REV. 8
9 dicembre 2020

FADOI

COVID-19
GUIDA MEDICA CLINICO-PRATICA

Giovani FADOI

FADOI è orgogliosa di presentare la Guida Clinico-Pratica sull'infezione da SARS-CoV-2 in italiano

A cura del Gruppo Giovani FADOI

"La condivisione di esperienze e lo scambio di informazioni scientifiche diventano assolutamente fondamentali. In questo momento difficile anche noi giovani internisti combattiamo insieme a tutti gli altri specialisti in prima linea, con grande preoccupazione, ma anche con l'entusiasmo e la passione che ci contraddistinguono da sempre"

Ombretta Para, referente nazionale giovani FADOI

La Guida Clinico-Praticac FADOI sarà uno strumento in continua evoluzione, soggetto a periodici aggiornamenti, che terranno conto delle nuove evidenze che emergeranno dalla letteratura.

Troverete le revisioni aggiornate direttamente sul nostro sito nell'area COVID-19 o cliccando sul link diretto QUI

Per qualsiasi suggerimento, commento, aggiornamento, segnalazione o se volete unirvi al gruppo di lavoro non esitate a contattare FADOI.
Tutti i riferimenti disponibili sul nostro sito www.fadoi.org

COVID-19 | GUIDA CLINICO-PRATICA FADOI

Rev. 8 | 9 dicembre 2020

SOMMARIO

1 Introduzione
(Flavio Tangianu, Antonio Tamburello)

2 Epidemiologia e modalità di trasmissione
(Tiziana Ciarambino)

3 Diagnosi di COVID-19
(Maria Gabriella Coppola)

4 Sierologia
(Mattia Lillu, Maria Gabriella Coppola)

5 Misure di isolamento del paziente affetto da COVID-19
(Tiziana Ciarambino)

6 Utilizzo dei Dispositivi di Protezione Individuale
(Francesca Di Felice, Lucia Maddaluni)

7 Quadri clinici del COVID-19
(Davide Carrara)

8 Quadri radiologici del COVID-19
(Fabrizio Mezzasalma, Pietro Sergio)

9 Broncoscopia
(Fabrizio Mezzasalma)

10 L'ecografia toracica nella valutazione dei pazienti COVID-19
(Marco Trigiani)

11 Gestione dei pazienti con COVID-19:

11a Gestione dei pazienti con sintomatologia lieve
(Fabio Ragazzo)

11b Gestione dei pazienti con Polmonite da SARS-CoV2 – Aggiornamento
(Gabriele Vassallo, Carmela Melania Garante, Simone Mori)

11c Gestione dei pazienti con Sindrome da Distress Respiratorio Acuto – Aggiornamento
(Gabriele Vassallo, Simone Mori)

12 Accessi Vascolari
(con il patrocinio IVAS) Piana Elena[1], Rampazzo Alessandra[1], Moresco Renato[1], Tezza Riccardo[1] (Gruppo Picc Team Medicina Generale, Ospedale "San Bortolo" Vicenza, AULSS8 Berica)

13 Approccio farmacologico nella polmonite da COVID-19 – Aggiornamento
(Ombretta Para, Lucia Maddaluni, Flavio Tangianu, Sara Rotunno, Emanuele Bizzi)

13a Circolare Ministero della Salute: GESTIONE DOMICILIARE DEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA SARS-CoV-2 – Aggiornamento

14 Approccio al paziente con molteplici comorbidità e COVID-19
(Lorenzo Caruso, Ombretta Para)

15 Il paziente anziano affetto da COVID-19
(Mariangela D'Agostino, Paola Gnerre)

16 Gestione delle procedure respiratorie in sicurezza e cenni di pronazione
(Ombretta Para, Caterina Pestelli)

17 Ruolo e gestione della NIV nel paziente con COVID-19
(Ombretta Para, Sara Rotunno, Emanuele Bizzi, Federico Lari)

18 COVID-19 e utilizzo degli score clinici
(Antonietta Armiento, Emanuele Bizzi, Sara Rotunno)

19 COVID-19 e gender
(Tiziana Ciarambino)

20 Prognosi
(Emiliano Panizon)

21 Misure di Sanità Pubblica per la Prevenzione della Diffusione del COVID-19
(Tiziana Ciarambino)

22 La dimissione
(Ombretta Para, Flavio Tangianu)

1. Introduzione

"*Lontani, ma troppo vicini*". Questa in estrema sintesi la situazione che appena un mese fa sembrava toccarci solo marginalmente. Il vento della globalizzazione che ha rivoluzionato le nostre società con continui stravolgimenti, regalandoci in particolare la facilità di viaggiare annullando le distanze tra i diversi continenti, alla fine si è trasformato nella tempesta perfetta contro la nostra stessa Civiltà. E l'uomo nuovo, consumista e altamente tecnologico, ha fatto la fine dell'apprendista stregone, perché la globalizzazione gli è sfuggita di mano: in un mondo sempre più piccolo e interconnesso non ci si può isolare a piacimento; se i nostri problemi possono diventare i problemi di tutti, non si può evitare che i problemi del mondo coinvolgano anche noi.

Ecco quanto stiamo vivendo adesso con questa pandemia (perché ormai di pandemia si tratta).

All'inizio del nuovo millennio il premio Nobel *Joshua Lederberg* parlò della guerra contro i virus dichiarando: "*è il nostro ingegno contro i loro geni* [1]". In realtà parliamo di uno squilibrio di forze tra i due nemici: sembra di correre contro un avversario che è sempre un passo avanti e che sempre lo sarà, che lo si voglia o no.

Nella sua storia l'uomo ha saputo rispondere alle crisi (diversamente non saremo sopravvissuti) e per quanto riguarda le epidemie (batteriche o virali che fossero) è stato in grado di produrre vaccini e farmaci, ma questi non sono mai giunti in tempo per fermare quell'epidemia, ma sono giunti quando l'epidemia era ormai sotto controllo [2]. Sono certamente serviti per le successive epidemie, ma intanto il nemico aveva spesso elaborato delle contromisure, modificandosi geneticamente o istaurando delle resistenze. Infatti, tutte le misure introdotte a livello di sanità pubblica in corso di un'epidemia hanno finora prodotto delle soluzioni non permanenti, se si eccettuano rari casi (SARS-CoV-2).

Quali le soluzioni possibili?

La sorveglianza della sindrome unitamente a test virali mirati, l'identificazione dei fattori di rischio per contenere la durata dell'infezione sono provvedimenti necessari, ma non sufficienti [3]. Lo scontro fra uomo e il virus, dove il virus è l'aggressore e l'uomo la vittima, resta una sfida sbilanciata a sfavore dell'uomo, se consideriamo che le nostre migliori menti contro i loro migliori geni non avranno mai le stesse possibilità: il genoma virale ha una capacità di evoluzione dell'1% al giorno [4]. Quindi i virus crescono e si evolvono in maniera nettamente più veloce rispetto alle conoscenze dell'uomo, acquisite faticosamente attraverso infinite ricerche; inoltre la complessità dei nostri organismi diventa un problema per la ricerca di interazioni e risposte ai vari livelli nei confronti del virus [2].

