

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL IX CHIRURGIE I**

DRĂGHICIU ADINA MARIA



TEZĂ DE DOCTORAT
PNEUMOTORAXUL SPONTAN ȘI PNEUMOMEDIASTINUL:
COMPLICAȚII SEVERE ALE INFECȚIEI SARS-COV-2

Coordonator Științific
PROF. Ph.D. HABIL. DR. OVIDIU ALEXANDRU MEDERLE

Timișoara
2022

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	V
Lista de abrevieri	VI
Indexul figurilor	IX
Indexul tabelelor.....	XI
Dedicații	XII
Mulțumiri	XIII
I. INTRODUCERE	1
II. PARTEA GENERALĂ.....	3
1. INFECȚIA CU CORONAVIRUS.....	3
1.1. TRANSMITERE ȘI MANIFESTĂRI CLINICE	5
1.2. DIAGNOSTIC.....	6
1.3. COMPLICAȚIILE INFECȚIEI SARS-COV-2	6
1.3.1. COMPLICAȚII RENALE.....	7
1.3.2. COMPLICAȚII CARDIOVASCULARE	8
1.3.3. EVENIMENTE TROMBOTICE	9
1.3.4. MANIFESTĂRI NEUROLOGICE	10
1.3.5. SINDROMUL POST COVID	11
1.3.6. MANIFESTĂRI PULMONARE	12
1.3.7. SARS-CoV-2 ȘI CANCERUL.....	13
1.4. VACCINAREA ANTI SARS-CoV-2	14
2. PNEUMOTORAXUL SPONTAN ȘI PNEUMOMEDIASTINUL	16
2.1. DEFINIȚIE, EPIDEMIOLOGIE ȘI INCIDENTĂ	16
2.2. MANIFESTĂRI CLINICE	17
2.3. DIAGNOSTIC ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ	18
2.3.1. ECOGRAFIA PULMONARĂ.....	19
2.3.2. RADIOGRAFIA TORACICĂ POSTERO-ANTERIOARĂ STANDARD	20
2.3.3. COMPUTER TOMOGRAFIA TORACICĂ	21
2.4. MANAGEMENTUL ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ	24
2.5. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL	27
2.6. MANAGEMENTUL PACIENTULUI ÎN SPITAL.....	28
3. PNEUMOTORAXUL SPONTAN ASOCIAT INFECȚIEI SARS-COV-2	29
3.1. EPIDEMIOLOGIE ȘI INCIDENTĂ.....	29
3.2. FACTORI DE RISC CONFORM LITERATURII CURENTE.....	30
3.3. MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU PS/PMS ASOCIAT INFECȚIEI SARS-COV-2 ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ	32
3.4. PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU PS/PMS ASOCIAT INFECȚIEI SARS-COV-2.....	32
III. PARTEA SPECIALĂ.....	34
1. STUDIUL CLINIC.....	34
1.1. MOTIVAȚIA STUDIULUI	34
1.2. MATERIALE.....	34
1.3. METODĂ.....	38
1.3.1. COLECTAREA DATELOR	38
1.3.2. ANALIZA DATELOR.....	39
1.3.3. ETICĂ	41
1.4. REZULTATE.....	41

1.4.1. CARACTERISTICILE PACIENȚILOR CU PS-PMS ȘI COVID-19.....	41
1.4.2. STATISTICI DESCRIPTIVE ALE SIMPTOMELOR, PERIOADA SPITALIZĂRII ȘI EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU PS-PMS ȘI COVID-19.....	45
1.4.3. STATISTICI DESCRIPTIVE ALE INVESTIGAȚIILOR DE LABORATOR ALE PACIENȚILOR CU PS-PMS ȘI COVID-19	54
1.4.4. IMAGISTICA ȘI OPȚIUNILE DE TRATAMENT PENTRU PACIENȚII CU PS SAU PMS	60
1.4.5. CONTRIBUȚII PERSONALE: CORELAȚII ÎNTRE IMAGISTICA PULMONARĂ ȘI PREZENTAREA CLINICĂ A PACIENȚILOR CU PS-PMS+COVID-19	64
1.4.6. STATISTICI DESCRIPTIVE ALE INVESTIGAȚIILOR DE LABORATOR ALE PACIENȚILOR DIN GRUPUL CU PS-PMS+COVID-19 CARE AU FOST TRATAȚI CU ANTIRETROVIRALE	67
1.4.7. . STATISTICI DESCRIPTIVE ALE INVESTIGAȚIILOR DE LABORATOR ALE PACIENȚILOR DIN GRUPUL CU PS-PMS+COVID-19 CARE AU FOST TRATAȚI CU STEROIZI.....	69
1.4.8. CONTRIBUȚII PERSONALE - ANALIZA RISCULUI DE MORTALITATE INTRA-SPITALICEASCĂ.....	73
1.4.9. CONTRIBUȚII PERSONALE – ANALIZA SENZITIVITĂȚII	74
1.5. DISCUȚII.....	76
2.PREZENTARE DE CAZ: PNEUMOTORAXUL SPONTAN MASIV, O FORMĂ RARĂ DE PREZENTARE A PNEUMONIEI SEVERE COVID-19.....	84
2.1. INTRODUCERE.....	84
2.2. DESCRIEREA CAZULUI.....	84
2.3. DISCUȚII.....	89
IV. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	92
V. BIBLIOGRAFIE	95
VI. ANEXE	104

INTRODUCERE

Pneumotoraxul spontan (PS) și pneumomediastinul spontan (PMS) au fost citate ca și complicații asociate pneumoniei cu coronavirus 2019 (COVID-19), în special la pacienții ventilați mecanic, secundare barotraumei (1). Cu toate acestea, au fost publicate mai multe studii și cazuri izolate de PS și PMS la pacienți, care anterior diagnosticului, nu au fost ventilați mecanic sau nu au suferit intervenții potențial riscante, cum ar fi toracocenteza sau inserția cateterului venos central. (2).

În prezent, nu se cunoaște incidența exactă a PS sau PMS la pacienții cu infecție cu virusul sindromului respirator acut sever - coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Datele actuale arată o incidență variind de la 1 % la pacienții neventilați (2) la 12.8-23.8% (3) pentru cei care au fost ventilați mecanic.

