

# SARS

## LINEE GUIDA PER DIAGNOSI, SEGNALAZIONE E GESTIONE CLINICO-LABORATORISTICA DEI CASI SOSPETTI O PROBABILI DI SARS

### DEFINIZIONE DI CASO SOSPETTO

- ★ UNA PERSONA CHE PRESENTI UNA STORIA DI:  
FEBBRE SUPERIORE A 38°C;
- ★ UNO O PIU' SINTOMI RESPIRATORI, COME TOSSE, RESPIRO BREVE ED AFFANNO.

### DEFINIZIONE DI CASO PROBABILE

- ★ UN CASO SOSPETTO CON RADIOGRAFIA DEL TORACE INDICATIVA DI POLMONITE O DI ARDS;
- ★ UNA PERSONA CON MALATTIA RESPIRATORIA NON SPIEGATA, CON ESITO LETALE, CON ESAME AUTOPTICO CHE DIMOSTRI UNA PATOLOGIA DA ARDS SENZA CAUSE IDENTIFICABILI.

# **SARS: AN EMERGING PICTURE VIRUS CAUSES CRITICAL ILLNESS IN 25 PERCENT OF PATIENTS**

**“ A FAIRLY LARGE PROPORTION OF PATIENTS DO GET CRITICALLY ILL AND THE MORTALITY RATE IS FAIRLY HIGH IN THOSE PATIENTS “ SAYS DR. S.E. LAPINSKY, ASSOCIATE DIRECTOR OF THE INTENSIVE CARE UNIT (ICU) AT TORONTO’S MOUNT SINAI HOSPITAL AND A CO-AUTHOR OF ONE OF THE JOURNAL ARTICLES.**

**ACUTE RESPIRATORY  
DISTRESS SYNDROME (ARDS)  
IN CRITICALLY ILL PATIENTS  
WITH SEVERE ACUTE  
RESPIRATORY SYNDROME  
(SARS)**

JAMA, 203;290: 374 - 380



# THE USE OF CORTICOSTEROIDS IN SARS

NEJM VOL. 348:2034-2035 May 15,  
2003

.....*EARLY TREATMENT WITH  
CORTICOSTEROIDS IN PATIENTS WITH  
ARDS IS HIGHLY CONTROVERSIAL AND  
IS NOT A STANDARD OF CARE, AT LEAST  
IN NORTH AMERICA.*

# ELEVATA INCIDENZA DI SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO (ARDS) TRA I PAZIENTI CON SARS

*LO STUDIO RETROSPETTIVO HA ANALIZZATO I CASI DI SARS AMMESSI IN UNITA' DI TERAPIA INTENSIVA RESPIRATORIA DI UN OSPEDALE DI SINGAPORE TRA IL 6 MARZO ED I 6 GIUGNO 2003. DEI 199 PAZIENTI OSPEALIZZATI PER PROBABILE SARS, IL 23%*

*(n° 46) E' STATO RICOVERATO IN UNITA' DI TERAPIA INTENSIVA (UTI).*

*LA MORTALITA' A 28 GIORNI PER L'INTERA COORTE E' STATA DEL 10,1% (20/199) E DEL 37% (17/46) PER I PAZIENTI RICOVERATI IN UTI.*

*A 13 SETTIMANE, LA MORTALITA' TRA I PAZIENTI IN UTI E' SALITA AL 52,2% (24/46).*

*LA MORTE DEI PAZIENTI IN UTI ERA DOVUTA A SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO (ARDS), INSUFFICIENZA MULTIORGANO, COMPLICANZE TROMBOEMBOLICHE O A SHOCK SETTICO. (XAGENA 2003)*

LEW TWK et al, JAMA 2003; 290:374-380

# CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME

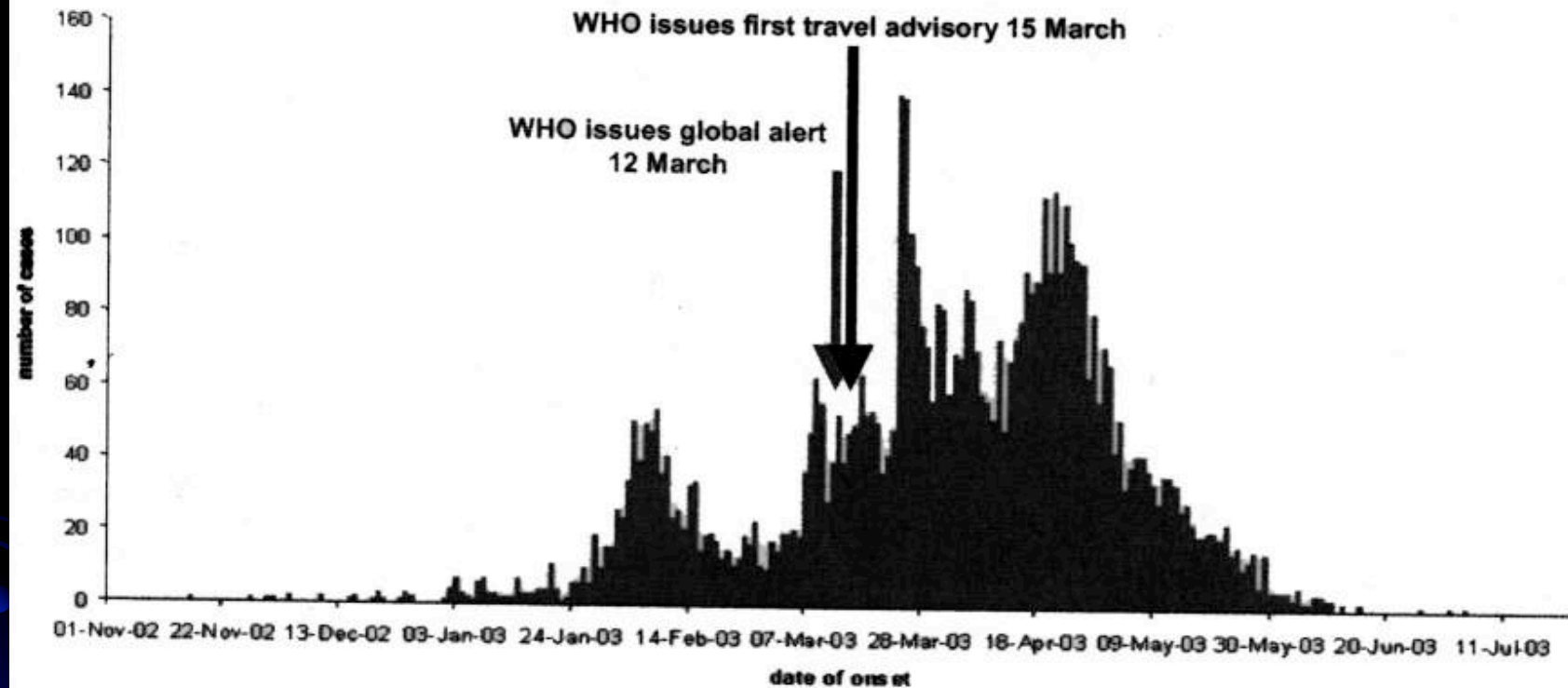
JAMA Vol 290 No. 3, July 16, 2003

**Conclusions** Critical illness was common among patients with **SARS**. Affected patients has single-organ respiratory failure, and half of mechanically ventilated patients died. The **SARS** greatly strained regional critical care resources