Non conosciamo il vero motivo per cui questo "*vaso di Pandora*" si sia scoperchiato negli ultimi tempi; ciò vale soprattutto per i coronavirus, che hanno mostrato un alto tasso di trasmissione e di mortalità, e che sono originati da serbatoi animali (Covid-19, SARS-CoV, MERS-CoV), ma possiamo pensare che abbiano qualche responsabilità i cambiamenti del clima, l'aumento della popolazione, la promiscuità e forse le modificazioni delle nostre abitudini dietetiche [5].

Pertanto, questa battaglia ancora in fase iniziale fra il nuovo coronavirus Covid-19 e la popolazione umana è solo l'ultima di una guerra infinita; potremo vincere la battaglia solo se ognuno di noi, nel suo microcosmo, farà la sua parte, anche solo attenendosi alle regole igienico comportamentali che sono essenziali per evitare la progressione del contagio. Nell'attesa, ovviamente, del vaccino. Quest'ultimo, non dimentichiamolo, ci farà vincere questa battaglia, non la guerra: la guerra durerà finché ci saranno l'uomo e gli altri esseri viventi su questa Terra (virus e batteri non esclusi).

Bibliografia:

1. Lederberg J. Infectious history. Science. 2000; 288(5464):287-93.
2. Gaddi AV et al. Humankind versus Virus: Are we winning the battle but losing the war? Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 13 (2020) 1–5 DOI:10.3233/MNM-200415.
3. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. N Engl J Med. 2020.
4. Morens DM, Daszak P, Taubenberger JK. Escaping Pandora's Box - Another Novel Coronavirus. N Engl J Med. 2020.
5. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. N Engl J Med. 2020;382(8):692-4.

2. Epidemiologia

Il 31 dicembre 2019, un cluster di casi di polmonite di eziologia sconosciuta è stato segnalato a Wuhan, nella Provincia di Hubei, in Cina. L'agente causale è stato identificato come un nuovo coronavirus (2019-nCoV). Il 30 gennaio 2020, il Direttore generale dell'OMS ha dichiarato il focolaio internazionale da nuovo coronavirus 2019-nCoV un'emergenza di Sanità Pubblica di rilevanza internazionale (Public Health Emergency of International Concern – PHEIC). Per emergenza di Sanità Pubblica di rilevanza internazionale, si intende un evento straordinario che può costituire una minaccia sanitaria per altri Stati membri attraverso la diffusione di una malattia e richiedere una risposta coordinata a livello internazionale (1).

In base ai dati pubblicati dal Centro europeo per la prevenzione ed il controllo delle malattie (ECDC), al 6 marzo 2020 sono stati notificati nel mondo 97.993 casi confermati di COVID-19, di cui 3.381 decessi. In Italia, alla stessa data si sono registrati 3.296 casi confermati con un'età mediana di soggetti contagiati pari a 61 anni (2).

Con l'evolversi della pandemia di Coronavirus cambia l'identikit delle persone contagiate dal virus. Infatti, risultano colpiti sempre più giovani e più spesso uomini. L'età mediana dei casi di contagio scende infatti a 47 anni, di cui il 50.5% maschi verso il 49.5 delle femmine.

Dati aggiornati al 16 Ottobre 2020 riportano nel mondo 38.619.674 casi confermati e 1.093.522 morti (3). In particolare, in Italia sono riportati 402.536 casi confermati e 36.474 decessi con un'età mediana che si attesta ai 42 anni (di cui il 52.2.% maschi verso il 47.8% delle femmine) (2). Per quanto riguarda, l'Italia, il virus circola in tutto il Paese. Si è osservato un forte incremento dei casi che ha portato l'incidenza cumulativa, nel periodo 01/10 al 14/10 pari a 75 per 100.000 abitanti. Nello stesso periodo, il numero di casi sintomatici è quasi raddoppiato (15.189 casi sintomatici nel periodo 28/9 - 11/10 vs 8.198 casi sintomatici nel periodo 21/9 - 4/10). Nel periodo 24 settembre - 07 ottobre 2020, l'Rt calcolato sui casi sintomatici è stato pari a 1.17 (95% CI: 1.03 – 1.50). Sono stati riportati complessivamente 4.913 focolai attivi, di cui 1.749 nuovi focolai (la definizione adottata di focolaio prevede la individuazione di 2 o più casi positivi tra loro collegati). In questi ultimi 14 giorni, si è assistito ad un aumento dei focolai in cui la trasmissione potrebbe essere avvenuta in ambito scolastico, ma la trasmissione intra -scolastica rimane complessivamente una dinamica di trasmissione limitata. Inoltre, a livello nazionale, si è osservato un importante aumento nel numero di persone ricoverate (4.519 vs 3.287 in area medica, 420 vs 303 in terapia intensiva nei giorni 11/10 e 4/10, rispettivamente) e, conseguentemente, sono aumentati i tassi di occupazione delle degenze in area medica ed in terapia intensiva (2).

La trasmissione da uomo a uomo è confermata. Sulla base dei dati al momento disponibili, l'OMS ribadisce che il contatto con i casi sintomatici (persone che hanno contratto l'infezione e hanno già manifestato i sintomi della malattia) è il motore principale della trasmissione del nuovo coronavirus 2019-nCoV.

La via primaria di contagio sono le goccioline del respiro (droplets) delle persone infette ad esempio tramite:

- la saliva, tossendo e starnutendo
- contatti diretti personali con le mani, ad esempio toccando con le mani contaminate (non ancora lavate) bocca, naso o occhi
- in casi rari il contagio può avvenire attraverso contaminazione fecale.

L'OMS è a conoscenza di una possibile trasmissione del virus da persone infette, ma ancora asintomatiche, e ne sottolinea la rarità. Come evidenziato dal Report dell'Iss, le donne in gravidanza non sembrano essere a maggior rischio rispetto alle non-gravide per infezione grave da COVID-19 che richiede il ricovero ospedaliero. Nonostante le evidenze siano ancora scarse, la trasmissione verticale del virus SARS-CoV-2 non può essere esclusa. Ad oggi viene considerato un evento raro ma possibile. Al momento, il rischio connesso all'allattamento è legato soprattutto al contatto ravvicinato con la madre, attraverso le goccioline del respiro (droplet). Il Report dell'ISS evidenzia che durante tale contatto, come pure durante il rooming-in e l'allattamento, è raccomandata l'adozione di misure di prevenzione quali il lavaggio delle mani e indossare una mascherina chirurgica (2).

Bibliografia:

1. W.G. Carlos, C.S. Dela Cruz, B. Cao, S. Pasnick, S. Jamil, Novel wuhan (2019-nCoV) coronavirus, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 201 (4) (2020) 7–8).
2. Dati ISS, aggiornati al 13 luglio 2020.
3. Fonte: OMS, Health Emergency Dashboard.

3. Diagnosi di COVID-19

Definizione di caso: La definizione di caso si basa sulle informazioni attualmente disponibili e può essere rivista in base all'evoluzione della situazione epidemiologica e delle conoscenze scientifiche disponibili.

CASO SOSPETTO:

Una persona con infezione respiratoria acuta definibile come insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi:

- febbre, tosse, dispnea (ILI -*Influenza-Like Illness*- o sindrome simil-influenzale) che richiede o meno il ricovero ospedaliero
  e che soddisfi almeno uno dei seguenti criteri epidemiologici (riferiti al periodo di tempo dei 14 giorni precedenti la comparsa dei segni e dei sintomi):
- essere un contatto stretto di un caso confermato o probabile da SARS-CoV-2 [1]

oppure

- essere stato in zone con presunta trasmissione comunitaria. [2]

oppure

- aver lavorato o aver frequentato una struttura sanitaria dove sono stati ricoverati pazienti con infezione da SARS-CoV-2

Tuttavia, a seguito del DPCM del 09/03/2020 che ha individuato quale zona arancione tutto il territorio nazionale italiano, i criteri epidemiologici sopraelencati appaiono superati prevalendo il criterio clinico.