Literatura actuală este de asemenea, controversată în ceea ce privește potențialii factori de risc pentru apariția PS sau PMS la pacienții COVID-19 neventilați mecanic, dar prognosticul a fost cu siguranță mai rezervat pentru această asocieră, în majoritatea studiilor (1, 4).

Personalul medical trebuie să acorde o atenție deosebită simptomelor alarmante când asistă un pacient cu dispnee și dureri toracice în timpul pandemiei, cu scopul de a urma tratamentul potrivit, atunci când echipamentul complet de protecție îngreunează examinarea acestor pacienți.

PARTEA GENERALĂ

1. INFECȚIA CU CORONAVIRUS

SARS-CoV-2, virusul responsabil pentru boala COVID-19, aparține familiei Coronaviridae din ordinul Nidovirales, subfamilia Coronavirinae (5). Suspiciunea de infecție SARS-CoV-2 se bazează în primul rând pe datele epidemiologice, manifestările clinice tipice, aspectul imagistic evidențiat la computer tomografia de torace (CT toracic), cum ar fi opacitățile în geam mat, testele de laborator, inclusiv limfopenia, creșterea lactat dehidrogenazei și a D-dimerilor (6). Diagnosticul este confirmat prin detecția ARN SARS-CoV-2 prin reacția de polimerizare în lanț cu detecție în timp real (RT-PCR) din exudate nazale și orofaringiene (7).

Mortalitatea în boala COVID-19 a fost asociată frecvent cu complicații clinice, cu preponderență la pacienții vârstnici cu boli cronice și femei însărcinate, mai susceptibili în a evolua la forme severe, necesitând adesea ventilație mecanică, internarea la terapie intensivă și tratamentul cu antibiotice pentru infecțiile secundare (6). Unele studii au evidențiat că prezența comorbidităților cum ar fi hipertensiunea, diabetul zaharat, cancerul, bolile cardiovasculare, boala renală cronică, deficitul de vitamine și stresul oxidativ sunt asociate cu o severitate mai mare a infecției SARS-CoV-2 (8). Pacienții COVID-19 pozitivi și alte comorbidități, sunt mai susceptibili în a dezvolta coagulopatii, datorită imobilizării prelungite și a statusului inflamator prelungit, în special cei internați în secții de terapie intensivă (TI) (9). În acest sens, au fost incriminați mai mulți factori de risc pentru creșterea mortalității în spital, precum hipoxia, răspunsul inflamator sistemic și riscul asociat spitalizării (10).

Majoritatea pacienților cu infecție SARS-COV-2 dezvoltă simptome ușoare, de răceală și gripă, dar o parte din ei manifestă simptome severe care pun viața în pericol prin sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), sindromul de eliberare de citokine, insuficiență multiplă de organe, complicații septice sau tromboembolism venos. (10).

Cele mai frecvente simptome ale infecțiilor COVID-19 sunt cele respiratorii, insuficiența respiratorie hipoxemică fiind cea mai frecventă cauză a decesului (11). La pacienții cu forme severe,

care au necesitat internare pe secția de terapie intensivă, au fost descrise o serie de complicații, atât infecțioase precum pneumonia suprapusă, complicații trombotice precum embolia pulmonară sau tromboembolismul venos, cât și barotraumatisme ca pneumotoraxul și pneumomediastinul (12).

1. PNEUMOTORAXUL SPONTAN ȘI PNEUMOMEDIASTINUL

Incidența anuală a pneumotoraxului primar spontan descrisă în literatură este între 15.5 și 22.7 la 100,000 de persoane cu un raport între sexul feminin și masculin de 1:3.3 și 1:5 și riscul de recurență de 25% până la 54%, fiind influențat de prezența unei boli pulmonare subiacente (13). În ceea ce privește PS secundar, incidența pentru sexul masculin este de 6.3 la 100,000 pacienți, de trei ori mai mare decât la femei, descrisă de 2 la 100,000 pacienți (14). Incidența PMS este mai mică, respectiv un caz la 10,000 pacienți internați în spital (14).

Diagnosticul de pneumotorax spontan sau pneumomediastin se bazează pe suspiciunea clinica, istoricul pacientului, fiind ulterior confirmată de investigațiile imagistice. Analiza gazelor arteriale denotă, de obicei, hipoxemie, uneori asociată cu o hipercapnie ușoară, cu preponderență la pacienții cu pneumotorax spontan secundar (15).

Cea mai accesibilă investigație în Departamentul de Urgență (DU) este ultrasonografia pulmonară la patul pacientului (13). Aceasta poate fi folosită și la pacienții critici pentru confirmarea sau excluderea PS, este rapidă, ieftină și are o eficacitate diagnostică înaltă. Într-un studiu de specialitate efectuat de Garofalo et al, ultrasonografia pulmonară a avut o eficacitate diagnostică a PS de 98,91%, cu o sensibilitate de 95,65% și o specificitate de 100%, atunci când a fost comparată cu radiografia toracică sau CT-ul toracic (13).

O altă metodă de diagnosticare, intens utilizată de-a lungul anilor, este radiografia toracică standard postero-anterioară. Este o investigație ieftină, accesibilă, dar prezintă anumite limitări cum ar fi cuantificarea exactă a dimensiunii pneumotoraxului (15).

CT-ul toracic reprezintă standardul de aur pentru diagnosticarea PS, pneumomediastinului, emfizemului chirurgical și pentru unele dintre afecțiunile pulmonare cronice, mai ales dacă există incertitudine în ceea ce privește interpretarea radiografiilor. De asemenea, CT-ul de torace permite stabilirea mărimii pneumotoraxului indiferent de dimensiune, respectiv de la marginea plămânului până la pleura parietală la nivelul hilului (15).

Gestionarea în DU a PS depinde de mai mulți factori. Obiectivul principal este recunoașterea și tratarea urgentă a pneumotoraxului în tensiune. Administrarea de oxigen suplimentar prin masca cu rezervor cu concentrații de 100% este o manevră simplă și rapidă, care aduce un beneficiu pacienților cu PS, în primul rând datorită scăderii efortului respirator, iar în al doilea rând, datorită creșterii ratei de absorbție a aerului din spațiul pleural de 4 ori mai rapid, comparativ cu pacienții care nu primesc oxigen suplimentar (16).

