La polmonite presentava uno CT score: <5 nel 19% dei casi, tra 5-15 nel 27%, >15 nel 54%. Tutti i pazienti erano sottoposti ad un protocollo dialitico standard che prevedeva bicarbonato dialisi intermittente con flusso di sangue adeguato alla portata della FAV o del CVC.

Il 54,4% ha presentato ARDS durante il ricovero. Nella tabella I sono riportate le principali differenze demografiche e cliniche della coorte di pazienti, stratificati sulla base della comparsa dell'ARDS. Si evidenzia che i pazienti con ARDS erano più anziani ($P=0,049$), mentre non vi erano differenze in termini di prevalenza per sesso maschile, diabete, pregressa patologia CV e pregressa broncopneumopatia cronica.

	Overall	ARDS	No ARDS	P
Numero di pazienti	57	31 (54,4)	26 (45,6)	
Maschi (%)	61,4%	58,1	65,4	0,572
Età (media)	66,5 ±13,4	69,7 ±12,5	62,7 ±13,8	0,049
Diabete (%)	42,1	48,4	34,7	0,294
CVD (%)	52,6	64,6	38,5	0,050
BPCO (%)	10,5	6,4	15,3	0,274

Abbreviazioni: CVD: pregressa patologia cardiovascolare; BPCO: pregressa broncopneumopatia cronica

Tabella I: Principali caratteristiche cliniche e demografiche

I pazienti in cui si verificava ARDS presentavano all'HRCT di entrata uno score di polmonite maggiore di quelli senza ARDS (score: 15 [C.I.95%:10-21] vs 7 [C.I.95%: 1-16]; P=0,015). Alla regressione logistica lo score della polmonite rappresentava il principale fattore correlato alla comparsa dell'ARDS, indipendentemente dall'età, dal genere, dalla presenza di diabete, BPCO e pregressa patologia CV (tabella II). La curva di sopravvivenza mostrava una probabilità di sopravvivenza a 30 giorni di molto inferiore nei pazienti con ARDS (figura 1): il rischio riscontrato nei 30 giorni successivi nei pazienti con ARDS era di 83,3% (n=26/31), mentre era del 19,2% nei pazienti che non avevano presentato ARDS (n=5/26).

	Odds Ratio	I.C. 95%	P
Sesso maschile	0,41	(0,07-2,46)	0,327
Età (anni)	1,03	(0,96-1,10)	0,470
Diabete	1,03	(0,07-2,46)	0,936
CVD	3,13	(0,52-18,9)	0,212
BPCO	0,17	(0,01-2,34)	0,186
Score polmonite	1,12	(1,00-1,25)	0,047

Abbreviazioni: CVD: pregressa patologia cardiovascolare; BPCO: pregressa broncopneumopatia cronica

Tabella II: Regressione logistica dei fattori associati ad insorgenza di ARDS in pazienti in trattamento emodialitico cronico

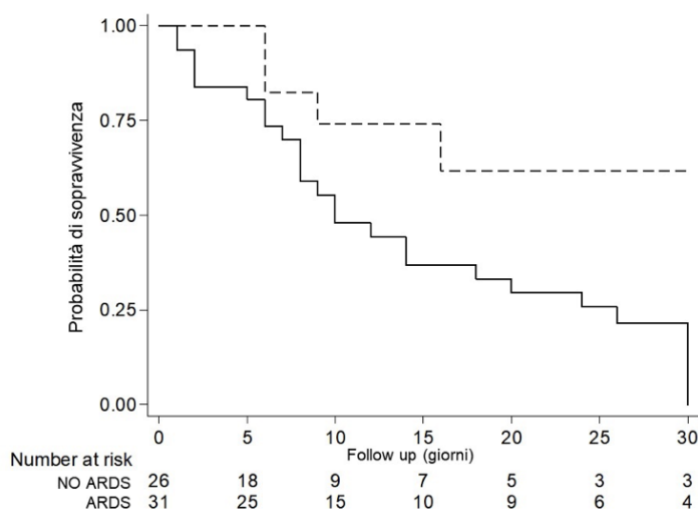


Figura 1: Curva di sopravvivenza dei pazienti con ARDS (linea continua) vs no ARDS (linea tratteggiata)

Discussione

Questa analisi retrospettiva dell'Unità di Nefrologia dell'ospedale Cardarelli di Napoli evidenzia che i pazienti in trattamento emodialitico cronico affetti da polmonite interstiziale secondaria ad infezione da coronavirus hanno un elevato rischio di ARDS (n=31 casi di ARDS; 54,4%) che si associa