**ACUTE RESPIRATORY DISTRESS  
SYNDROME IN CRITICALLY ILL  
PATIENTS WITH SEVERE ACUTE  
RESPIRATORY SYNDROME (SARS)  
JAMA, 2003; 290:374-380**

**Conclusions** Critically ill patients with **SARS** and **ARDS** had characteristic clinical finding of complications and high mortality. These findings may provide useful information for optimal supportive care for **SARS** – related critical illness.

**Probable cases of SARS by week of onset  
Worldwide\* (n=5,910), 1 November 2002 - 10 July 2003**



\* This graph does not include 2,527 probable cases of SARS (2,521 from Beijing, China), for whom no dates of onset are currently available.  
Adapted from World Health Organization. Epidemic curves - Severe Acute Respiratory Disease (SARS)  
<http://www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/index1.html>



# ARDS

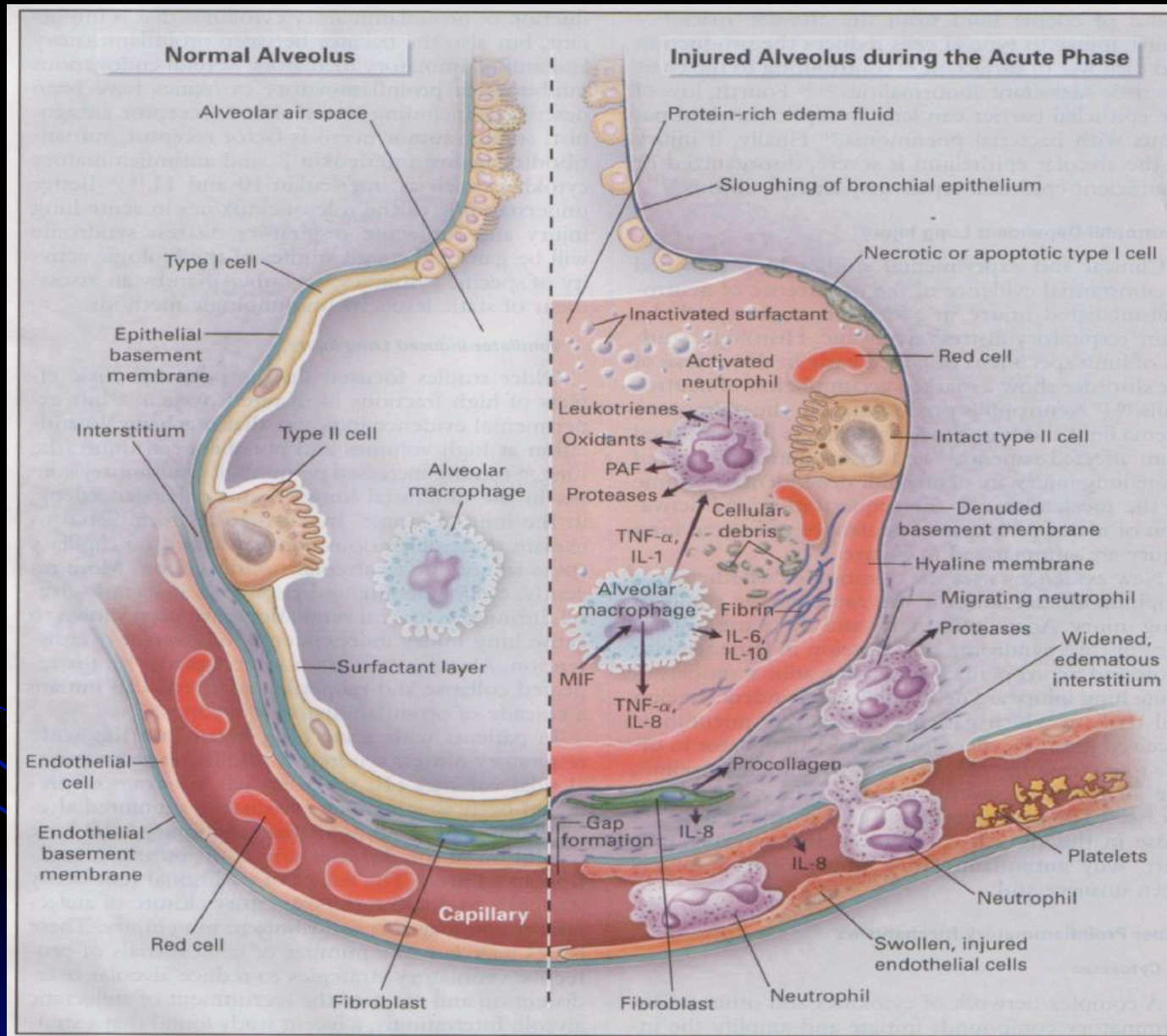
## DEFINIZIONE

### **ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME**

è stata descritta da Ashbaug et al. nel 1967. Consiste nell'improvviso sviluppo di un danno polmonare infiammatorio acuto diffuso, in pazienti critici e rappresenta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità. Il nome è stato proposto poichè questa insufficienza respiratoria nell'adulto presenta analogia con la sindrome da distress respiratorio neonatale. In entrambe le sindromi vi è una deficiente produzione e funzione del surfactante polmonare

# ARDS

Il termine ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME fu coniato da Zapol et al. Nel 1985 per indicare una insufficienza respiratoria acuta, infiammatoria, tipica di una complessa sindrome che coinvolge problemi infettivi polmonari e generali, la diffusione di  $O_2$ , la funzione cardiovascolare, ma sempre nel corso di una insufficienza respiratoria acuta