Si sottolinea che la positività riscontrata per i comuni patogeni respiratori potrebbe non escludere la co-infezione da SARS-CoV-2 e pertanto i campioni vanno comunque testati per questo virus.

I dipartimenti di prevenzione e i servizi sanitari locali valuteranno:

- eventuali esposizioni dirette e documentate in altri paesi a trasmissione locale di SARS-CoV-2

- persone che manifestano un decorso clinico insolito o inaspettato, soprattutto un deterioramento improvviso nonostante un trattamento adeguato, senza tener conto del luogo di residenza o storia di viaggio, anche se è stata identificata un'altra eziologia che spiega pienamente la situazione clinica [1] *(a seguire nel testo le indicazioni per il ricorso a test di ricerca di SARS-CoV-2 successivo al primo, se negative, nel paziente fortemente sospetto).*

CASO PROBABILE:

Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 presso i Laboratori di Riferimento Regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus.

CASO CONFERMATO:

Un caso con una conferma di laboratorio effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità per infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

Definizione di "CONTATTO STRETTO":

- Operatore sanitario o altra persona impiegata nell'assistenza di un caso sospetto o confermato di COVID-19, o personale di laboratorio addetto al trattamento di campioni di SARS-CoV-2, e non protetto da DPI
- Essere stato a stretto contatto (faccia a faccia) o nello stesso ambiente chiuso con un caso sospetto o confermato di COVID-19.
- Vivere nella stessa casa di un caso sospetto o confermato di COVID-19.
- Aver viaggiato in aereo nella stessa fila o nelle due file antecedenti o successive di un caso sospetto o confermato di COVID-19, compagni di viaggio o persone addette all'assistenza, e membri dell'equipaggio addetti alla sezione dell'aereo dove il caso indice era seduto (qualora il caso indice abbia una sintomatologia grave od abbia effettuato spostamenti all'interno dell'aereo indicando una maggiore esposizione dei passeggeri, considerare come contatti stretti tutti i passeggeri seduti nella stessa sezione dell'aereo o in tutto l'aereo).

Il collegamento epidemiologico può essere avvenuto entro un periodo di 14 giorni prima o dopo la manifestazione della malattia nel caso in esame [1].

CRITERI PER L'ESECUZIONE DEI TAMPONI

Il test mediante tampone rinofaringeo è una indagine molecolare reverse transcription (rt)-Real Time PCR per la rilevazione del genoma (RNA) del virus SARS-CoV-2 nel campione biologico. Questa metodica permette di identificare in modo altamente specifico e sensibile uno o più geni bersaglio del virus presenti nel campione biologico e di misurare in tempo reale la concentrazione iniziale della sequenza target. La rt-Real Time PCR è il "gold standard" per la diagnosi di COVID-19 e presenta una la sensibilità superiore rispetto al test antigenico sviluppato negli ultimi mesi. [3]
Il livello di infettività nel corso delle fasi asintomatiche/prodromiche delle infezioni da SARS-CoV-2 non è compiutamente noto, in quanto, a nostra conoscenza, non sono stati, ad oggi, pubblicati dati su ampie casistiche e con conferma dei dati medesimi in ulteriori e successive pubblicazioni.

Prendendo come modello l'infezione da SARS e MERS-CoV, virus strettamente correlati dal punto di vista genetico, il rischio di trasmissione in fase asintomatica/prodromica sembra essere basso o molto basso. Infatti, il picco di disseminazione di particelle virali, e conseguentemente dell'infettività, sembra collocarsi nei 7-10 giorni successivi all'esordio della malattia per entrambi i virus [4-5].

Infine, va considerato che il risultato del tampone può largamente essere influenzato da variabili quali:

- il tempo trascorso dal momento in cui il soggetto testato ha avuto contatto con un altro soggetto portatore del virus
- l'accuratezza del metodo di prelievo
- l'adeguata rappresentatività del secreto rino-faringeo nel campione prelevato.

L'esecuzione dei tamponi è riservata ai tutti i casi sospetti di infezione da COVID-19 ed a coloro che presentano un quadro clinico di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome, sindrome da distress respiratorio acuto) e di SARI (Severe Acute Respiratory Infections, Infezione Respiratoria Acuta Grave). [5-6]

Le altre indicazioni all'esecuzione dei test molecolari sono riportate nella Tabella 1. Indicazioni all'esecuzione di test molecolari ed antigenici. [3]

Indicazioni per il ricorso a test di ricerca di SARS-CoV-2 successivo al primo, se negativo:

Secondo quanto indicato dalla circolare del Ministero della Salute n. 5443 del 22.02.2020 allegato 4 relativo alla diagnostica di laboratorio e all'esecuzione dei test diagnostici per la ricerca di COVID-19, "in caso di risultato negativo di un test diagnostico condotto su campione biologico da paziente fortemente sospettato di infezione da SARS-CoV-2, si raccomanda di ripetere il prelievo di campioni biologici in tempi successivi e da diversi siti del tratto respiratorio (naso, espettorato, aspirato endotracheale)". L'indicazione, anche alla luce delle più recenti indicazioni WHO [7], è che l'esecuzione di un secondo test diagnostico su nuovo prelievo sia raccomandata solo in caso di forte sospetto. Pertanto, al fine di ottimizzare la gestione e la sorveglianza dei casi, si suggerisce di considerare sempre la clinica e l'imaging suggestive come driver a supporto della richiesta di un eventuale secondo test diagnostico, disponendo l'esecuzione di un secondo tampone solo in caso di un contest fortemente suggestivo per aspetti sia clinici che radiologici.

Test antigenici

La necessità di implementare la diagnostica molecolare ha portato all'identificazione di test basati sulla ricerca degli antigeni virali.

Si tratta di test di tipo qualitativo, per cui sono in grado di fornire un risultato positivo o negativo senza quantificare il bersaglio e sono in grado di fornire risultati in tempi rapidi (da 15 minuti ad 1 ora).

I test sono costituiti da anticorpi specifici verso porzioni di antigeni virali, il legame con il bersaglio induce una reazione che permette di segnalare la presenza dell'antigene nel campione analizzato.

Gli antigeni più frequentemente rilevati sono:

- **Proteina Spike (S)**
- **Proteina N**

Tra i test antigenici rapidi si distinguono:

- Tamponi antigenici rinofaringei: la raccolta del campione avviene in maniera del tutto analoga al tampone molecolare (questo dato crea spesso confusione occorre non confondere le due metodiche).
- Tamponi antigenici salivari: l'antigene viene ricercato nella saliva del paziente, questa metodica presenta il vantaggio di una bassissima invasività.

Sensibilità e specificità

I test antigenici possiedono una sensibilità differente a seconda del campione analizzato, in particolare i tamponi antigenici rinofaringei presentano una sensibilità dichiarata (**dichiarata rispetto al tampone molecolare**) del 70-86% ed una specificità superiore al 95%.