Dacă pacientul este instabil hemodinamic și prezintă semne clinice de pneumotorax compresiv, cum ar fi expansiunea unilaterală a toracelui, absența unilaterală a zgomotelor respiratorii, devierea traheei spre partea opusă, emfizem subcutanat, distensia venelor jugulare, tegumente palide și transpirate, timp de reumplere capilară prelungit, hipotensiune arterială, tahicardie și, dacă ecografia este disponibilă, semne specifice de pneumotorax, se impune de urgență decompresia pe ac în al doilea spațiu intercostal pe linia medioclaviculară, urmată cât mai curând posibil de toracostomie, cu plasare tubului de dren în spațiul 4 sau al 5 intercostal pe linia axilară medie (16, 17).

Pneumomediastinul spontan a fost asociat cu un rezultat favorabil (18, 19), mai ales dacă este disponibilă tomografia toracică pentru a exclude cauze severe de PM secundar. În majoritatea cazurilor, tratamentul conservator este singurul management în cazul PM (20).

2. PNEUMOTORAXUL SPONTAN ASOCIAT INFECȚIEI SARS-COV-2

De la începutul pandemiei, au fost raportate cazuri izolate de pneumotorax la pacienții cu infecție SARS-CoV-2, mai frecvent la pacienții cu forme severe ale bolii la care s-a inițiat ventilația mecanică neinvazivă sau invazivă anterior diagnosticului.

Incidența PS sau PMS la pacienții cu COVID-19, boala respiratorie cauzată de SARS-CoV-2, este în prezent necunoscută (1) . Un studiu amplu realizat de Miró et al. (2) a raportat un număr mic de pacienți cu PS și COVID-19, cu o incidență mai mică de 1 ‰. Recent, o analiză sistematică publicată de Chong et al. (3) a evidențiat o incidență scăzută a pneumotoraxului la pacienții spitalizați cu COVID-19 (0.3%), care a crescut la 12.8-23.8% pentru cei care au fost ventilați mecanic.

De la primele cazuri raportate la începutul pandemiei, mai mulți factori au fost incriminați în apariția PS la pacienții cu infecție SARS-CoV-2. Cel mai frecvent factor a fost ventilația mecanică, deoarece apariția PS la pacienții ventilați mecanic a fost mai frecvent raportată la pacienții COVID-19, comparativ cu alte cauze ale SDR sau pneumoniei virale (21). Un factor de risc discutat în PS a fost efortul respirator crescut la pacienții cu pneumonie COVID-19 care poate induce leziuni pulmonare autoprovocate (PSILI) (22).

Având în vedere că PS și PMS asociate infecției SARS-CoV-2 au fost raportate și la pacienții neventilați mecanic înainte de diagnostic, au fost luați în considerare alți factori cauzatori, legați de impregnarea virală, precum susceptibilitatea crescută la leziuni pulmonare datorită deteriorării ACE2 sau creșterea răspunsului inflamator sistemic, evidențiat prin valori crescute ale markerilor inflamatori (CRP, feritină, interleukine inflamatorii, cum ar fi IL- 6, factorul de necroză tumorală), care pot fi asociați cu deteriorarea alveolară (21) .

Prognosticul pacienților cu COVID-19 poate fi influențat negativ dacă apar complicații, cum ar fi PS sau PMS. Konx et al a raportat într-un studiu recent o mortalitate mai mare la 30 de zile și o incidență mai mare a PMS la pacienții cu SDR și COVID-19 care au dezvoltat PS, comparativ cu pacienții non-COVID cu SDR din perioada pre-pandemică (23) .

PARTEA SPECIALĂ

1. STUDIU CLINIC

Am efectuat o analiză pe perioada unui an a fișelor medicale din departamentele de urgență a două spitale terțiare: Spitalul Clinic Municipal de Urgență și Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu”, ambele spitale afiliate Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara.

Scopul cercetării retrospective a fost dublu:

- (a) investigarea caracteristicilor pacienților cu PS sau PMS (atât COVID-19 pozitivi cât și negativi) și compararea lor cu pacienții care au avut doar infecție COVID-19;
- (b) cuantificarea riscului de mortalitate intra-spitalicească asociată PS-PMS și COVID-19.

MATERIALE

Designul studiului a urmat un protocol retrospectiv, case-control: au fost revizuite 64,845 de fișe medicale electronice (FME) ale pacienților admiși la cele două DU între 1 aprilie 2020 și 31 martie 2021. Șaptezeci de cazuri de PS-PMS au fost identificate în conformitate cu protocolul de studiu, din sistemele informatice ale spitalelor prin căutare automată bazată pe cuvinte cheie. Rezultatele au fost apoi verificate manual de două ori pentru respectarea criteriilor de includere și a caracterului complet al datelor necesare. Ei au format grupul de caz.

Pentru fiecare caz, au fost incluse două cazuri control, pacienți cu infecție SARS-CoV-2 admiși consecutiv la același DU, imediat înainte (unul) și după (unul) pacientul caz. În situația a două sau mai multe cazuri consecutive, alocarea a fost ajustată în consecință, păstrând aceeași valoare raport de 2:1 între controale și cazuri.

Începând cu martie 2020, protocoalele de internare în spital au condiționat ca toți pacienții să fie supuși investigațiilor imagistice de torace (radiografie sau tomografie computerizată) și unui test RT-PCR pentru infecția cu SARS-CoV-2, indiferent de simptome sau diagnostic.

Grupul de cazuri a avut următoarele criterii de includere:

- Vârsta de 18 ani sau mai mult;
- prezența pneumotoraxului sau pneumomediastinului pe radiografia toracică sau computer tomografie;
- Testul RT-PCR efectuat pentru infecția cu SARS-CoV-2.

Criteriile de excludere au fost următoarele:

- vârsta sub 18 ani;
- pneumotorax sau pneumomediastin post-traumatic;
- ventilație mecanică invazivă sau neinvazivă inițiată înaintea sosirii la DU sau înaintea diagnosticului;
- pneumotorax sau pneumomediastin post-procedural (secundare toracocentezei, sau a montării cateterului venos central pe venele jugulare sau subclaviculare).

Criteriile de includere pentru **grupul de control** au fost următoarele:

- vârsta de 18 ani sau mai mare;
- confirmarea RT-PCR a infecției cu SARS-CoV-2 din exudat nazofaringian.

Vârsta sub 18 ani a fost singurul criteriu de excludere pentru grupul de control.