# ARDS

## EZIOLOGIA

NUMEROSI FATTORI PREDISPONENTI SONO STATI ASSOCIATI CON ARDS:

- INALAZIONE – ASPIRAZIONE GASTRICA
- SEPSI BATTERICA
- PANCREATITE
- INFEZIONI POLMONARI (POLMONITI)
- TRAUMI MAGGIORI DELLO SCHELETRO (INTRAADDOMINALI E TORACICI)
- IPERTRASFUSIONE ( $\geq$  u/12H)
- FARMACI ED ALTRE SOSTANZE CHIMICHE
- CID, TTP, HUS ALTRE VASCULITI, COLPI DI CALORE, INALANTI TOSSICI, (FUMO, NO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, CL<sub>2</sub>, CADMIO, FOSGENE, IPER O<sub>2</sub>)
- CAUSE METABOLICHE (CHETOACIDOSI, UREMIA)
- MISCELLANEA:
  - EMBOLIA AMNIOTICA
  - RITENZIONE DI PLACENTA
  - ECLAMPSIA
  - INFARTO INTESTINALE
  - EMORRAGIA CEREBRALE SUBARACNOIDEA
  - REAZIONE DI LEUCOAGGLUTINAZIONE

# ARDS

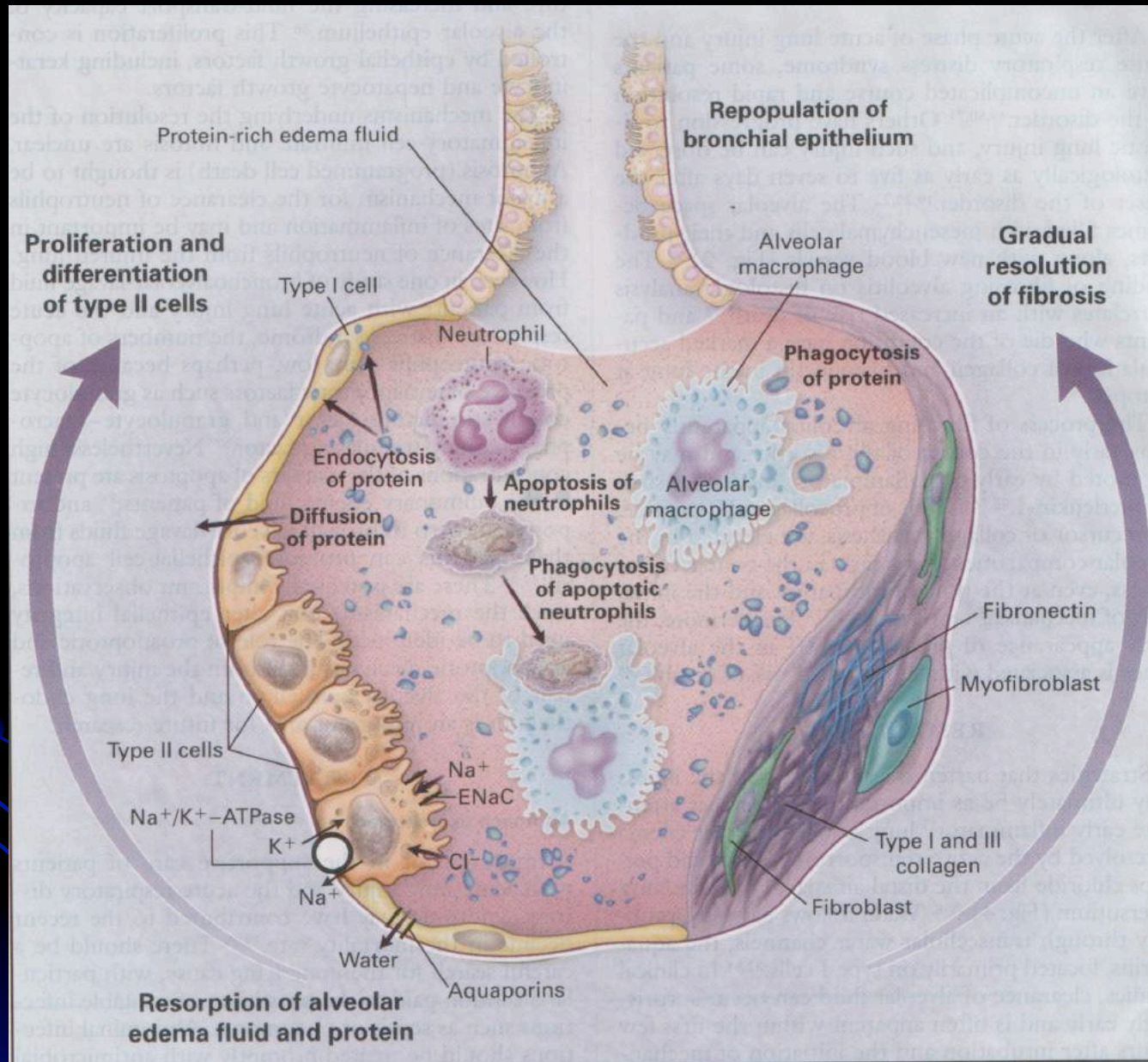
## ANATOMIA PATOLOGICA

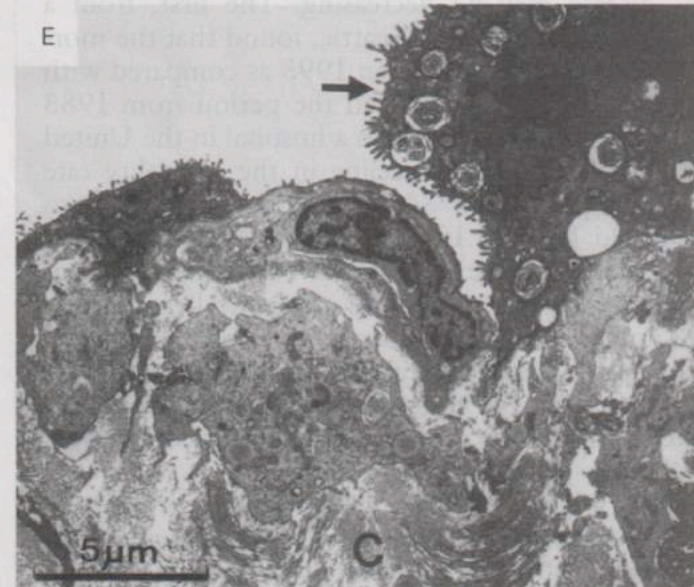
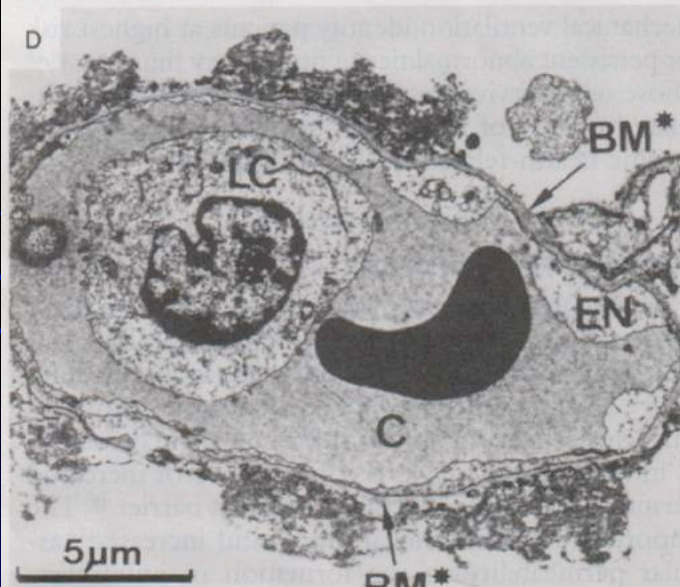
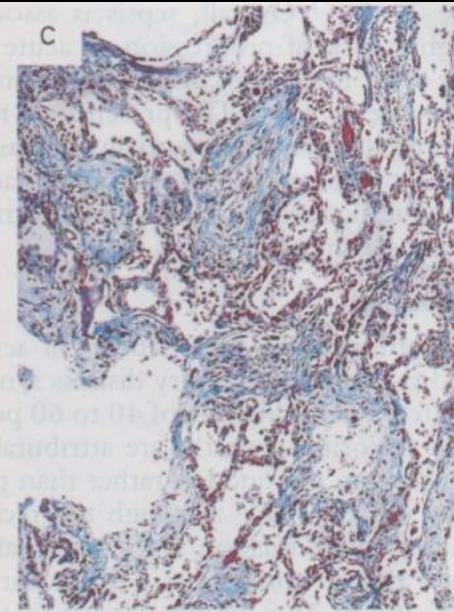
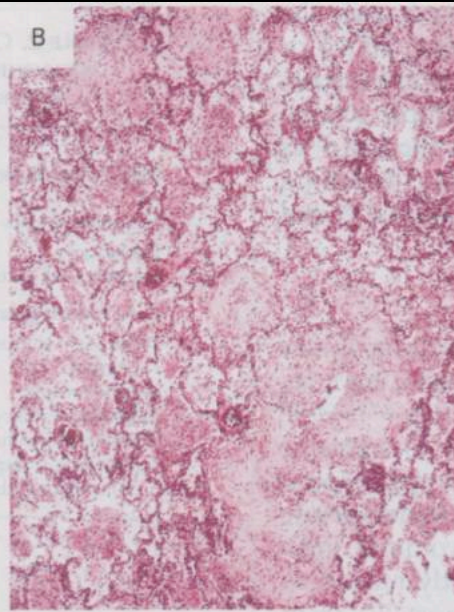
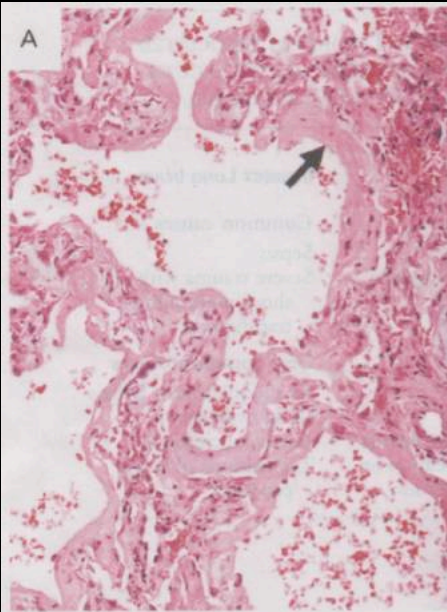
Inflammatione, edema, atelectasia rapidamente progressiva verso la fibrosi con diffusi infiltrati polmonari. Lo spazio alveolare è ripieno di cellule mesenchimali e dei loro prodotti insieme a vasi sanguigni malformati. Il processo di alveolite fibrosante è promosso da mediatori proinfiammatori come Interleuchine 1,8,10 e 11, TNF Alfa. E' dimostrato anche aumento del peptide procollagene III.