La sensibilità del tampone antigenico è influenzata dalla carica virale e di conseguenza nelle prime fasi dell'infezione presenta una sensibilità minore, mentre questa aumenta con la comparsa dei sintomi.

I test antigenici salivari, a fronte di una modalità di esecuzione più semplice e meno invasiva, presentano una sensibilità inferiore rispetto ai test su tampone rinofaringeo o orofaringeo, tuttavia sono ancora in fase di studio e validazione per un loro utilizzo sicuro.

Vantaggi e svantaggi dei test antigenici:

I test antigenici presentano sicuramente il vantaggio della rapidità, sono in grado di fornire il risultato in poco tempo; inoltre l'analisi non necessita di laboratorio. Tra gli svantaggi: esecuzione di tampone rinofarigeo (identico a quello molecolare), sensibilità minore rispetto al molecolare (in particolare nella fase pre-sintomatica) ed infine la necessità di un test molecolare di conferma in caso di positività.

I test antigenici rapidi non sostituiscono quelli molecolari, che rimangono attualmente il gold standard nella diagnostica di SARS CoV2, la positività ad un tampone rapido necessita comunque di una conferma mediante test molecolare ed inoltre la negatività ad un tampone antigenico non consente di escludere con certezza una infezione da SARS CoV-2.

Utilizzo dei test antigenici

Dopo l'avvento dei test rapidi il loro utilizzo si è rapidamente diffuso e vengono impiegati in molte situazioni, specialmente quando la diagnostica molecolare non è immediatamente disponibile (come avviene a livello extra ospedaliero).

Tabella 1 Indicazioni all'esecuzione di test molecolari ed antigenici

	Prima scelta	Seconda scelta
Soggetti con sintomi tipici di infezione da SARS CoV-2	Tampone molecolare	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività
Soggetti in quarantena per contatto stretto e comparsa di sintomi	Tampone molecolare	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività
Ricovero ospedaliero (in assenza di sintomi specifici)	Tampone molecolare	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività
Ingresso in comunità chiuse	Tampone molecolare	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività
Screening personale a rischio	Tampone molecolare	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività
Contatti stretti che frequentano o assistono regolarmente persone fragili	Tampone molecolare	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività
Soggetti paucisintomatici in assenza di contatti accertati	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività	Tampone molecolare
Provenienza da Paesi considerati a rischio	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività	Tampone molecolare
Contatti stretti che non frequentano o assistono persone fragili	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività	Tampone molecolare
Asintomatici che eseguono il test su base volontaria	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività	Tampone molecolare
Screening di comunità	Tampone rapido con conferma molecolare in caso di positività	Test sierologico con conferma molecolare in caso di positività
Diagnosi di infezione da SARS CoV-2	Tampone molecolare	
Dichiarazione guarigione	Tampone molecolare	

Definizione di ILI (Influenza-Like Illness) o sindrome simil-influenzale:

Qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti sintomi generali:

- febbre o febbricola
- malessere/spossatezza
- mal di testa
- dolori muscolari

con associato almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori:

- tosse
- mal di gola
- respiro affannoso.

Definizione di Sari (Severe Acute Respiratory Infection):

Paziente ospedalizzato di qualsiasi età con:

- almeno un segno o sintomo respiratorio (tosse, mal di gola, difficoltà respiratorie) presenti al momento del ricovero o nelle 48 ore successive all'ammissione in ospedale

con associato

- almeno un segno o sintomo sistemico (febbre o febbricola, cefalea, mialgia, malessere generalizzato) o deterioramento delle condizioni generali (astenia, perdita di peso, anoressia o confusione e vertigini).

Definizione di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome; sindrome da distress respiratorio acuto):

Paziente ospedalizzato di qualsiasi età con:

- sindrome infiammatoria polmonare, caratterizzata da lesioni alveolari diffuse ed aumento della permeabilità dei capillari polmonari, con incremento dell'acqua polmonare extracapillare, definito come edema polmonare non cardiaco, riduzione della "compliance" polmonare ed infiltrati polmonari bilaterali diffusi a tutti i segmenti, dispnea grave, tachipnea e cianosi, nonostante la somministrazione di ossigeno. Secondo l'American European Consensus Conference la diagnosi di ARDS può essere posta qualora siano presenti i seguenti criteri:
- insorgenza acuta della malattia
- indice di ossigenazione PaO2/FiO2 inferiore a 200 mmHg, indipendentemente dal valore PEEP (Positive End Expiratory Pressure)
- infiltrati bilaterali alla radiografia toracica in proiezione antero-posteriore
- pressione di chiusura dei capillari polmonari (PCWP) inferiore a 18 mmHg, escludendo un'origine cardiaca dell'edema polmonare. [4]

Note: le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e di imaging dei pazienti con infezione da COVID-19 saranno descritte nei successivi capitoli.

Bibliografia:

1. Circolare del Ministero della Salute 0006360-27/02/2020.
2. L'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblica giornalmente bollettini che descrivono il livello di diffusione del virus nei diversi paesi https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. In Italia, la classificazione delle diverse zone in ragione della diffusione del virus è oggetto del DPCM 1° marzo 2020 "Ulteriori disposizioni attuative...".
3. Nota tecnica ad interim. Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica. Aggiornata al 23 ottobre 2020. Roma: Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità; 2020.
4. Cheng PKC et al, Lancet 2004; Hail M. Al-Abdely, Emerging Infect Dis; 2019.
5. Nota del Ministero della Salute 5443-22/02/2020-DGPRE COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Nota 5889-25/02/2020-DGPRE Richiamo in ordine a indicazioni fornite con la circolare del 22 febbraio 2020. Parere del Consiglio Superiore di Sanità.
6. Ministero della Salute e ribadite nella circolare prot. n. 0005443 – 22/02/2020- DGPRE/DGPRE-P.
7. https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117.

4. Sierologia

Dall'inizio dell'epidemia di SARS CoV2 sono stati fatti numerosi sforzi per identificare esami diagnostici utili.

Il Gold standard per la diagnosi dell'infezione virale rimane ancora il test RT PCR per la ricerca ed amplificazione del genoma virale, esso tuttavia presenta alcuni limiti che hanno portato alla ricerca di metodi di diagnosi alternativi.

Tra i limiti ricordiamo i costi elevati, i lunghi tempi di processazione, la disponibilità dei reagenti, la necessità di apparecchiature specifiche con laboratori specializzati e le difficoltà di eseguire i test su larghe popolazioni.

Al pari di altre infezioni, anche per SARS CoV2 sono state studiate ed applicate le metodiche sierologiche, basate sulla rilevazione degli anticorpi specifici pe SARS CoV-2, con un principio di base per cui dopo l'esposizione ad un patogeno si assiste all'attivazione dell'immunità adattativa umorale con sviluppo di immunoglobuline specifiche:

IgM: rappresentano la prima risposta umorale, compaiono precocemente in corso di infezione e il loro titolo tende a decrescere in poco tempo

IgA: compaiono precocemente, presentano delle tempistiche simili alle IgM, tuttavia il loro ruolo risulta attualmente incerto.

IgG: compaiono in un secondo momento (spesso in concomitanza con la riduzione del titolo delle IgM) e persistono anche dopo il termine dell'infezione; il ruolo delle IgG anti SARS CoV 2 nel garantire un'immunità duratura non è ancora stato definito.