În cadrul pacienților din lotul de control, unele date medicale nu au putut fi preluate pentru toate variabilele. Au existat două motive pentru valorile lipsă în sistemele informatice ale spitalelor:

- la începutul pandemiei nu exista un protocol clar pentru pacienții COVID-19, astfel încât investigațiile medicale au depins de medicul responsabil;
- în anumite momente, fluxul de pacienți din DU a depășit capacitatea de laborator a spitalului sau disponibilitatea de reactanți pentru toate analizele de sânge solicitate.

Întrucât culegerea datelor a fost prioritară, pentru evitarea oricărei posibile părtiniri, s-a ales să se păstreze înregistrările incomplete în setul de date de lucru dacă rezultatele de laborator lipsă nu erau esențiale pentru obiectivele studiului. Nu s-a efectuat imputarea datelor.

Rezultatul principal al studiului nostru a fost mortalitatea în spital, un indicator de sănătate care surprinde severitatea stării medicale și capacitatea de răspuns a serviciilor medicale (24, 25). Moartea în spital a fost corelată ca și terminologie medicală cu statutul la externare „decedat” sau „decedat într-o unitate medicală”.

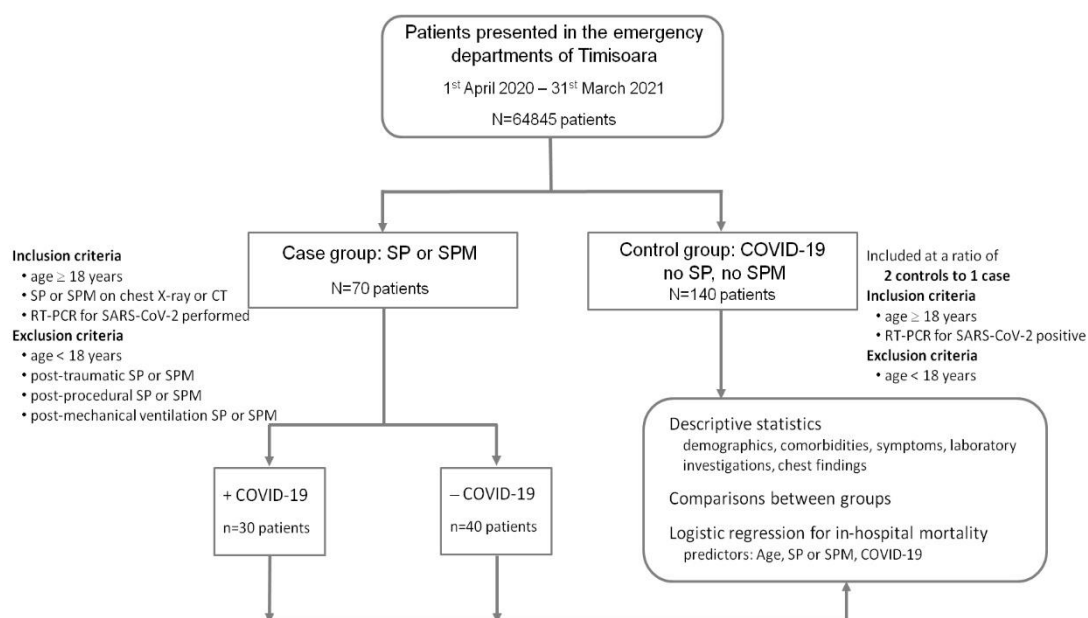


Figura 1. Designul studiului

METODE

Statisticile descriptive au inclus numărul de frecvențe observate (procentaj) pentru variabilele categorice și mediana (interval inter quartile) sau media (min și max) pentru variabilele numerice. Au fost incluse, de asemenea, deviația medie și standard pentru variabilele numerice, indiferent de distribuție. Testele statistice non-parametrice au fost aplicate pentru a compara distribuția datelor în două sau mai multe grupuri, după caz (fie teste Mann-Whitney U/T-test, fie teste Kruskal-Wallis/ANOVA).

Testul statistic Chi-pătrat (fie simulare asimptotică, fie simulare Monte Carlo cu 10,000 de eșantioane) a fost aplicat pentru a verifica semnificația statistică a asocierii dintre variabilele categorice. Testul statistic Shapiro-Wilk a fost folosit pentru a testa normalitatea (toate variabilele numerice aveau distribuții non-normale).

Un model de regresie logistică sistematic a fost aplicat cu mortalitatea ca rezultat, iar vârsta, un diagnostic pozitiv de PS-PMS sau COVID-19, ca posibili predictorii independenți (controlul pentru

sex și statutul de fumător), pe baza ipotezei de cercetare și a analizei univariate preliminare. Criteriul de informare Akaike (AIC) a fost utilizat pentru a selecta cel mai bun model la aplicarea regresiei logistice.

Am efectuat o analiză post-hoc a sensibilității, care cuprinde:

- (a) o analiză post-hoc a puterii pentru modelul de regresie logistică;
- (b) analiza modelelor alternative de regresie, utilizând diferite strategii de construcție (26).

Pentru analiza puterii, au fost luate în considerare două abordări:

- (a1) regresie logistică simplă bazată pe proporțiile observate ale rezultatului în diferite grupuri; (27)
- (a2) regresie logistică multiplă cu predictorii binari și continui (28).

Analiza statistică a fost realizată la un nivel de încredere de 95% și la un nivel de semnificație statistică de 5%. Toate valorile de probabilitate au rezultat în urma aplicării unor teste statistice bidirecționale.

REZULTATE

În cadrul grupului de cazuri (70 pacienți), 30 au fost pozitivi și 40 au fost negativi pentru infecția SARS-CoV-2. Vârsta medie pentru grupul PM-PMS-COVID-19 a fost de 48.93 ± 17.38 ani, în timp ce pentru grupul PS-PMS+COVID-19 a fost de 64.43 ± 12.24 ani.

Pacienții PS-PMS+COVID-19 au fost frecvent asociați cu hipertensiune arterială, sex masculin, statusul de nefumător și vârsta înaintată. Cel mai frecvent simptom în cazurile SP-SPM a fost dispneea. Deși acestea au fost prezente și la pacienții din grupul de control, durerea toracică a fost asociată mai frecvent cu prezența PS-PMS (43.3% în grupul COVID-19 pozitiv și 60% la pacienții cu COVID-19 negativ față de 3.6% în grupul de control, $p < 0.001$).

