

Commentario

## La polmonite interstiziale da SARS-CoV-2: un editoriale illuminante

### *Interstitial pneumonia by SARS-CoV-2: an intriguing editorial*

Venerino Poletti<sup>1</sup>, Andrea Rossi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Malattie dell'Apparato Respiratorio e del Torace, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, Forlì; Department of Respiratory Diseases and Allergy, Aarhus University Hospital, Aarhus (DK); <sup>2</sup> Direttore Emerito, Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio

Martin Tobin e Collaboratori hanno scritto un *commentario* su due lavori scientifici (tra l'altro uno di questi due lavori è stato realizzato a Genova) riguardanti il ruolo dei supporti ventilatori non invasivi nei pazienti affetti da COVID-19 e ovviamente con grave insufficienza respiratoria. L'editoriale è fonte di importanti riflessioni scientifiche e filosofiche <sup>1</sup>.

L'infezione da SARS-CoV-2 causa una polmonite interstiziale che presenta aspetti fisiopatologici, in un significativo numero di casi, diversi da quelli osservati nei soggetti affetti dalla classica "acute respiratory distress syndrome" (ARDS). La *compliance* appare conservata e l'ossigenazione del sangue è sostenibile spesso con un approccio ventilatorio non invasivo. In effetti le basi morfologiche di questo peculiare fenotipo sono state descritte da Doglioni et al. <sup>2</sup>. Il quadro classico del danno alveolare diffuso con membrane ialine ed edema proteinaceo intra-alveolare ed interstiziale è pressoché assente e gli alveoli non sono collassati. Vi è invece una iperplasia "patchy" dei pneumociti di II ordine che esprimono *marker* di proliferazione ed in parte – la minoranza – albergano il genoma virale ed esprimono la IL-6; la gran parte presenta la STAT-3 fosforilata nel nucleo. I capillari interalveolari sono aumentati di numero e hanno il lume dilatato. Le venule postcapillari presentano decorso tortuoso e lume dilatato. L'endotelio in questi vasi esprime il PD-L1 e la indoleamina deossigenasi (un enzima con un ruolo importante nel controllo del tono muscolare della parete dei vasi e nel controllo del traffico dei linfociti). Linfociti CD3+/CD4+ sono presenti nell'interstizio ed in particolare attorno alle venule e gli spazi alveolari contengono macrofagi con un peculiare fenotipo "infiammatorio".

La comprensione della peculiare fisiopatologia che caratterizza almeno una fase dell'insufficienza respiratoria nei pazienti COVID-19 si è avuta grazie alle osservazioni cliniche condotte durante la pratica quotidiana e agli studi retrospettivi <sup>3</sup>. Osservazioni che, almeno in parte, stimolano una critica sui dettami di linee guida in precedenza emanate.

In questo editoriale Tobin et al. <sup>1</sup> ci fanno riflettere sulla metodologia scientifica e mettono in discussione il dogma del valore assoluto degli studi prospettici randomizzati, in particolare quando questi studi riguardino problemi complessi dove l'apporto della esperienza clinica e della conoscenza medica sono di dirimente importanza. I legami fra conoscenza medica, conoscenza tacita o implicita <sup>4</sup>, metodo scientifico basato sulla ipotesi,

Ricevuto il 21-1-2021  
Accettato il 6-2-2021

#### Corrispondenza

Venerino Poletti

Dipartimento Malattie dell'Apparato Respiratorio e del Torace,  
Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, Forlì  
Department of Respiratory Diseases and Allergy,  
Aarhus University Hospital, Aarhus (DK)  
via Carlo Forlanini 34, 47121 Forlì (FC)  
venerino.poletti@gmail.com

#### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Poletti V, Rossi A. La polmonite interstiziale da SARS-CoV-2: un editoriale illuminante. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:12-16. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A052>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

verifica con esperimenti e riformulazione di una nuova ipotesi sono una costante dell'attività clinica quotidiana ma anche della ricerca in un campo così complesso quale è quello della cura delle malattie.

## Bibliografia

- 1 Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Non-invasive strategies in COVID-19: epistemology, randomised trials, guidelines, physiology. *Eur Respir J* 2021;57:2004247. <https://doi.org/10.1183/13993003.04247-2020>
- 2 Doglioni C, Ravaglia C, Chilosi M, et al. Covid-19 interstitial pneumonia: histological and immunohistochemical features on cryobiopsies. *Respiration* 2021. <https://doi.org/10.1159/000514822>
- 3 Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri-Italian Thoracic Society (AIPO-ITS); Società Italiana di Pneumologia- Italian Respiratory Society (SIP-IRS). La gestione delle terapie semi-intensive respiratorie in epoca COVID-19. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2020;35:141-153. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A034>
- 4 Polanyi M. *The Tacit Dimension*. Doubleday & Company Inc New York 1966.