I principali bersagli di questi anticorpi sono:

- **NP (internal nucleoprotein)**
- **RBD (surface spike protein receptor binding domain)**

Gli anticorpi vengono dosati su campioni umani differenti a seconda della metodica utilizzata (sangue intero, siero)

I test sierologici si distinguono, sulla base del risultato in:

- **Test qualitativi:** Essi forniscono un risultato positivo o negativo e non necessitano tipicamente di una analisi laboratoristica, un esempio sono i test in immunocromatografia. Questi test tipicamente forniscono risultati in tempi molto rapidi (anche 15 minuti), possono rilevare gli anticorpi totali o distinguere le IgM dalle IgG.
- **Test quantitativi:** Questi test permettono di rilevare e titolare gli anticorpi anti SARS CoV-2 e vengono processati in laboratorio, alcuni esempi sono le metodiche in chemiluminescenza o i test immunoenzimatici.

I test sierologici presentano il vantaggio della rapidità e si eseguono da un semplice prelievo ematico o da una goccia di sangue capillare, a differenza della metodica molecolare che si basa principalmente sull'esecuzione di un tampone rinofaringeo.

Sieroconversione, IgM IgG e tempistiche

Secondo gli studi le IgM anti SARS Cov2 iniziano a comparire precocemente (in media 5 giorni) dopo l'inizio dei sintomi; mentre le IgG compaiono più tardivamente (in media dopo 14 giorni) e persistono dopo la scomparsa dei sintomi.

La sensibilità e specificità dei test devono essere valutate in base ai vari kit utilizzati per le diverse metodiche, tuttavia la sensibilità e la specificità di test con metodica immunocromatografica è stimata intorno al'88% e al 90% rispettivamente.

L'elevata specificità è dovuta al fatto che le cross reazioni con altri Coronavirus sono molto limitate, l'unica cross-reazione significativa è quella con il SARS CoV (con cui è presente una elevata analogia).

Tuttavia, i test qualitativi possono dare falsi positivi e falsi risultati negativi. Le ragioni del test falso negativo possono essere dovute, in primo luogo, a concentrazioni troppo basse di anticorpi. Quando i livelli di IgM e IgG sono al di sotto del limite di rilevazione (non determinato ancora) di questo test rapido, il risultato del test è negativo. Altra causa di un test rapido falsamente negativo può essere la differenza nella risposta immunitaria individuale e del titolo anticorpale. L'assenza di rilevamento di anticorpi (non ancora presenti nel sangue di un individuo per il ritardo che fisiologicamente connota una risposta umorale rispetto all'infezione virale) tramite i test sierologici qualitativi e quantitativi non esclude la possibilità di un'infezione in atto in fase precoce o asintomatica e relativo rischio di contagiosità dell'individuo.

Rapporto tra diagnostica molecolare e anticorpi

Durante la prima settimana dall'inizio dei sintomi il tasso di positività è stato del 66,7% per la RT-PCR ed il 38.3% per gli anticorpi. Durante la seconda settimana dopo l'inizio dei sintomi il tasso di positività è stato del 54.0% per la RT-PCR e l'89.6% per gli anticorpi. Una forte correlazione tra la severità del quadro clinico ed il titolo anticorpale è stata osservata dalla seconda settimana in avanti.

Come già scritto in precedenza la sierologia non dovrebbe essere utilizzata al posto della diagnostica molecolare per la diagnosi od esclusione dell'infezione da SARS CoV-2, la RT PCR risulta ancora il gold standard per la diagnostica.

Indicazioni cliniche:

- **Integrazione della diagnostica molecolare:**

In caso di un risultato negativo di un tampone molecolare rinofaringeo di un paziente, fortemente sospettato di infezione da SARS-CoV2, è raccomandata la ripetizione del tampone rinofaringeo. Una combinazione di test anticorpali e RT-PCR potrebbe essere molto utile per la diagnosi di COVID-19 in pazienti con sintomi tardivi rispetto al momento dell'infezione a causa della comparsa tardiva degli anticorpi. Uno studio di Guo et al condotto sul titolo anticorpale in casi confermati e probabili ha mostrato un tasso di identificazione di casi positivi significativamente maggiore (98,6%) combinando l'ELISA IgM con RT-PCR per ciascun paziente rispetto al singolo test RT. PCR (51,9%).

- **Rapido triage in pazienti sintomatici:** (attualmente soppiantato dai test antigenici)

In ambito extraospedaliero o in zone in cui è limitato l'accesso ai test molecolari, i test rapidi sierologici possono essere utili per avvalorare il sospetto diagnostico di infezione da SARS CoV-2. La negatività dei test sierologici non esclude l'infezione da SARS-COv2.

- **Rapido screening di comunità per motivi di sanità pubblica** (attualmente soppiantato dai test antigenici)

Quando si deve testare in tempi rapidi un numero elevato di persone per ricercare pazienti positivi la sierologia può essere utilizzata come seconda linea rispetto ai test antigenici.

- **Indagini epidemiologiche:**

La sierologia ha un ruolo nella valutazione della percentuale della popolazione che ha contratto l'infezione da SARS CoV-2 e nella identificazione delle comunità che hanno registrato tassi di infezione più elevati.

I test sierologici non dovrebbero essere utilizzati per valutare l'ammissione in scuole, comunità o a lavoro.

Anticorpi anti SARS CoV-2 e plasma iperimmune

Gli anticorpi sviluppati in corso di infezione da SARS CoV-2 si sono dimostrati neutralizzanti per cui, anche sulla base di evidenze maturate nel corso di altre epidemie virali, è stata ipotizzato l'utilizzo del plasma proveniente da donatori con pregressa infezione da SARS CoV-2; questo trattamento rappresenta una forma di immunoterapia passiva.

Criteri di raccolta:

La donazione avviene su base volontaria, presso centri immunotrasfusionali aderenti.

- Età compresa tra i 18 e 65 anni
- Requisiti di base per donazione sangue ed emoderivati
- Negatività per HBV, HCV, HIV, Lue
- Pregressa diagnosi di infezione da SARS CoV-2 (documentata mediante tampone molecolare) con guarigione clinica e molecolare (due tamponi negativi)
- Almeno 28 giorni dalla negativizzazione del test molecolare
- Esclusione di pazienti sottoposti in precedenza ad emotrasfusioni o gravidanze/aborti
- Titolo anticorpale sufficiente, superiore ad 1:160 con metodo EIA

Possono partecipare alla raccolta anche i pazienti che hanno contratto l'infezione in modo asintomatico o paucisintomatico, documentato dalla presenza di un elevato titolo anticorpale a patto che non abbiano avuto sintomi nei 28 giorni precedenti (il doppio del periodo di incubazione).

Modalità di raccolta:

Prima della raccolta viene eseguita una valutazione preliminare atta a verificare i requisiti dei candidati (in particolare un prelievo per verificare l'effettivo titolo anticorpale), successivamente la raccolta avviene presso i centri immunotrasfusionali, mediante una procedura di plasmaferesi nella quale vengono raccolti circa 600 cc di plasma.

I candidati idonei, in accordo con le tempistiche previste dalle donazioni di plasma, potranno provvedere nuovamente alla donazione dopo 14 giorni; successivamente dovrà essere nuovamente verificata la permanenza del titolo anticorpale sufficiente a rientrare nei criteri di raccolta.