Il BAL dimostra che la cellularità totale del polmone è costituita per l'80% da PMN e restante eosinofili (pazienti responsivi a steroidi)

Il significato della infiammazione neutrofila è incerta; è la causa o il risultato del danno polmonare?

In casi di ARDS da polmonite grave in cui era stato somministrato GCSF per aumentare il numero di PMN circolanti, non si verificò aggravamento della ARDS





# ARDS

## FISIOPATOLOGIA E CLINICA (1)

DANNO DIFFUSO DELL'UNITÀ ALVEOLO-CAPILLARE CON DISTRUZIONE DELLA BARRIERA ENDOTELIALE, EDEMA POLMONARE DA AUMENTATA PERMEABILITÀ. LA PRESSIONE VENOSA POLMONARE WEDGE  $\leq 18$  MMHG , LA PAP  $> 20$  MMHG. VI SONO AREE DI IPERDISTENSIONE DI UNITÀ POLMONARI ASSOCIATE AD AREE ATELECTASICHE. INIZIALMENTE IL DANNO POLMONARE COINVOLGE UNA ALTERATA PERMEABILITÀ VASCOLARE ED EPITELIALE QUESTO PORTA AD UN ACCUMULO DI PRODOTTI INFIAMMATORI RICCHI DI PROTEINE NELL'ALVEOLO E INTERSTIZIO POLMONARE, PROGRESSIVA IPOSSIEMIA ARTERIOSA, RIDOTTA COMPLIANCE POLMONARE E MARCATO AUMENTO DELLA VE E DEL LAVORO RESPIRATORIO, SEVERA ACIDOSI MISTA (RESPIRATORIA E METABOLICA)