Saturațiile scăzute în oxigen au fost asociate spitalizării prelungite, în special la pacienții cu PS-PMS și COVID-19, la care numărul mediu de zile de spitalizare a fost de 21.73 ± 24.81 , comparativ cu pacienții PS-PMS fără infecție SARS-COV-2 (10.68 ± 7.64) și cei din grupul de control (13.14 ± 7.45). Cea mai mare mortalitate și necesitatea crescută a internării în TI au fost observate în cazurile PS-PMS cu infecție asociată SARS-COV-2.

Localizarea pneumotoraxului a fost în majoritatea cazurilor unilaterală și dreaptă (54.3% din cazuri), atât la pacienții COVID-19 pozitivi, cât și la cei negativi. Emfizemul subcutanat și pneumomediastinul au apărut mai frecvent la pacienții COVID-19 cu PS sau PMS comparativ cu cei negativi (43.3% față de 7.5% pentru emfizemul subcutanat și 53.3% față de 10% pentru pneumomediastin) ($p < 0.001$).

Tabelul 1. conține rezultatele analizei de regresie, cu mortalitatea intra-spitalicească ca rezultat. A fost efectuată o analiză pas cu pas, pe baza criteriului de informare Akaike (AIC): sunt prezentate numai variabilele care au rămas în model.

În toate cele trei modele, coeficientul de regresie al vârstei a rămas constant și foarte semnificativ: fiecare an suplimentar a adăugat un risc de mortalitate de 9.4%; Intervalul de încredere de 95% pentru OR în modelul 2 a fost (1.054-1.135).

Pe baza modelului 2, PS-PMS crește de aproape patru ori riscul de deces, adică la un raport de 3.758, controlând în același timp ceilalți factori din model. În mod similar, pentru pacienții de aceeași vârstă, sex, status de fumător și starea PS-PMS, prezența COVID-19 crește riscul de mortalitate în spital de mai mult de patru ori, adică la un OR de 4.412.

Am construit modele alternative de regresie prin: (1) utilizarea criteriului de informații bayesiene (în loc de AIC) pentru selectarea modelului; (2) controlul pentru posibile variabile

confundate. Rezultatele au fost similare cu cele ale analizei primare. Comparativ cu modelul 2 din analiza primară, acesta include șapte comorbidități ca variabile independente suplimentare. Riscul asociat cu COVID-19 s-a dovedit a fi mai mare, cu un interval de încredere chiar mai mare de 95%. Modelele alternative de regresie ar sugera, de asemenea, un risc semnificativ asociat cu astmul, dar nu și cu alte comorbidități. Pe baza AIC și a analizei modelelor alternative de regresie, modelul 2 a rămas robust și fiabil.

Tabelul 1. Modelul de regresie logistică pentru mortalitatea în spital. Modelele 0, 1 și 2 au fost construite aplicând o regresie logistică pas cu pas și folosind AIC pentru selectarea modelului.

Model 0: Deceased ~ Age + GenderM + ActiveSmoker				
Predictor	B ± Std. err	p-value	Exp (B) (95% CI)	
Age	0.091 ± 0.018	< 0.001**	1.096 (1.057 – 1.136)	
GenderM	0.206 ± 0.39	0.597	NA	
ActiveSmoker	0.057 ± 0.456	0.901	NA	
AIC ₀ = 182.23, 4 df; Nagelkerke R-square = 0.279				
Model 1: Deceased ~ Age + SP or SPM				
Controlling for: GenderM + ActiveSmoker				
Predictor	B ± Std. err	p-value	Exp (B) (95% CI)	
Age	0.091 ± 0.018	< 0.001**	1.096 (1.057 – 1.136)	
SP or SPM	0.761 ± 0.412	0.064 [#]	2.14 (0.955 – 4.795)	
AIC ₁ = 180.81, 5 df; (AIC ₁ , AIC ₀), p=0.064 [#] ; Nagelkerke R-square = 0.299				
Model 2: Deceased ~ Age + SP or SPM + COVID-19				
Controlling for: GenderM + ActiveSmoker				
Predictor	B ± Std. err	p-value	Exp (B) (95% CI)	
Age	0.090 ± 0.019	< 0.001**	1.094 (1.054 – 1.135)	
SP or SPM	1.324 ± 0.489	0.007**	3.758 (1.443 – 9.792)	
COVID-19	1.484 ± 0.728	0.041*	4.412 (1.060 – 18.370)	
AIC ₂ = 178.26, 6 df; (AIC ₂ , AIC ₁), p=0.033*; Nagelkerke R-square = 0.326				

DISCUȚII

Bolile pulmonare subiacente pot provoca frecvent PS și PMS (29, 30). În studiul nostru, doar un procent mic de pacienți prezentați în DU erau cunoscuți cu aceste afecțiuni. Acest lucru ar putea sugera că infecția SARS-CoV-2 în sine a fost un factor predispozant major pentru dezvoltarea PS și PMS. În studiul nostru, pacienții PS-PMS+COVID-19 au fost frecvent asociați cu hipertensiune arterială, sex masculin, statusul de nefumător și vârsta înaintată, în concordanță cu datele din literatura medicală din studiile pre-pandemice (29), dar și cu studiile care au inclus pacienți cu SARS-CoV-2 (2, 31, 32).

Fumatul este un alt factor de risc recunoscut pentru dezvoltarea PS și PMS (29, 30). În studiul nostru, 65% din pacienții COVID-19 negativi cu PS-PMS au fost fumători activi, comparativ cu cei pozitivi în proporție de 20%, sugerând că fumatul nu a fost un factor de risc individual pentru PS-PMS la pacienții cu infecție SARS-CoV-2.

Hipertensiunea arterială (HTA) a fost de departe cea mai frecventă comorbiditate găsită la toți pacienții. Comparând frecvența HTA în cele trei grupuri, pare să fie asociată mai degrabă cu infecția SARS-CoV-2, decât cu PS-PMS.

Într-un studiu observațional de cohortă realizat de Qu et al, dispneea s-a dovedit a fi un marker pentru formele critice de COVID-19. Asocierea între efortul respirator crescut, dispnee și tahipnee, a

fost legată de creșterea mortalității (33). În cercetarea noastră, dispneea a fost cel mai frecvent simptom asociat cu PS-PMS (93.3%). Durerea toracică s-a dovedit a fi cel mai specific simptom în grupul de cazuri (PS-PMS), indiferent de statusul infecției COVID-19. Prin urmare, durerea toracică la pacienții cu infecție cu SARS-COV-2 ar indica un posibil PS-PMS.