Bibliografia:

1. Guo L et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020 Mar 21; [e-pub]. (https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310)
2. Zhao J et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28; [e-pub]. (https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344)
3. Li Z et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020 Feb 27; [e-pub]. (https://doi.org/10.1002/jmv.25727)
4. To KK. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020 Mar 23 (https//doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
5. "Position paper" produzione di plasma iperimmune da utilizzare nella terapia della malattia da SARS-CoV2. SIMTI e SIdEM

5. Misure di isolamento del paziente affetto da COVID-19

Isolamento fiduciario

Il compito di prescrivere l'isolamento domiciliare spetta agli operatori sanitari competenti per territorio, secondo quanto indicato nel DPCM del 4/03/2020.

Il DPCM dispone che chiunque, a partire dal quattordicesimo giorno antecedente la data di pubblicazione del decreto, abbia fatto ingresso in Italia dopo aver soggiornato in zone a rischio epidemiologico, come identificate dall'OMS, o sia transitato e abbia sostato nei territori della Regione Lombardia e dalle province di Province di Modena, Parma, Piacenza, Reggio nell'Emilia, Rimini; Pesaro e Urbino; Venezia, Padova, Treviso; Asti e Alessandria, deve comunicare tale circostanza al Dipartimento di prevenzione dell'azienda sanitaria competente per territorio, nonché al proprio medico di medicina generale ovvero al pediatra di libera scelta; con obbligo di osservare la permanenza domiciliare con isolamento fiduciario, mantenendo lo stato di isolamento per 14 giorni dall'arrivo con divieto di contatti sociali, di osservare il divieto di spostamento e di viaggi, di rimanere raggiungibile per ogni eventuale attività di sorveglianza. La mancata osservanza dei suddetti obblighi comporterà le conseguenze sanzionatorie previste dall'art.650 del Codice penale se il fatto non costituisce reato più grave.

Durante il ritorno a casa o all'albergo per iniziare l'isolamento, bisogna utilizzare un mezzo di trasporto personale, come un'auto, per ridurre al minimo l'esposizione di altri. Se si utilizzano i trasporti pubblici (ad es. taxi, servizi di trasporto privato, treni, autobus e tram), bisogna adottare le precauzioni delineate nella guida al trasporto pubblico:

- **Indossare una mascherina chirurgica, se disponibile**
- **Evitare il contatto diretto con altri passeggeri, conducente e personale di trasporto**
- **Praticare una buona igiene delle mani e coprirsi in caso di tosse e starnuti**
- **Rimanere a più di 1.5 metri dalle altre persone**

Durante l'isolamento, controllare di non avere sintomi come febbre, tosse o difficoltà a respirare. Altri sintomi precoci includono brividi, dolori corporei, mal di gola, rinorrea e dolori muscolari.

In presenza di sintomi (febbre, tosse, mal di gola, stanchezza o difficoltà a respirare) entro 14 giorni dopo aver lasciato la Cina continentale, l'Iran, la Repubblica di Corea o l'Italia o entro 14 giorni dall'ultimo contatto con un caso confermato è consigliato effettuare una visita medica per una valutazione urgente.

Quarantena: cosa devono fare gli operatori sanitari.

Contattano telefonicamente e assumono informazioni, il più possibile dettagliate e documentate, sulle zone di soggiorno e sul percorso del viaggio effettuato nei quattordici giorni precedenti, ai fini di una adeguata valutazione del rischio di esposizione. Una volta stabilita la necessità di avviare la sorveglianza sanitaria e l'isolamento fiduciario, l'operatore sanitario deve:

- **accertare l'assenza di febbre o altra sintomatologia del soggetto da porre in isolamento, nonché degli altri eventuali conviventi.**
- **informare la persona circa i sintomi, le caratteristiche di contagiosità, le modalità di trasmissione della malattia, le misure da attuare per proteggere gli eventuali conviventi in caso di comparsa di sintomi.**

L'operatore di Sanità Pubblica provvede a contattare quotidianamente la persona in sorveglianza, per avere notizie sulle condizioni di salute. In caso di comparsa di sintomatologia, dopo aver consultato il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta, il medico di Sanità Pubblica procede secondo quanto previsto dalla circolare n. 5443 del ministero della Salute del 22 febbraio 2020, e successive modificazioni e integrazioni (Ministero della Salute). Secondo le indicazioni del 26 febbraio 2020 del Presidente del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) il tampone faringeo deve essere eseguito soltanto su pazienti sintomatici.

Indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena nel paziente con Infezione Sars-COV 2

La raccomandazione iniziale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 12 Gennaio 2020 circa la conferma dell'eliminazione del virus nel paziente affetto da Infezione Sars COV2 e la conseguente dimissione dall'isolamento, richiedeva che un paziente fosse guarito clinicamente e che avesse due risultati dei tamponi RT-PCR negativi su campioni sequenziali prelevati ad almeno 24 ore di distanza. Tale raccomandazione originava dalla conoscenza ed esperienza con coronavirus simili, compresi quelli che causano SARS e MERS.

IL 17 giugno 2020 l'OMS ha pubblicato nuove raccomandazioni modificando i criteri iniziali per la durata dell'isolamento e della quarantena in questa tipologia di pazienti a seguito di consultazioni con reti globali di esperti e Stati membri.

Le difficoltà insorte in special modo dopo la trasmissione diffusa nella comunità sono derivate principalmente da:

- forniture di laboratorio, attrezzature e numero del personale limitati nelle strutture extraospedaliere.
- Lunghi periodi di isolamento per individui con rilevamento prolungato dell'RNA virale dopo la risoluzione dei sintomi e conseguente influenza sul benessere individuale, sulla società e sull'accesso all'assistenza sanitaria.
- Insufficiente capacità di soddisfare i criteri di dimissione iniziale in molte parti del mondo.

L'OMS sulla base di studi che mostrano la rarità del virus in campioni respiratori dopo 9 giorni dall'insorgenza dei sintomi, specialmente nei pazienti con malattia lieve, solitamente accompagnata da livelli crescenti di anticorpi neutralizzanti e una risoluzione dei sintomi ha modificato i criteri dell'isolamento basandosi su criteri clinici (+ 1 test RT-PCR negativo) piuttosto che rigorosamente su risultati di tamponi molecolari ripetuti. È importante notare che i criteri clinici richiedono che i sintomi dei pazienti siano stati risolti per almeno tre giorni prima del rilascio dall'isolamento. Da studi su colture virali sembrerebbe esserci una tendenza nel rilevamento prolungato dell'RNA virale nei pazienti più gravi. Gli studi sulla rilevazione dell'RNA virale nei pazienti immunocompromessi sono limitati, ma uno studio ha suggerito un rilevamento prolungato dell'RNA virale in pazienti con trapianto renale. Sebbene l'RNA virale possa essere rilevato mediante PCR anche dopo la risoluzione dei sintomi, la quantità di RNA virale rilevato sembrerebbe essere sostanzialmente ridotta nel tempo e generalmente al di sotto della soglia in cui è possibile isolare il virus competente per la replicazione. In pazienti con malattia grave che sono sintomatici per periodi di tempo prolungati, un approccio di laboratorio potrebbe anche aiutare il processo decisionale sulla necessità di un isolamento prolungato. Queste modifiche ai criteri per la dimissione dall'isolamento bilanciano la comprensione del rischio infettivo e la praticità di richiedere ripetuti test PCR negativi specialmente in contesti di trasmissione intensa o scorte limitate di test.