# ARDS

## FISIOPATOLOGIA E CLINICA (2)

- DEFICIENTE PRODUZIONE DI SURFACTANTE POLMONARE DA PARTE DEI PNEUMOCITI POLMONARI DI II° TIPO
- INSUFFICIENZA MULTIORGANICA, CON PROFONDA IPOSSIEMIA TESSUTALE, NON CORRELATA CON DANNO POLMONARE INIZIALE, DEFINITA COME IL RAPPORTO TRA LA  $PaO_2$  E LA FRAZIONE DELL'O<sub>2</sub> INSPIRATO ( $FIO_2$ ) CHE È  $\leq 300$
- INDIPENDENTEMENTE DAL FATTO CHE LA VPPI VENGA SOMMINISTRATA ED IN QUALE MODALITÀ
- L'ACQUA EXTRACELLULARE POLMONARE MISURATA CON TERMODILUIZIONE CON LA TECNICA INDOCYANINE GREEN È DA 3 A 8 VOLTE I LIMITI NORMALI

1. Respiratory distress (judged clinically)  
Respiratory rate  $> 20$   
Labored breathing
2. Severe hypoxemia  
 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$  without PEEP or  $\leq 200$  with PEEP
3. Generalized infiltrates on chest radiograph
4. Clinical setting consistent with ARDS (underlying illness or injury known to be associated with ARDS)
5. Exclusion of other diseases that could be associated with 1-3, especially cardiogenic pulmonary edema, that is, either no clinical evidence or likelihood of left heart failure or pulmonary artery wedge pressure  $\leq 18$  mmHg if pulmonary artery catheter present

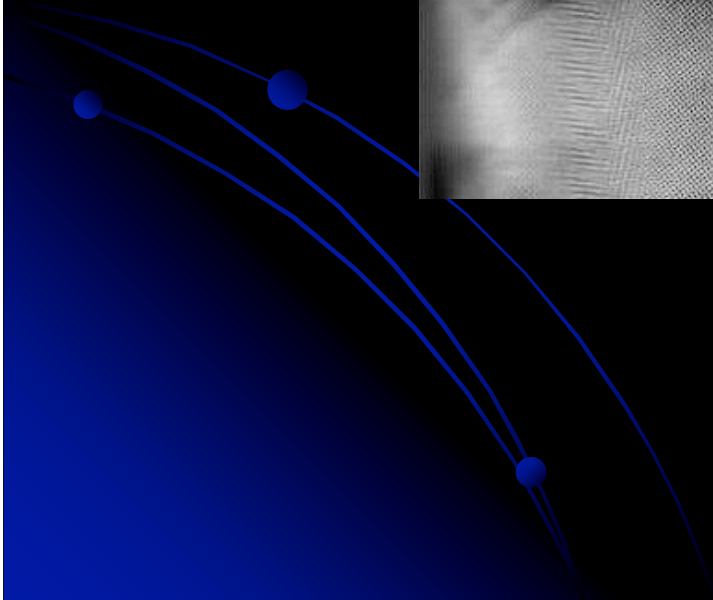
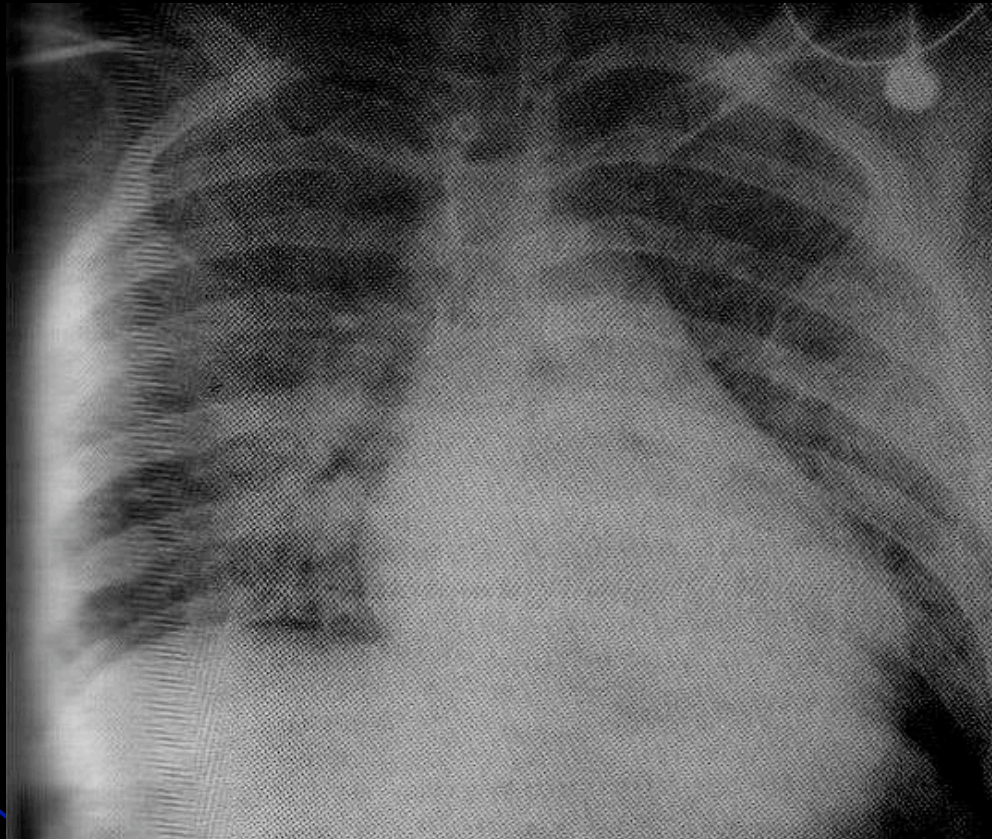
#### Optional