Saturația periferică a oxigenului în aerul atmosferic la prezentarea în DU a confirmat constatările noastre privind spitalizarea prelungită, procentul mai mare de internări la TI și mortalitatea crescută : SpO₂ a avut cele mai scăzute valori printre cazurile de PS-PMS asociate infecției COVID-19, care au avut și cea mai dramatică rată de mortalitate (aproape 47%). Scăderea valorii SpO₂ este recunoscută ca o consecință a infiltrării pulmonare induse de SARS-COV-2.

În studiul nostru, CT-ul toracic a fost cea mai frecventă metodă imagistică utilizată pentru diagnosticul PS-PMS în DU. Dintre cazurile PS-PMS asociate infecției SARS-COV-2, doar 30% au avut pneumotorax extins (peste 50% din câmpurile pulmonare), în timp ce 50% au avut leziuni extinse de ground-glass. Mortalitatea crescută în acest grup poate fi asociată mai degrabă cu răspândirea leziunilor ground-glass, decât cu dimensiunea pneumotoraxului. Această constatare a fost în concordanță cu alte date publicate (2, 3, 31).

Localizarea pneumotoraxului a fost unilaterală și predominant dreaptă, indiferent de statutul COVID-19, așa cum se evidențiază și în alte studii publicate (2). Pneumomediastinul și emfizemul subcutanat au fost decelate la un procent mai mare de pacienți cu infecție SARS-CoV-2.

Spitalizarea și necesitatea internării pe TI au fost semnificativ mai lungi pentru cazurile cu PS-PMS COVID-19 pozitivi. Chiar mai dramatic, proporția pacienților decedați în același grup a fost mai mult decât dublă față de cea a pacienților din lotul de control.

Regresia logistică a constatat un risc de deces de aproape patru ori mai mare pentru cazurile PS-PMS comparativ cu persoanele de aceeași vârstă, sex, statut de fumător și infecție SARS-COV-2. Pneumonia COVID-19 a adus un risc semnificativ de mortalitate de peste patru ori mai mare. În modelul de regresie a mortalității, vârsta a fost, de asemenea, un predictor semnificativ, fiecare an suplimentar de viață contribuind cu o creștere de 9.4% a riscului de deces în spital. Rezultatele noastre au fost în concordanță cu literatura medicală actuală, în care PS în contextul pneumoniei COVID-19, este asociat cu spitalizarea prelungită, nevoia crescută de TI și un nivel mai ridicat al mortalității (2, 3, 34, 35).

Luând în considerare toate cele de mai sus, asocierea PS-PMS cu COVID-19 ar putea fi încă subraportată. Prevalența, factorii de risc și evoluția finală rămân neclare (34-43). Cercetarea noastră contribuie la înțelegerea combinației dintre PS-PMS și COVID-19 la pacienții neventilați în prealabil și cuantificarea riscurilor asociate acestora pentru mortalitatea în spital.

2. PREZENTARE DE CAZ: PNEUMOTORAXUL SPONTAN MASIV – O FORMĂ RARĂ DE PREZENTARE PENTRU PNEUMONIA SEVERĂ COVID-19

INTRODUCERE

Pneumotoraxul spontan masiv poate fi prezentarea unui pacient cu pneumonie COVID-19, în care întârzierea diagnosticului corect poate avea consecințe grave, care pot duce la decesul imediat al pacientului. Introducerea PS ca o complicație a infecției cu SARS-COV-2 poate crește capacitatea de reacție a personalului medical din prima linie atunci când tratează pacienți COVID-19.

Descriem cazul unei femei de 57 de ani, nefumătoare, fără patologie pulmonară cunoscută sau alți factori de risc pentru pneumotoraxul spontan, neventilată mecanic în prealabil, care a dezvoltat pneumotorax spontan masiv după numai 3 zile de simptome ale infecției cu SARS-COV-2.

DESCRIEREA CAZULUI

O femeie de 57 de ani cu antecedente de hipertensiune esențială a fost adusă în DU cu insuficiență respiratorie acută, având SpO₂ de 43% la domiciliu, ameliorată la 86% după administrarea oxigenului prin mască cu rezervor.

La examenul fizic, pacienta a prezentat tahipnee (34 respirații pe minut), tegumente palide, transpirate. Era stabilă hemodinamic, având tensiunea arterială 127/66 mmHg, frecvența cardiacă de 109 bătăi/min și temperatura de 37.8 °C, cu scor Glasgow (GCS) = 15/15. Pacienta a acuzat febră, tuse seacă, dispnee de efort și fatigabilitate, care au început cu 3 zile înainte de prezentare, susținând că, în noaptea precedentă, dispneea s-a înrăutățit brusc și a apărut o durere toracică anterioară. Ea nu era cunoscută alte comorbidități, cu excepția hipertensiunii esențiale sub tratament.

Pe baza istoricului și a examinării clinice, a fost suspectată infecția cu SARS-COV-2. S-a tentat poziționarea pacientei în decubit ventral pentru a îmbunătăți ventilația, dar nu a fost tolerată. S-au administrat fluide, dexametazonă și antipiretice. S-a recoltat sânge pentru teste de laborator și s-a efectuat test RT-PCR în vederea detecției SARS-CoV-2, prin exudate nazal și faringian, care a fost pozitiv după câteva ore.

Scanarea CT toracică a evidențiat pneumotorax drept masiv (90 mm), cu plămân partial colabat, devierea mediastinului spre stânga, multiple infiltrate pulmonare bilaterale cu un aspect de sticlă mată ce ocupau aproximativ 65% din câmpurile pulmonare - clasificare CO-RADS 5. S-a decis efectuarea toracostomiei cu plasarea tubului de dren în spațiul cinci intercostal drept, pe linia axilară medie, sub anestezie locală. Starea pacientei s-a ameliorat parțial după plasarea tubului de dren și saturația în oxigen a crescut, fiind apoi internată pe secția de chirurgie toracică.