La nuova Circolare del ministero della Salute del 12 ottobre 2020 aggiorna le indicazioni riguardo la durata e il termine dell'isolamento e della quarantena, in considerazione dell'evoluzione della situazione epidemiologica, delle nuove evidenze scientifiche, delle indicazioni provenienti da alcuni organismi internazionali (OMS ed ECDC- European Centre for Disease Prevention and Control) e del parere formulato dal Comitato Tecnico Scientifico l'11 ottobre 2020.

ISOLAMENTO: separazione delle persone infette da Sars-COv2 dal resto della comunità per la durata del periodo di contagiosità, in ambiente e condizioni tali da prevenire la trasmissione dell'infezione.

QUARANTENA: restrizione dei movimenti di persone sane per la durata del periodo di incubazione, ma che potrebbero essere state esposte ad un agente infettivo o ad una malattia contagiosa, con l'obiettivo di monitorare l'eventuale comparsa di sintomi e identificare tempestivamente nuovi casi.

Il Comitato Tecnico Scientifico sintetizza, di seguito, le diverse condizioni e la relativa ridefinizione dei periodi di quarantena o di isolamento fiduciario:

CASI POSITIVI ASINTOMATICI

- **Diagnosi:** confermata da test molecolare positivo
- **Isolamento:** 10 giorni + tampone molecolare unico a fine quarantena

CASI POSITIVI SINTOMATICI

- **Diagnosi:** confermata da test molecolare positivo
- **Isolamento:** almeno 10 giorni (dei quali obbligatoriamente gli ultimi 3 in completa assenza di sintomi fatta eccezione per ageusia/disgeusia e anosmia che possono perdurare per diverso tempo dopo la guarigione) + tampone molecolare unico a fine quarantena

CASI POSITIVI ASINTOMATICI A LUNGO TERMINE

Le persone che, pur non presentando più sintomi, continuano a risultare positive al test molecolare per SARS-CoV-2, in caso di assenza di sintomatologia (fatta eccezione per ageusia/disgeusia e anosmia che possono perdurare per diverso tempo dopo la guarigione) da almeno una settimana, potranno interrompere l'isolamento dopo 21 giorni dalla comparsa dei sintomi. Questo criterio potrà essere modulato dalle autorità sanitarie d'intesa con esperti clinici e microbiologi/virologi, tenendo conto dello stato immunitario delle persone interessate (nei pazienti immunodepressi il periodo di contagiosità può essere prolungato).

- **Diagnosi:** confermata da test molecolare positivo
- **Isolamento:** almeno 21 giorni, con riscontro di positività al test molecolare effettuato al 10° e 17° giorno (nei casi asintomatici l'isolamento si interrompe comunque al 21° giorno in quanto le evidenze disponibili non documentano alcun caso di presenza di virus competente per la replicazione)

CONTATTI STRETTI ASINTOMATICI

I contatti stretti di casi con infezione da SARS-CoV-2 confermati e identificati dalle autorità sanitarie, devono osservare:

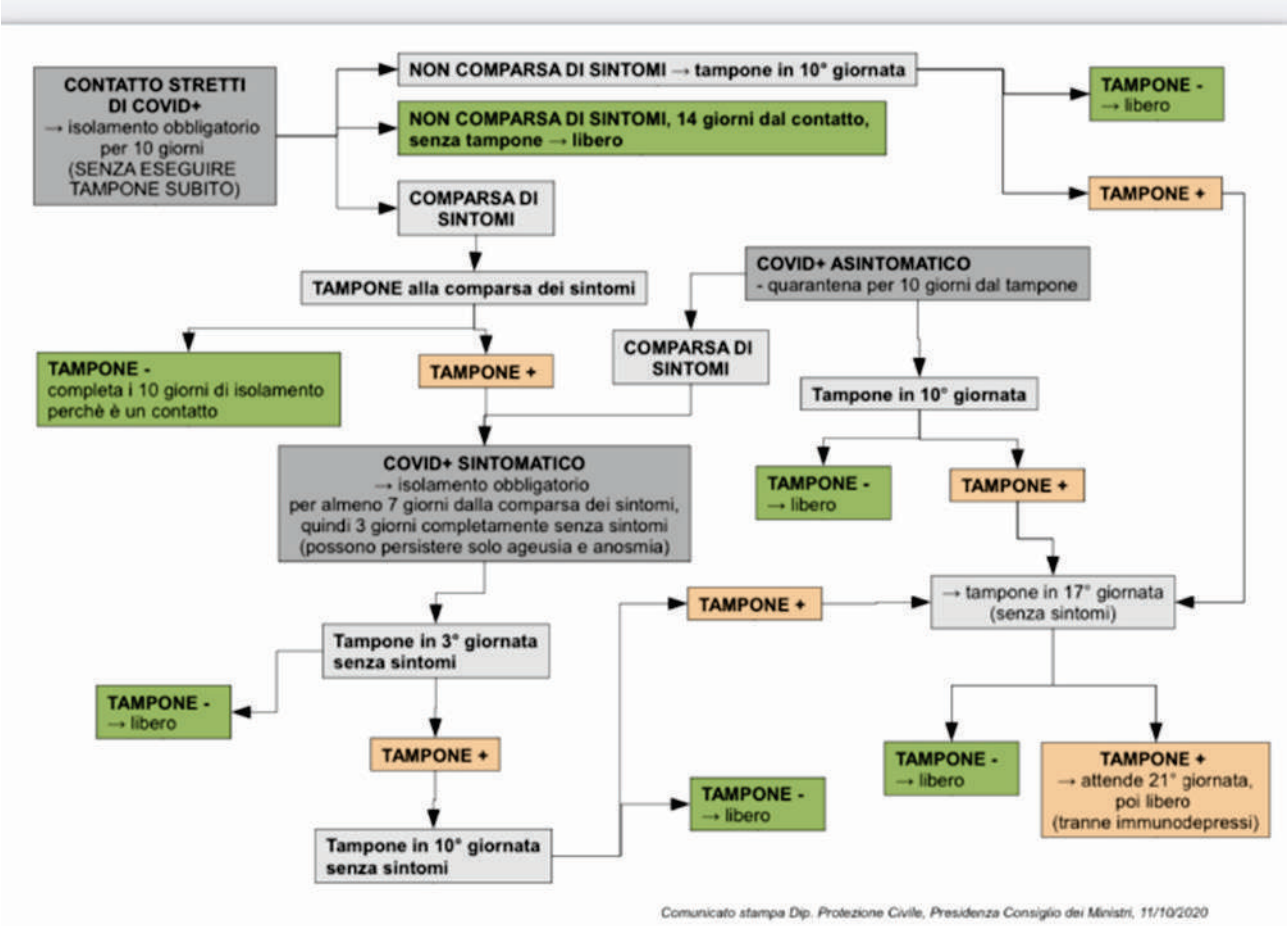
- un periodo di quarantena di 14 giorni dall'ultima esposizione al caso;

oppure

- un periodo di quarantena di 10 giorni dall'ultima esposizione con un test antigenico o molecolare negativo effettuato il decimo giorno.