**Martin Tobin, Amal Jubran, Franco Laghi**  
**Strategie di supporto ventilatorio non invasivo nella polmonite interstiziale da SARS-CoV-2: epistemologia, trial randomizzati, linee guida, fisiologia**  
*(Traduzione a cura di Venerino Poletti e Andrea Rossi)*

La malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19) sta imponendo straordinari cambiamenti nella società e anche il comportamento dei Medici è sotto l'occhio attento, con livelli di attenzione forse mai prima osservati, della opinione pubblica. L'assistenza dedicata a milioni di pazienti affetti dalla medesima malattia rappresenta inoltre un esperimento in natura di straordinarie proporzioni. Infine, la pubblicazione sulle riviste scientifiche di enormi quantità di dati fornisce lo spunto per meditare sulla validità di idee ormai comunque consolidate nella interpretazione della ricerca clinica.

Due studi pubblicati sull'European Respiratory Journal (ERJ) suggeriscono vantaggi evidenti dall'utilizzo della pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) nei pazienti COVID-19 curati al di fuori delle terapie intensive.

Brusasco e Colleghi <sup>1</sup> ci mostrano che in 53 dei 64 (quindi nell'82,8%) pazienti assistiti con CPAP si è avuta la risoluzione dell'insufficienza respiratoria. Questi soggetti presentavano, prima della terapia ventilatoria, una grave ipo-ossiemia, un rapporto PaO<sub>2</sub> (pressione arteriosa dell'ossigeno)/FiO<sub>2</sub> (frazione della pressione

dell'ossigeno inspirato) (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) di 119 mmHg (IQR 99-153) e in ogni singolo paziente erano comunque documentabili gran parte dei criteri identificanti la presenza di una sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS). Degli 11 (17,2%) pazienti che non mostrarono beneficio dalla CPAP, 7 furono intubati e quindi assistiti con ventilazione meccanica e 4 morirono senza che si potesse comunque procedere ad ulteriori tentativi di ventilazione assistita.

Oranger e Colleghi <sup>2</sup> riportano che, in un primo periodo, 6 dei 14 pazienti assistiti con ossigeno supplementare vennero successivamente intubati e ventilati meccanicamente e due di essi poi morirono (combinando i vari dati l'esito sfavorevole era presente nel 57,1% dei casi). Dopo l'introduzione della assistenza ventilatoria con CPAP, solo 9 su 38 (quindi il 23,7%) pazienti furono poi intubati e ventilati meccanicamente e nessuno comunque morì.

Poiché negli articoli finora pubblicati <sup>3</sup>, i pazienti COVID-19 intubati e in ventilazione meccanica vanno incontro a morte in una percentuale anche superiore al 90%, quanto riportato dai gruppi di Genova <sup>1</sup> e Parigi <sup>2</sup>, con i possibili vantaggi dell'assistenza con CPAP, è di straordinaria importanza. Nel riportare le loro osservazioni Oranger et al. <sup>2</sup> sottolineano che nel contesto di questa pandemia la pressione sulle terapie intensive è risultata eccezionale e la necessità di evitare l'intubazione ha rappresentato un elemento cruciale per trovare modalità assistenziali alternative e cercare di assistere il maggiore numero di ammalati. Gli stessi Autori notano che le linee guida emanate non raccomandavano l'utilizzo del supporto ventilatorio non invasivo nell'ARDS <sup>4</sup> e che l'uso della CPAP era comunque problematico poiché la sua efficacia non era stata validata in uno studio randomizzato controllato (RCT) condotto da Delclaux e Colleghi <sup>5</sup>.

Perché allora i dati e i risultati forniti dagli studi condotti a Genova <sup>1</sup> e Parigi <sup>2</sup> differiscono da quelli ricavabili dallo studio di Delclaux e Colleghi <sup>5</sup>? È palesemente semplicistico sostenere che ciò dipenda dalla eterogeneità clinica dei pazienti reclutati nei diversi studi e comunque affetti dalla medesima malattia. Piuttosto questi studi sollevano questioni epistemologiche.

L'epistemologia designa quella parte della gnoseologia che studia i fondamenti, la validità, i limiti della conoscenza scientifica e quindi disanima tutti i processi cognitivi che vengono attivati quando si voglia rispondere in modo scientifico ad un quesito <sup>6</sup>.