În timpul zilei, respirația pacientei s-a înrăutățit, fiind apoi transferată la unitatea de terapie intensivă. A fost decisă inițierea ventilației non-invazive, fără răspuns satisfăcător, fiind apoi intubată oro-traheal.

În timpul spitalizării în unitatea de terapie intensivă, pacienta a avut o evoluție fluctuantă și, în ciuda tratamentului (medicație, kinetoterapie, poziție în decubit ventral, soluții de reechilibrare hidro-electrolitice), starea pacientei s-a deteriorat și a decedat după 19 zile de la internare.

DISCUȚII

Pneumotoraxul masiv este o urgență majoră, amenințătoare de viață, care trebuie identificată și tratată foarte prompt (44). Pacienta noastră a avut pneumotorax masiv, care a fost tratat în timp util, dar totuși a avut o evoluție fatală. Cu toate acestea, nu putem afirma că dimensiunea pneumotoraxului a avut un rol definitoriu în evoluția pacientei, deoarece există studii referitoare la asocierea COVID-19 la pacienți cu pneumotorax minim care au avut totuși un prognostic negativ (45, 46). Suspectăm că pacienta a dezvoltat PS secundar leziunilor pulmonare cauzate de infecția SARS-CoV-2, având în vedere faptul că era nefumătoare și fără alți factori de risc cunoscuți.

În ciuda diagnosticului și tratamentului în timp util al PS, evoluția pacientei a fost marcată de leziunile pulmonare severe cauzate de pneumonia COVID-19, iar după o lungă spitalizare în unitatea de terapie intensivă, pacienta a murit, subliniind importanța bolii pulmonare subiacente în pneumotoraxul spontan secundar. Pacienții cu pneumonie COVID-19 și PS trebuie monitorizați cu atenție pentru a preveni deteriorarea respiratorie, indiferent de dimensiunea pneumotoraxului (46).

3. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

- PS trebuie întotdeauna considerat un diagnostic diferențial în evaluarea pacienților COVID-19 și insuficiență respiratorie acută
- SARS-COV-2 în sine a fost un factor predispozant major pentru dezvoltarea PS-PMS în studiul nostru, având în vedere procentul scăzut de pacienți cu afecțiuni predispozante pentru dezvoltarea pneumotoraxului sau pneumomediastinului
- Fumatul nu a fost un factor de risc individual pentru PS-PMS la pacienții cu infecție SARS-COV-2
- Hipertensiunea arterială a fost de departe cea mai frecventă comorbiditate decelată la toți pacienții, fiind asociată mai degrabă cu infecția SARS-COV-2 decât cu PS-PMS
- Saturația periferică în oxigen scăzută la prezentarea în DU, a confirmat constatările noastre privind spitalizarea prelungită, procentul mai mare de internare pe TI și o mortalitate mai mare la pacienții pozitivi cu PS-PMS
- Durerea toracică și dispneea la pacienții cu infecție SARS-COV-2 necesită o investigație imagistică urgentă pentru a exclude PS-PMS
- Tusea, un simptom frecvent în studiul nostru la pacienții COVID-19 pozitivi poate fi trigger-ul unui pneumotorax sau pneumomediastin spontan, prin urmare, la acești pacienți poate reprezenta un „steag roșu”
- Pneumomediastinul și emfizem subcutanat au fost găsite la un procent mai mare de pacienți cu infecție SARS-COV-2 asociată
- Evoluția pacienților cu PS-PMS și mortalitatea crescută nu pot fi atribuite dimensiunii pneumotoraxului, ci mai degrabă extinderii leziunilor ground-glass
- PS-PMS este o complicație gravă a infecției cu SARS-COV-2, care crește riscul de mortalitate în spital de aproape patru ori
- Asocierea sa cu pneumonia COVID-19 a dus la spitalizare prelungită și la un risc ridicat de deces, mai ales la vârstnici

Analiza post-hoc a sensibilității susține robustețea rezultatelor noastre. Coerența dintre regresia logistică primară și analiza de sensibilitate a confirmat credibilitatea constatărilor noastre.

Asocierea dintre PS-PMS și COVID-19 poate fi încă sub-raportată. Prevalența, factorii de risc și evoluția finală rămân neclare. Cercetarea noastră contribuie la înțelegerea combinației dintre PS-PMS și COVID-19 la pacienții neventilați și cuantificarea riscurilor asociate acestora pentru mortalitatea în spital. Cunoașterea acestor factori de risc precum și a semnelor de avertizare la un pacient cu infecție SARS-CoV-2 este un beneficiu imens pentru personalul medical din linia întâi, care poate suspecta mai devreme prezența unui pneumotorax sau pneumomediastin și îl poate trata în timp util, pentru a preveni deteriorarea clinică.