ad un'elevata mortalità a 30 giorni (n=26; 83,3%). Il tasso di letalità nell'intera coorte risulta estremamente elevato (n=31 pazienti deceduti a 30 giorni; 54,4%), se confrontato a quello ottenuto in analoghi studi sulla popolazione generale e sulla popolazione dialitica. Infatti, a gennaio del 2021 il tasso di letalità nella popolazione generale in Campania era del 1,7% [16], mentre i dati del registro dell'ERA-EDTA mostravano un tasso di letalità nei pazienti ospedalizzati intorno al 26% e nei pazienti in trattamento emodialitico intorno al 21% [17]. La mortalità riportata negli studi in emodialisi cronica sale al 28,3% dello studio canadese di Taji [18] e al 31% di uno studio sugli emodializzati in regione Lombardia [19], a conferma di come tale stima sia estremamente diversa nei vari studi, e soggetta a numerose variabili. Nello studio del gruppo bresciano, il tasso di letalità negli emodializzati che hanno effettuato un ricovero ospedaliero saliva ulteriormente al 42% [20]. L'assenza di un gruppo di controllo (pazienti non dializzati) non ci ha permesso di confrontare il rischio ARDS dei pazienti in emodialisi rispetto ad altre popolazioni di pazienti. A nostro avviso, il riscontro di un tasso di mortalità così elevato nel nostro gruppo di pazienti dipende dalle caratteristiche del campione selezionato, conseguenza a sua volta dell'organizzazione prevista a livello territoriale. Infatti, i pazienti emodializzati cronici della regione Campania asintomatici e paucisintomatici erano trattati in COVID-centers individuati sul territorio, mentre i pazienti più fragili e/o fortemente sintomatici e/o con un quadro di polmonite in atto venivano ricoverati presso il nostro Nosocomio. Come mostra l'analisi logistica, la presenza di una più grave infezione all'ingresso rappresentava il principale fattore di rischio di ARDS, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla presenza di pregressa comorbidità CV o polmonare. Tuttavia, è verosimile che non sia stata evidenziata una significativa differenza nella presenza di comorbidità specifiche (diabete, cardiopatie, ipertensione) nei pazienti affetti da ARDS, come invece osservato in altri studi [21–23], in conseguenza dell'esiguità del numero dei pazienti inclusi nell'analisi. Nella nostra coorte, la quasi totalità dei decessi è avvenuta per aggravamento delle condizioni respiratorie. La valutazione della mortalità nei pazienti ha evidenziato che l'evoluzione da un quadro di insufficienza respiratoria lieve a quello di una insufficienza respiratoria moderata/grave con un rapporto P/F <200 rappresentava un fattore prognostico negativo, dato che solo il 16,6% dei pazienti con ARDS sono poi sopravvissuti. Ciò avveniva indipendentemente dalle terapie messe in atto in terapia intensiva, di cui tuttavia non abbiamo il dettaglio. La principale limitazione, infatti è legata all'indisponibilità di dati relativi al tipo di ventilazione, alla gestione successiva all'aggravamento delle condizioni respiratorie e ad altre variabili che potevano rappresentare dei fattori di rischio. Sfortunatamente, non abbiamo elementi per descrivere il mismatch tra meccanica respiratoria, che risulta ben conservata, e la severità dell'ipossiemia, che configurano la forma atipica di ARDS descritta nei pazienti con ARDS da COVID-19 [24,25].

Conclusioni

L'epidemia di COVID-19 ha rappresentato per l'Ospedale Cardarelli una enorme sfida in termini organizzativi e gestionali essendo la nostra struttura ospedaliera il principale punto di riferimento in Campania. Sebbene l'analisi sia inficiata da limitazioni legate alla selezione dei pazienti, il nostro studio mostra un tasso di letalità elevata, legata al rapido peggioramento delle condizioni respiratorie. Nella nostra analisi il principale fattore a determinare l'insorgenza dell'ARDS è rappresentata dalla gravità dell'infezione all'ingresso. Naturalmente, i dati crudi forniti in questo studio non rendono conto del lavoro alacre ed ostinato degli operatori che si sono trovati a gestire una situazione emergenziale senza precedenti. Questa analisi rappresenta un importante monito della necessità di mettere in atto tutte le strategie di prevenzione, prima tra tutte la campagna vaccinale, al fine di prevenire la comparsa di complicanze nel paziente emodializzato.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization, <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of corona virus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Chang D, Mo G, Yuan X, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 May 1; 201(9):1150-52. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0524LE>
4. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 3 Mar 2020; 325(15):1488- 94. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. 13 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15; 395(10223):496. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30252-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30252-X)
8. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26(1):8-15. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.01.004>
9. Rombolà G, Heidempergher M, Pedrini L, Farina M, Aucella F, Messa P, Brunori G. Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *J Nephrol* 2020; 33(2):193-96. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00727-y>
10. Rubin R. Finding Ways to Reduce Coronavirus Exposure During Dialysis. *JAMA* 2020; 323(20):1993-95. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6158>
11. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(5):737-41. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>
12. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
13. Ooi GC, Khong PL, Muller NL, Yiu WC, Zhou LJ, Ho JC, Lam B, Nicolaou S, Tsang KW. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology* 2004; 230(3):836-44. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303030853>
14. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, Shi H, Zhou M. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* 2020 Aug; 296(2):E55-E64. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>
15. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012 Jun 20; 307(23):2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
16. Istituto Superiore di Sanità. Il case fatality rate dell'infezione SARS-CoV-2 a livello regionale e attraverso le differenti fasi dell'epidemia in Italia. Versione del 20 gennaio 2021. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+1_2021.pdf
17. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020; 98(6):1540-48. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>
18. Taji L, Thomas D, Oliver MJ, Ip J, Tang Y, Yeung A, Cooper R, House AA, McFarlane P, Blake PG. COVID-19 in patients undergoing long-term dialysis in Ontario. *CMAJ* 2021 Feb 22; 193(8):E278-E284. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202601>
19. Rombolà G, Heidempergher M, Cornacchiari M, et al. SARS-CoV-2 and Hemodialysis: diffusion and mortality in patients and health care team. Reflections from the Lombardy experience. *J Nephrol* 2021; 34:277-79. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01003-3>
20. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int* 2020; 98:20-26. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.030>
21. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;

- 323:1775-76.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
22. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7):934-43.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
23. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:475-81.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
24. Camporota L, Chiumello D, Busana M, Gattinoni L, Marini JJ. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2021 Jan; 9(1):E1. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30505-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30505-1)
25. 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 May 15; 201(10):1299-1300.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>