È ormai un dogma nella scienza medica che l'informazione acquisita attraverso uno studio clinico randomizzato (RCT) rappresenti poi il *gold-standard* per la pratica clinica. Lo studio clinico randomizzato è un processo che ha solidissime basi scientifiche, e pertanto produce

dati chiaramente analizzabili ed interpretabili quando si verificano i benefici derivabili dall'utilizzo di un farmaco come la streptomina. Ma molti atti terapeutici differiscono dal semplice utilizzo di un farmaco, di un composto chimico. Nel caso della polmonite interstiziale da SARS-CoV-2, i *trial* clinici randomizzati non riescono, per esempio, ad indicarci esattamente quando sia il momento giusto per intubare, essendo invece questa la decisione più importante per questi ammalati <sup>7,8</sup>. Questa decisione è piuttosto basata sul giudizio clinico che a sua volta si forma in gran parte grazie alla conoscenza tacita (so più di quello che riesco a rappresentare con il linguaggio, a dire) <sup>9</sup> e alla "gestalt" (un complesso di conoscenze è qualcosa di più delle sue parti) e questa particolare forma di conoscenza ovviamente non può venir rappresentata in un RCT.

Come utilizzare la CPAP è un'arte clinica: un medico esperto adotta rapidamente al letto dell'ammalato, in base alla evoluzione del quadro clinico, diversi aggiustamenti o modifiche nella modalità di supporto ventilatorio. Questi aggiustamenti prevedono tentativi ed errori e improvvisazione (come nel jazz). Ogni ammalato richiede un approccio terapeutico personalizzato <sup>10</sup>. Quando, per esempio, in corso di CPAP si osserva un aumento della saturazione arteriosa dell'ossigeno ma contestualmente un obnubilamento del malato, un clinico astuto sospetta una riduzione della gittata cardiaca e ristabilisce lo stato di coscienza riducendo la pressione nelle vie aeree <sup>11</sup>. O quando un paziente può essere facilmente ossigenato in CPAP ma nel monitor sono evidenti atti respiratori inefficaci, un medico accorto sospetta la presenza di una significativa auto-PEEP ed elimina "la battaglia del paziente con la macchina" aumentando la pressione nelle vie aeree <sup>9</sup>.

Il numero di ore di utilizzo della CPAP varia da paziente a paziente. Oranger e Collaboratori <sup>2</sup> l'hanno adottata per almeno due ore consecutive per due volte al giorno mentre nei pazienti arruolati nello studio di Delclaux e Collaboratori si richiedeva l'uso della CPAP per almeno 6-12 ore al giorno <sup>5</sup>.

È assiomatico che nel disegnare un *trial* clinico randomizzato si segua meticolosamente una serie di azioni protocollate a priori. L'eterogeneità di comportamenti è, di proposito, il più possibile scoraggiata ed evitata. Un *trial* clinico randomizzato aspira null'altro che a imitare la precisione scientifica che si può avere in un esperimento in laboratorio, richiedendo un rigido protocollo che elimina e comunque riduce significativamente la libertà del medico nell'improvvisare in risposta a particolari e momentanee variazioni del quadro fisiopatologico e clinico. Così facendo esso non rispecchia però ciò che un Dottore fa nella pratica clinica quotidiana; la pratica clinica non è scienza e la scienza non è pratica clinica

ma i RCT sono ancora oggi troppo spesso considerati riflettere la pratica clinica.

I diversi passaggi descritti nello studio di Delclaux et al. <sup>5</sup> sono necessariamente prestabiliti e non possono rivelare come un clinico esperto possa improvvisare ed adattarsi alle circostanze del momento. Due i criteri richiesti per arruolare i pazienti in quel *trial* clinico: una  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg e infiltrati polmonari bilaterali <sup>5</sup>. Non viene riportato se questi pazienti avessero o no un *distress* respiratorio. Alcuni soggetti avevano una  $PaO_2/FiO_2$  di 283 mmHg, che equivale ad una  $PaO_2$  di 73,6 mmHg con una  $FiO_2$  di 0,26. In questo caso un medico esperto non utilizzerebbe la CPAP. Di nuovo quindi i *trial* clinici randomizzati non riflettono la buona pratica clinica.