BIBLIOGRAFIE

1. Marza AM, Petrica A, Buleu FN, Mederle OA. Case Report: Massive Spontaneous Pneumothorax-A Rare Form of Presentation for Severe COVID-19 Pneumonia. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2).
2. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest*. 2021;159(3):1241-55.
3. Chong WH, Saha BK, Hu K, Chopra A. The incidence, clinical characteristics, and outcomes of pneumothorax in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review. *Heart Lung*. 2021;50(5):599-608.
4. Marza AM, Petrica A, Lungeanu D, Sutoi D, Mocanu A, Petrache I, et al. Risk Factors, Characteristics, and Outcome in Non-Ventilated Patients with Spontaneous Pneumothorax or Pneumomediastinum Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Int J Gen Med*. 2022;15:489-500.
5. Yang Y, Xiao Z, Ye K, He X, Sun B, Qin Z, et al. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. *Virology Journal*. 2020;17(1):117.
6. Sardinha DM, do Socorro Pompeu de Loiola R, Ferreira ALdS, de Sá CAF, Rodrigues YC, Lima KVB, et al. Risk factors associated with the severity of COVID-19 in a region of the Brazilian Amazon. *Scientific Reports*. 2021;11(1):20569.
7. Falzone L, Gattuso G, Tsatsakis A, Spandidos DA, Libra M. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(6).
8. Gupta A, Marzook H, Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Clinical and Experimental Medicine*. 2022.
9. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(13).
10. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(2):215-29.
11. Johnson KD, Harris C, Cain JK, Hummer C, Goyal H, Perisetti A. Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:526.
12. Brandi N, Ciccarese F, Rimondi MR, Balacchi C, Modolon C, Sportoletti C, et al. An Imaging Overview of COVID-19 ARDS in ICU Patients and Its Complications: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4).
13. Mendogni P, Vannucci J, Ghisalberti M, Anile M, Aramini B, Congedo MT, et al. Epidemiology and management of primary spontaneous pneumothorax: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30(3):337-45.
14. McKnight CL BB. Pneumothorax. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
15. MacDuff A, Arnold A, Harvey J. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii18-31.
16. Costumbrado J GS. Spontaneous Pneumothorax. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
17. Kwiatt M, Tarbox A, Seamon MJ, Swaroop M, Cipolla J, Allen C, et al. Thoracostomy tubes: A comprehensive review of complications and related topics. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(2):143-55.
18. Ho AS, Ahmed A, Huang JS, Menias CO, Bhalla S. Multidetector computed tomography of spontaneous versus secondary pneumomediastinum in 89 patients: can multidetector computed tomography be used to reliably distinguish between the 2 entities? *J Thorac Imaging*. 2012;27(2):85-92.
19. Park SJ, Park JY, Jung J, Park SY. Clinical Manifestations of Spontaneous Pneumomediastinum. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;49(4):287-91.
20. Okada M, Adachi H, Shibuya Y, Ishikawa S, Hamabe Y. Diagnosis and treatment of patients with spontaneous pneumomediastinum. *Respir Investig*. 2014;52(1):36-40.
21. Taha M, Elahi M, Wahby K, Samavati L. Incidence and risk factors of COVID-19 associated pneumothorax. *PLoS One*. 2022;17(8):e0271964.
22. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(4):749-76.
23. Knox DB, Brunhoeber A, Peltan ID, Brown SM, Lanspa MJ. Comparison of radiographic pneumothorax and pneumomediastinum in COVID-19 vs. non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*. 2022.
24. Gray WK, Navaratnam AV, Day J, Babu P, Mackinnon S, Adelaja I, et al. Variability in COVID-19 in-hospital mortality rates between national health service trusts and regions in England: A national observational study for the Getting It Right First Time Programme. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100859.
25. Aragón MJ, Chalkley M. How do time trends in in-hospital mortality compare? A retrospective study of England and Scotland over 17 years using administrative data. *BMJ Open*. 2018;8(2):e017195.

26. Thabane L, Mbuagbaw L, Zhang S, Samaan Z, Marcucci M, Ye C, et al. A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:92.
27. Demidenko E. Sample size determination for logistic regression revisited. *Stat Med.* 2007;26(18):3385-97.
28. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med.* 1998;17(14):1623-34.
29. Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause. *Eur Respir Rev.* 2010;19(117):217-9.
30. Dionísio P, Martins L, Moreira S, Manique A, Macedo R, Caeiro F, et al. Spontaneous pneumomediastinum: experience in 18 patients during the last 12 years. *J Bras Pneumol.* 2017;43(2):101-5.
31. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur Respir J.* 2020;56(5).
32. Cabrera Gaytán DA, Pérez Andrade Y, Espíritu Valenzo Y. Pneumothorax due to COVID-19: Analysis of case reports. *Respir Med Case Rep.* 2021;34:101490.
33. Qu G, Chen J, Huang G, Zhang M, Yu H, Zhu H, et al. A quantitative exploration of symptoms in COVID-19 patients: an observational cohort study. *Int J Med Sci.* 2021;18(4):1082-95.
34. Kawachi J, Koyama H, Aida Y, Kamio T, Yamagami H, Nishiguchi S. Spontaneous pneumothorax with coronavirus disease 2019 in non-ventilated patients: A single-center retrospective case series. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;72:103134.
35. Chopra A, Al-Tarbsheh AH, Shah NJ, Yaqoob H, Hu K, Feustel PJ, et al. Pneumothorax in critically ill patients with COVID-19 infection: Incidence, clinical characteristics and outcomes in a case control multicenter study. *Respir Med.* 2021;184:106464.
36. Shan S, Guangming L, Wei L, Xuedong Y. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19: case report and literature review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e76.
37. Blanc K, Bonnet N, Ouedraogo E, Arnaout M, Patout M, Tandjaoui-Lambiotte Y. Interstitial lung disease-related pneumomediastinum in COVID-19 patients. *ERJ Open Res.* 2021;7(1).
38. Ulutas H, Celik MR, Gulcek I, Kalkan M, Agar M, Kilic T, et al. Management of spontaneous pneumothorax in patients with COVID-19. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(6):1002-10.
39. Owens C AH, Alwan S, Mitra I. . Delayed spontaneous pneumothorax presentation in Covid-19: case series and review. *Front Int J Gen Med.* 2021;14:2989–3000. .
40. Al-Shokri SD, Ahmed AOE, Saleh AO, AbouKamar M, Ahmed K, Mohamed MFH. Case Report: COVID-19-Related Pneumothorax-Case Series Highlighting a Significant Complication. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(3):1166-9.
41. Cut TG, Tudoran C, Lazureanu VE, Marinescu AR, Dumache R, Tudoran M. Spontaneous Pneumomediastinum, Pneumothorax, Pneumopericardium and Subcutaneous Emphysema-Not So Uncommon Complications in Patients with COVID-19 Pulmonary Infection-A Series of Cases. *J Clin Med.* 2021;10(7).
42. Shaikh N, Al Ameri G, Shaheen M, Abdaljawad WI, Al Wraidat M, Al Alawi AAS, et al. Spontaneous pneumomediastinum and pneumothorax in COVID-19 patients: A tertiary care experience. *Health Sci Rep.* 2021;4(3):e339.
43. Shaikh N, Al Ameri G, Shaheen M, Abdaljawad WI, Prabhakaran S, Al Wraidat M, et al. Tension Pneumomediastinum: A life-threatening condition in patients with COVID-19. *Qatar Med J.* 2021;2021(3):55.
44. Hanley ME. Chapter 69-Pneumothorax. In *Critical Care Secrets*, 4th ed. 2007;Parsons, P.E., Wiener-Kronish, J.P., Eds.; Mosby: Philadelphia, PA, USA: 441–6.
45. López Vega JM, Parra Gordo ML, Díez Tascón A, Ossaba Vélez S. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. *Emerg Radiol.* 2020;27(6):727-30.
46. Shi SL, G.; Lei, W.; Yang, X. . Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19: Case report and literature review. . *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2020;62:e76.