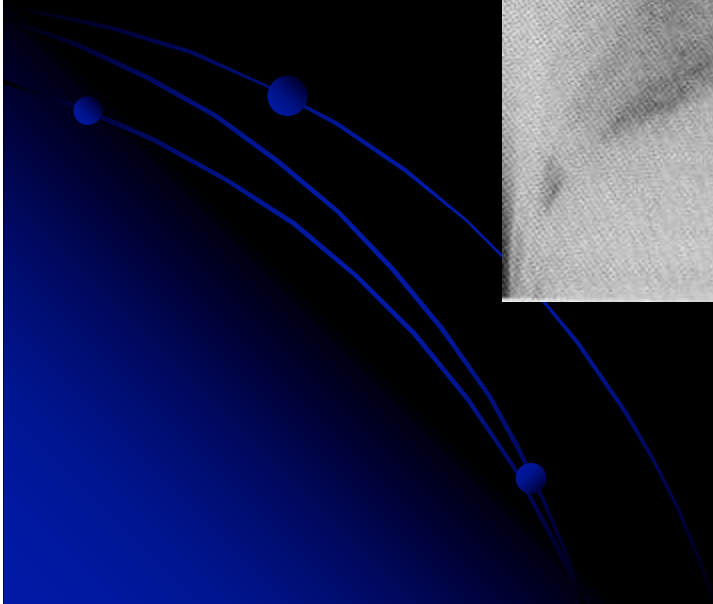
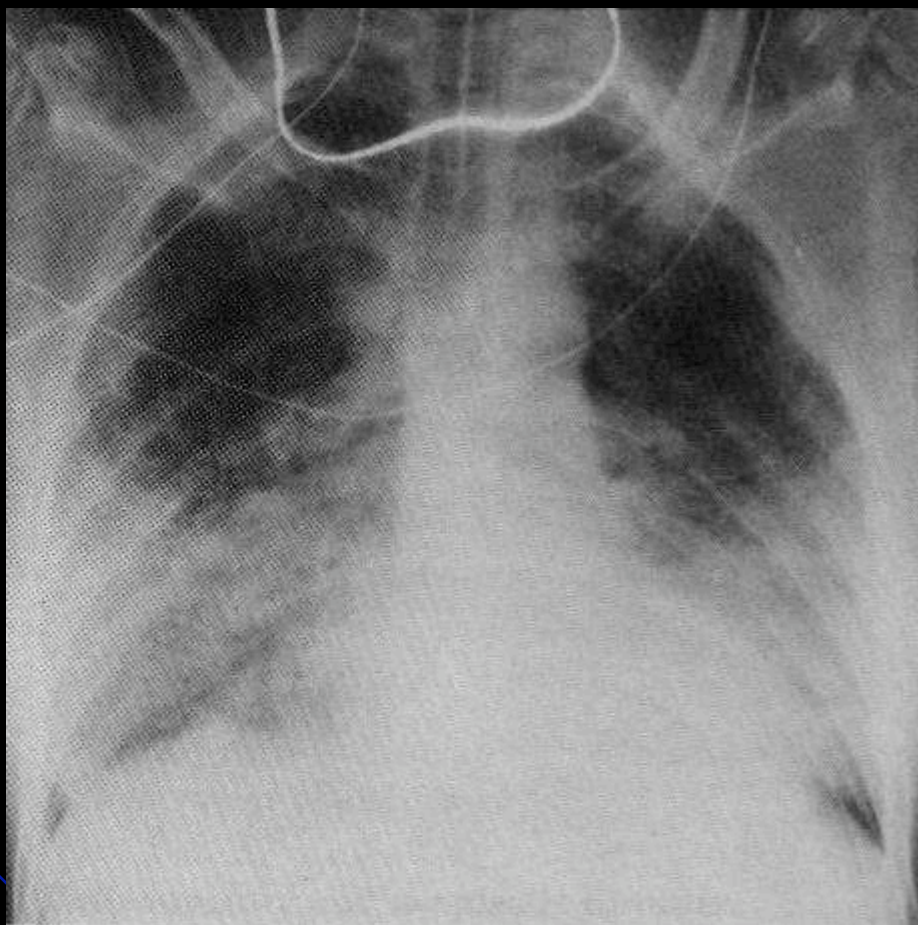
6. Total respiratory compliance  $< 50$  ml/cmH<sub>2</sub>O
7. Response to PEEP with improved oxygenation

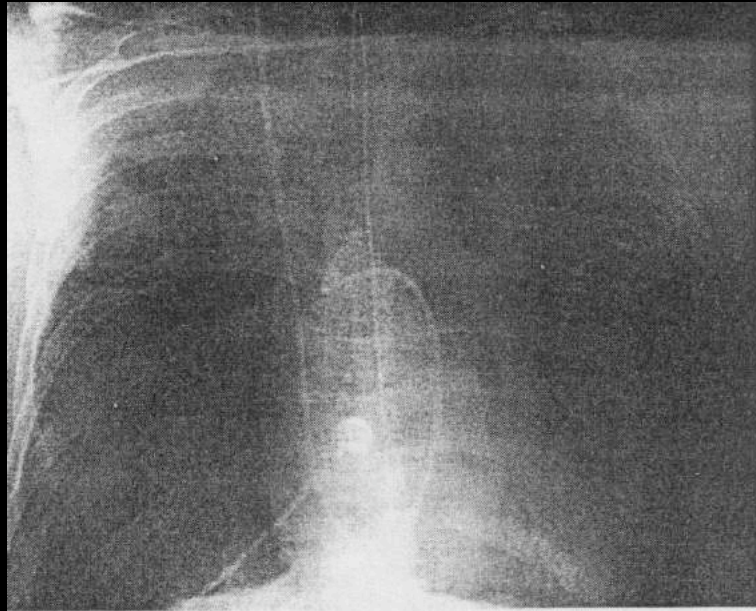
| Investigators and study   | Criteria used in diagnosis  |
|---|---|
| Ashbaugh et al. (1967)<br>(original description of ARDS)                          | Dyspnoea, tachypnea, refractory hypoxemia, reduced pulmonary compliance and bilateral alveolar infiltration on CXR  |
| Pontoppiddan et al. (1985)<br>(MGH scoring system for acute respiratory failure)  | <p>Four categories of respiratory failure:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>At risk</i>: one or more risk factors, no/minimal changes on CXR, oxygen by face mask for short periods only</li> <li>2. <i>Mild</i>: minimal diffuse or lobar changes on CXR with or without intubation and CPAP with an <math>F_{I_{O_2}} &lt; 0.5</math></li> <li>3. <i>Moderate</i>: panlobar alveolar infiltrates of one of both lungs of CXR, intubated for more than 24 hr requiring positive airway pressure (CMV, IMV, PEEP, CPAP) with an <math>F_{I_{O_2}} &gt; 0.5</math></li> <li>4. <i>Severe</i>: bilateral panlobar alveolar infiltrates on CXR, intubated requiring CMV and PEEP, <math>P_{a_{O_2}} &lt; 50</math> mmHg with <math>F_{I_{O_2}}</math> of 1.0 for 8 hr or more, or <math>F_{I_{O_2}} &gt; 0.6</math> for more than 48 hr</li> </ol> |
| Bartlet et al. (1986) (NHI study of acute hypoxic respiratory failure, 1975-1977) | <p>Endotracheal intubation and positive airway pressure for at least 24 hr with an <math>F_{I_{O_2}} &gt; 0.50</math></p> <p>Five diagnostic categories defined: pneumonia, capillary leak syndromes (ARDS), high-pressure edema, thromboemboli, and chronic airways obstruction</p>  |