Gli ammalati descritti negli studi dei gruppi di Genova e Parigi <sup>1,2</sup> furono curati nelle corsie della Medicina Interna e della Pneumologia mentre quelli arruolati nello studio di Declaux e Collaboratori <sup>6</sup> furono assistiti in Terapia Intensiva e curati da Rianimatori. La decisione se intubare un paziente a Genova e Parigi significava trasferirlo e affidarlo ad un altro gruppo di Medici, situazione del tutto diversa da quella in cui veniva realizzato il *trial* clinico randomizzato di Declaux e Collaboratori <sup>5</sup>. A Genova e a Parigi, data la scarsità di letti in terapia intensiva come conseguenza della pandemia, c'era la necessità di evitare il più possibile una intubazione, necessità molto meno pressante nello studio di Delclaux <sup>5</sup>. Per esempio, alcuni pazienti nello studio dei Colleghi di Genova avevano una frequenza respiratoria di 38 atti/minuto (o anche superiore) <sup>1</sup> – una risposta in effetti fisiologica alla infiammazione tracheo-bronchiale che innesca la stimolazione dei recettori J, di quelli dello stiramento e di quelli attivati da irritanti chimici <sup>7</sup>. Alcune linee guida raccomandano l'intubazione endotracheale appena la frequenza respiratoria superi i 22 atti/minuto (limite superiore nei soggetti normali) <sup>12</sup>.

In diverse pubblicazioni che descrivono i pazienti COVID-19 gli Autori comunicano che la decisione di intubare o meno un ammalato era influenzata dalle linee guida della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Queste linee guida consigliavano di essere molto prudenti nell'adottare una modalità di supporto ventilatorio non invasiva per l'alta probabilità di un insuccesso terapeutico con tale approccio <sup>13</sup>. Gli Autori dello studio Emory <sup>14</sup> e lo studio del gruppo di Detroit <sup>3</sup> affermano che le linee guida dell'OMS hanno influito significativamente nel non adottare modalità di supporto ventilatorio non invasivo e invece hanno spinto ad utilizzare precocemente l'intubazione e la ventilazione meccanica.

Quale è la base scientifica su cui si fondono le linee guida OMS? La forte raccomandazione a non utilizzare

il supporto ventilatorio non invasivo deriva dall'esperienza acquisita durante l'epidemia da MERS (infezione da coronavirus che causa la *Middle East Respiratory Syndrome*). Il termine MERS è ripetuto nove volte nelle linee guida OMS del 28 gennaio 2020 mentre i principi fisiopatologici che possono spiegare la polmonite interstiziale da SARS-CoV-2 non vengono mai menzionati<sup>13</sup>. L'esperienza sulla MERS si basa su 12 pazienti ricoverati in terapia intensiva e ventilati meccanicamente, cinque dei quali considerati un precedente fallimento del supporto ventilatorio non invasivo<sup>14</sup>; nessun dato che ci aiuti a capire il perché di questo fallimento è tuttavia riportato nello studio.

L'uso delle strategie di supporto ventilatorio non invasivo, quali la CPAP, al posto dell'intubazione orotracheale e della ventilazione meccanica, è di fondamentale importanza nei pazienti COVID-19 a causa delle numerose e gravi complicanze associate all'intubazione e alla ventilazione meccanica<sup>6-8</sup>. Dati forniti dall'*Intensive Care National Audit & Research Centre* (ICNAARC) dimostrano che la mortalità a 28 giorni dei pazienti COVID-19 in terapia intensiva è diminuita dal 43,5% (95% CI 41,6%-45,5%) nel periodo dal 1 Febbraio al 28 Marzo al 34,4% (95% CI 32,3%-36,2%) nel periodo dal 16 Aprile al 21 Maggio 2020<sup>15</sup>. Nello stesso arco di tempo la percentuale dei pazienti intubati e in ventilazione meccanica è diminuita dal 75,9% al 44,1%<sup>16</sup>. Noi non sapremo mai in quanti pazienti il supporto ventilatorio non invasivo (come la CPAP) non sia stato adottato meramente in ottemperanza alle linee guida OMS.

Un'altra caratteristica degli studi da Genova e Parigi è la loro natura retrospettiva. Gli studi retrospettivi sono *ipso facto* giudicati di valore scientifico inferiore rispetto agli studi prospettici. Il progresso scientifico, tuttavia, è determinato dalla originalità di una ipotesi (che significa l'aver una idea mai prima pensata) e dal descrivere poi i riscontri pratici di questa ipotesi, riscontri che potranno essere considerati convincenti in futuro da altri ricercatori. L'uso della ventilazione con bassi volumi correnti nella ARDS fu per la prima volta considerata, si potrebbe dire "pensata", in uno studio retrospettivo su 50 pazienti da Keith Hickling<sup>17</sup>. Nel fondamentale testo "*La struttura delle rivoluzioni scientifiche*" (Einaudi, 2009) Thomas Kuhn divide la scienza in "scienza normale" e "scienza straordinaria" o "cambio di paradigma"<sup>18</sup>. Il cambio di paradigma nel trattamento della ARDS fu enunciato in uno studio retrospettivo e non nel *trial* clinico randomizzato pubblicato circa venti anni più tardi.

Per ritornare alla questione epistemologica: sono gli studi condotti a Genova e Parigi credibili, affidabili? Essi certamente riportano un dato inconfutabile: la morte e l'intubazione endotracheale sono eventi concreti.

Gli Autori di entrambi gli studi sono del tutto credibili quando affermano che l'adozione di una strategia "non invasiva" ha evitato l'intubazione nei malati COVID-19 e ha salvato vite umane. Quanto riportato da Delclaux e Collaboratori<sup>5</sup> è credibile? Sì, viste le circostanze. Ecco appunto "le circostanze" sono tutto ciò che conta in questo contesto. Le circostanze entro cui la CPAP è stata utilizzata nello studio di Delclaux et al. sono del tutto diverse da quelle presenti negli studi condotti a Genova e Parigi<sup>1,2</sup> e uno studio clinico randomizzato non è in grado di catturare la verità che è presente nella pratica clinica e questo indipendentemente dalle differenze negli aspetti clinici della malattia sottostante. I pazienti a Genova e Parigi sono stati fortunati ad essere stati curati da Medici che non hanno rispettato i dettami degli studi clinici randomizzati<sup>5</sup> e le conseguenti linee guida.

## Bibliografia

- 1 Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, et al.; Galliera CPAP-Covid-19 study group. Continuous positive airway pressure in Covid-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *Eur Respir J* 2021;57:2002524. <https://doi.org/10.1183/13993003.02524-2020>
- 2 Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J* 2020;56:2001692. <https://doi.org/10.1183/13993003.01692-2020>
- 3 Bahl A, Van Baalen MN, et al. Early predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19 in a large American cohort. *Intern Emerg Med* 2020;15:1485-1499.
- 4 Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al.; Members Of The Task Force. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: non-invasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50:1602426.
- 5 Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2352-2360.
- 6 Magee B. *The Story of Philosophy*. London, Dorling Kindersley, 1998.
- 7 Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1319-1320.
- 8 Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care* 2020;10:78.
- 9 Tobin MJ, ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. 3<sup>rd</sup> Ed. New York: McGraw Hill 2013, pp. 3-1516.
- 10 Tobin MJ. Generalizability and singularity: the crossroads between science and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:761-762.
- 11 Carlile PV, Gray BA. Effect of opposite changes in cardiac output and arterial PO<sub>2</sub> on the relationship between mixed venous PO<sub>2</sub> and oxygen transport. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:891-898.

- <sup>12</sup> SIMIT. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19. Edizione 2.0, 13 marzo 2020. [www.eahp.eu/sites/default/files/covid19\\_vademecum\\_2.0\\_13\\_marzo\\_2020.03\\_11.pdf](http://www.eahp.eu/sites/default/files/covid19_vademecum_2.0_13_marzo_2020.03_11.pdf) Date last accessed: 16 November 2020
- <sup>13</sup> WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance 28 January 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Date last accessed: 21 October 2020
- <sup>14</sup> Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, et al.; Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. Timing of intubation and mortality among critically ill coronavirus disease 2019 patients: a single-center cohort study. *Crit Care Med* 2020; in press [http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2020/11000/Timing\\_of\\_intubation\\_and\\_Mortality\\_Among.31.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2020/11000/Timing_of_intubation_and_Mortality_Among.31.aspx)
- <sup>15</sup> Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014;160:389-397.
- <sup>16</sup> Doidge JC, Mouncey PR, Thomas K, et al. Trends in intensive care for patients with COVID-19 in England, Wales and Northern Ireland. Preprints 2020. Preprint posted online August 11, 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202008.0267.v1>. Date last accessed: 16 November 2020.
- <sup>17</sup> Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372-377.
- <sup>18</sup> Kuhn TS. *The Structure of Scientific Revolutions*. 3<sup>rd</sup> Ed. Chicago, University of Chicago Press, 1962; p. 24.

*Dichiarazione di esclusione di responsabilità: questo materiale tradotto non è stato rivisto prima della pubblicazione; pertanto la European Respiratory Society non può essere ritenuta responsabile per eventuali errori, omissioni o inesattezze, o per qualsiasi conseguenza derivante da ciò, nel contenuto. Riprodotto con il permesso di © ERS 2021. European Respiratory Journal 2004247; <https://doi.org/10.1183/13993003.04247-2020>. Pubblicato il 10 dicembre 2020.*