| Investigators and study  | Criteria used in diagnosis   |
|--|--|
| Zapoi et al. (1979) (extra-corporeal membrane oxygenation study)         | Fast or slow entry criteria:<br>1. <i>Fast entry</i> : $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg for more than 2 hr with an $\text{FI}_{\text{O}_2}$ of 1.0 and $\text{PEEP} > 5$ cm $\text{H}_2\text{O}$<br>2. <i>Slow entry</i> : despite maximal medical therapy for 48 hr, $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg for more than 12 hr when measured on an $\text{FI}_{\text{O}_2} > 0.6$ and $\text{PEEP} > 5$ cm $\text{H}_2\text{O}$ with a pulmonary shunt $> 30\%$ measured on $\text{PEEP}$ with and $\text{FI}_{\text{O}_2}$ of 1.0 |
| Holcroft et al. (1986) (prostaglandin $\text{E}_1$ study)                | Patients with ARDS requiring mechanical ventilation with an $\text{FI}_{\text{O}_2} > 0.4$ and $\text{PEEP} > 5$ cm $\text{H}_2\text{O}$ "not responding to conventional therapy   |
| Upjohn European multi-center trial of prostaglandin $\text{E}_1$ in ARDS | Patients with postoperative ARDS or associated with sepsis or trauma requiring mechanical ventilation, with: an $\text{FI}_{\text{O}_2} > 0.5 \pm \text{PEEP}$ in two or more determinations at least 2 hr apart in the preceding 24 hr giving a $\text{PaO}_2 < 75$ mmHg or an arterial: alveolar ratio $< 0.3$ with a pulmonary arterial occlusion pressure $< 18$ mmHg  |
| European Society of Intensive Care Study of acute respiratory failure    | Patients with respiratory distress and a CXR of diffuse bilateral pulmonary infiltrates and severe hypoxemia defined by: $\text{PaO}_2 < 75$ mmHg with an $\text{FI}_{\text{O}_2} > 0.5$ for at least 24 hr  |

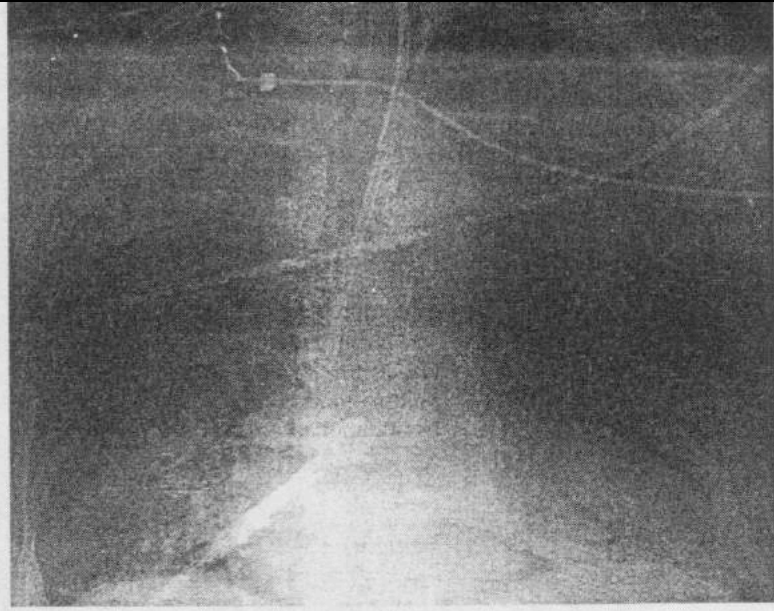
CXR, Chest X-ray;  $\text{PaO}_2$ , arterial oxygen tension;  $\text{FI} = 2$ , inspired fraction of oxygen; CMV, continuous mandatory ventilation; IMV, intermittent mandatory ventilation.



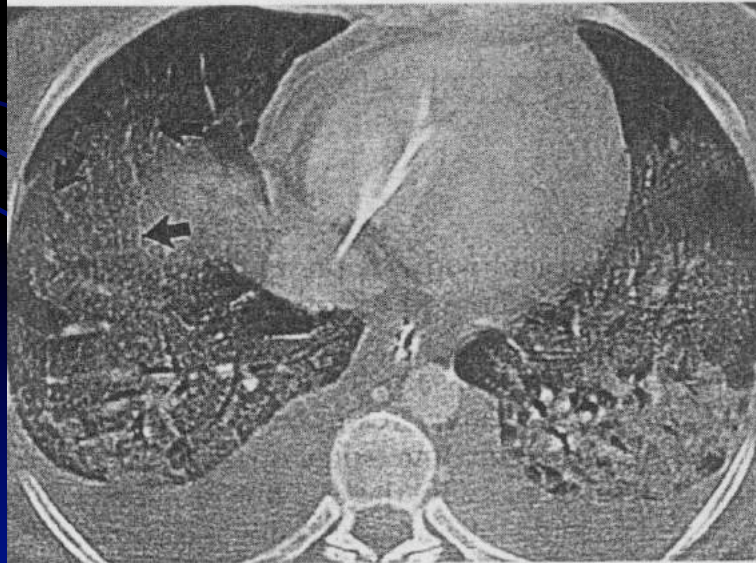




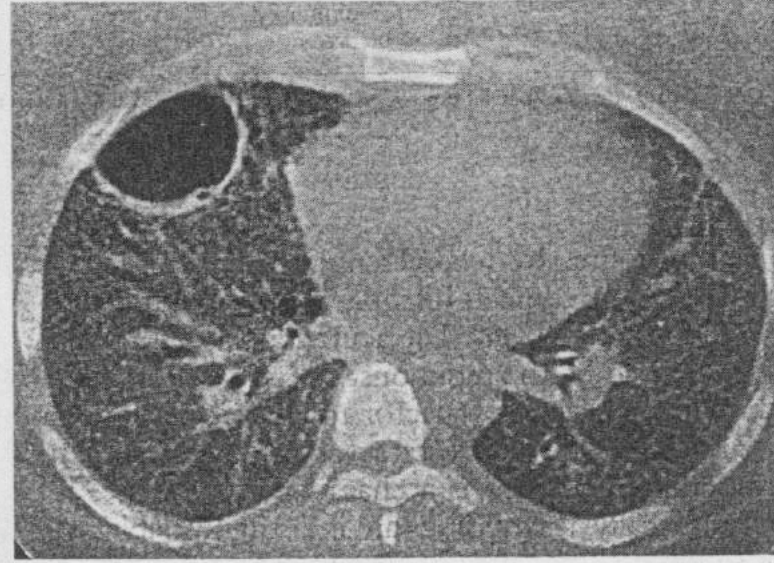
A



B



C



D

# ARDS

## TERAPIA(1)

La terapia è stata deludente, frustrante e non specifica. Recenti studi dimostrano che la diminuzione di mortalità, dal 60% al 40%, è legata al tipo di ventilazione meccanica a pressione positiva, a ossigeno terapia 100% a circuito chiuso, all'età del malato, alla presenza di sepsi nonché malattie predisponenti non escludono dubbi sull'utilità della terapia precoce corticosteroidea ad alto dosaggio (Metilprednisolone 50/100 mg)



# ARDS

## TERAPIA (2)

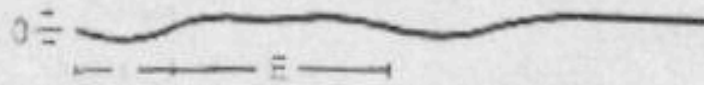
Le raccomandazioni per la ventilazione meccanica sono:

- VI 60 l/min
- PEEP < 5 cmH<sub>2</sub>O
- Vt 10 ml/Kg
- Ipercapnia permissiva > 40-45 cmH<sub>2</sub>O
- Ventilazione con inversione di rapporto per persistente ipossiemia
- Ventilazione ad alta frequenza
- Ossigenazione tramite membrana extracorporea
- Rimozione CO<sub>2</sub> extracorporea
- Riposizionamento del pz in posizione prona
- Precoce restrizione di fluidi e diuresi
- Ottimizzazione del trasporto di O<sub>2</sub>

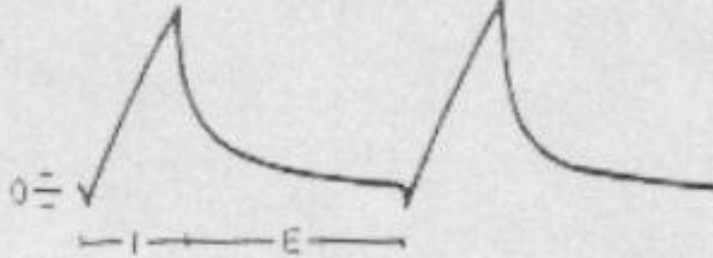
# ARDS

VENTILAZIONE MECCANICA PROTETTIVA  
PER PAZIENTI CON ARDS SI BASA  
SULL'IPOTESI CHE IL POLMONE PUO'  
ESSERE PROTETTO DAL BAROTRAUMA  
LIMITANDO LE PRESSIONI E MANTENENDO  
IL LIVELLO DI PEEP AL MINIMO UTILE PER  
PREVENIRE IL COLLASSO DEL MAGGIOR  
NUMERO DI UNITA' ALVEOLARI

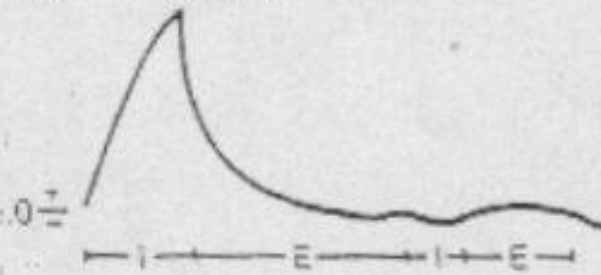
Spontaneous Breathing



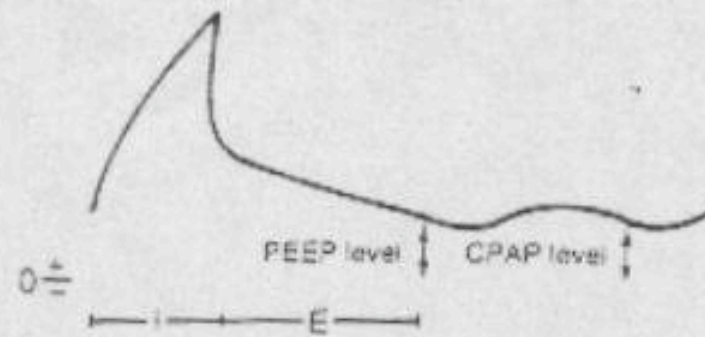
Assist-Control



Intermittent Mandatory



Intermittent Mandatory-PEEP



Volume-Controlled Inverse Ratio



Pressure-Controlled Inverse Ratio

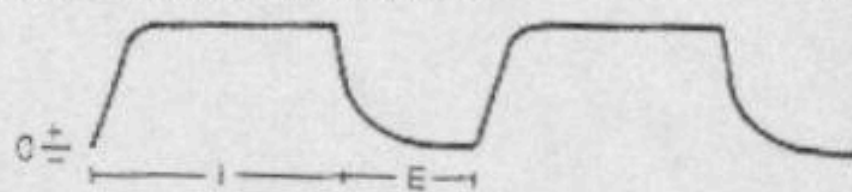


Figure 1. Airway Pressure (Vertical Axis) as a Function of Time (Horizontal Axis) during Spontaneous Breathing and Mechanical Ventilation.

# ARDS

## TERAPIA (3)

- Surfactante (CUROSURF- EXOSURF) instillato e aerosolizzato con apposito erogatore
- Terapia della sepsi e della MOF
- Farmaci agonisti Beta-adrenergici
- Diuretici (edema alveolare)
- NO<sub>2</sub> inalato ed altri potenti vasodilatatori selettivi quali nitroprussiato, idralazina, prostaglandina E1, prostaciclina

# ARDS

PROGNOSI AD UN ANNO DEI SOPRAVVISUTI AD ARDS

I SOPRAVVISSUTI AD ARDS PRESENTANO PERSISTENTI ANOMALIE FUNZIONALI DOPO 1 ANNO DALLA DIMISSIONE DALL'UTIR. MOLTI

PAZIENTI PRESENTANO PATOLOGIE EXTRAPOLMONARI QUALI MALNUTRIZIONE, DECADIMENTO MUSCOLARE ED ASTENIA

# CONCLUSIONI

PROGRESSI IMPORTANTI SONO STATI FATTI NELLA COMPrensIONE DEL DANNO ACUTO POLMONARE NELLA SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO ACUTO. NUOVE INFORMAZIONI SONO NECESSARIE CIRCA L'EPIDEMIOLOGIA E LA PATOGENESI, SPECIE NELLA FASE DI RISOLUZIONE, PER APRIRE NUOVI AMBITI TERAPEUTICI CHE RIDUCANO LA MORTALITA' DI QUESTA COMUNE SINDROME CLINICA