Ulteriori raccomandazioni:

- eseguire il test molecolare a fine quarantena a tutte le persone che vivono o entrano in contatto regolarmente con soggetti fragili e/o a rischio di complicanze;
- prevedere accessi al test differenziati per i bambini;
- non prevedere quarantena né l'esecuzione di test diagnostici nei contatti stretti di contatti stretti di caso (ovvero non vi sia stato nessun contatto diretto con il caso confermato), a meno che il contatto stretto del caso non risulti successivamente positivo ad eventuali test diagnostici o nel caso in cui, in base al giudizio delle autorità sanitarie, si renda opportuno uno screening di comunità



Bibliografia:

1. Ministero della Salute: http://www.salute.gov.it/portale Australian Government – Department of Health: https://www.health.gov.au/resources/collections/novel-coronavirus-2019
2. WHO Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation Scientific Brief 17 June 2020
3. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. Infection Dis Health. 2020 doi: 10.1016/j.idh.2020.05.002.
4. Weiss A, Jellingsoe M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systemic review. (Preprint) Medrxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.05.21.20108605.
5. Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. Eur Urol. 2020; 77(6):748-54.
6. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa351.
7. Circolare del Ministro della Salute sulle indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena - COVID-19 PROT.0032850-12/10/2020-DGPRE-DGPRE

6. Utilizzo dei Dispositivi di Protezione Individuale

La modalità di trasmissione del virus è prevalentemente mediante emissione dall'apparato respiratorio di droplets di medio-grandi dimensioni, tuttavia è possibile altresì la trasmissione aerea (airborne), da contatto ed oro-fecale [1]. I droplets sono goccioline respiratorie >5um che si generano quando una persona infetta tossisce o starnutisce. Qualsiasi persona che sia a stretto contatto con qualcuno che ha sintomi respiratori (ad esempio, starnuti, tosse) è a rischio di esposizione a goccioline respiratorie potenzialmente infettive [2]. Le goccioline possono anche depositarsi su superfici in cui il virus potrebbe rimanere vitale e fungere da fonte di trasmissione (nota come trasmissione da contatto).

Il virus COVID-19 è un virus dotato di envelope, con una membrana esterna fragile. In generale, i virus con envelope sono meno stabili nell'ambiente e sono più sensibili agli ossidanti, come il cloro. Inoltre, calore, pH alto o basso, luce solare e disinfettanti comuni ne facilitano l'eliminazione.

Non è certo per quanto tempo il virus che causa COVID-19 sopravvive sulle superfici, ma sembra probabile che si comportino come altri coronavirus. Una recente revisione della sopravvivenza dei coronavirus umani sulle superfici ha evidenziato una grande variabilità, da 2 ore a 9 giorni. Il tempo di sopravvivenza dipende da vari fattori, tra cui il tipo di superficie, la temperatura, l'umidità relativa. La stessa revisione ha anche scoperto che l'inattivazione efficace potrebbe essere raggiunta entro 1 minuto utilizzando disinfettanti comuni, come etanolo al 70% o ipoclorito di sodio [3,4].

Secondo la EDCD (European Center for Desease Prevention and Control) la composizione minima essenziale del kit di dispositivi di sicurezza individuali (DPI) per gli operatori sanitari coinvolti nella gestione di un caso sospetto o confermato di COVID 19 è rappresentata da:

1) Protezione respiratoria con mascherine FFP2 (note anche con sigla N95) oppure FFP3 (nota anche con sigla N98), versioni con o senza valvola
2) Protezione oculare con uso di occhiali "googles" o schermo facciale;
3) Protezione corporea con camice a maniche lunghe water-resistant; qualora non disponibile, si possono utilizzare grembiuli di plastica applicabili sopra tute/camici non water-resistant;
4) Protezione delle mani con doppi guanti;
5) Cuffia e calzari monouso

Le procedure di vestizione ma soprattutto di svestizione devono essere eseguite secondo le specifiche sequenze consigliate dai protocolli per evitare di auto contaminarsi, specie nella fase di svestizione, essendo tutti i DPI post-esposizione contaminati. Per la consultazione di tali procedure vestizione/svestizione far riferimento al seguente link: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings-updated.pdf (1,5)

Le direttive fornite invece dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) divergono da quanto sopra descritto, poiché le specifiche tipologie di DPI raccomandati per l'uso nell'ambito della malattia da COVID 19 variano in base al setting, al personale e al grado di assistenza clinica ed alle procedure rivolti al paziente [6,7].

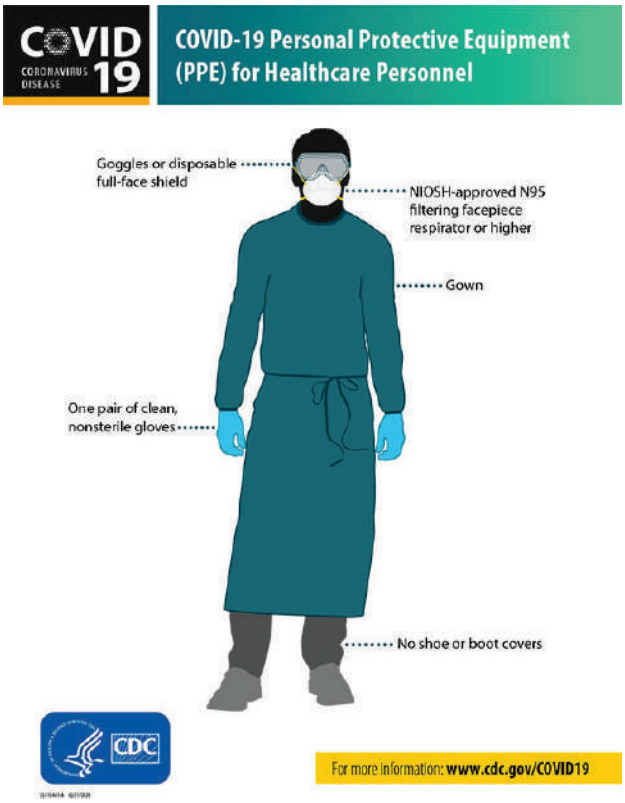
In particolar modo, nelle strutture di degenza ospedaliera tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza clinica diretta a pazienti affetti da COVID-19 dovrebbero indossare il kit DPI composto come segue:

- mascherina chirurgica doppio velo
- camice protettivo monouso non sterile water-resistant
- protezione oculare con occhiali "googles" o schermo facciale
- guanti in nitrile/powder-free non sterili.

Qualora il paziente affetto da COVID 19 venisse sottoposto a procedure in grado di generare aerosol, WHO consiglia di modificare il Kit DPI sopra citato come segue:

- mascherina FFP2/FFP3
- camice protettivo monouso non sterile water-resistant e grembiule;
- protezione oculare con occhiali "googles" o schermo facciale;
- guanti in nitrile/powder-free non sterili.

Si ricorda che i dispositivi riutilizzabili, qualora previsto, sono gli occhiali "googles" e gli schermi facciali i quali, una volta sigillati durante la fase di svestizione in sacchetti in plastica con rischio biologico, possono esser lavati e disinfettati secondo specifiche procedure. La modalità distributiva dei DPI e dispositivi medici monouso legati all'emergenza è competenza della Direzione Regionale.



Per visionare l'elenco dei DPI raccomandati per la prevenzione del contagio da SARS-CoV-2 con una declinazione puntuale dei medesimi in relazione al contesto di lavoro, alla mansione e al tipo di attività lavorativa in concreto svolta consultare il web-link sotto riportato [8]:

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-2-2020.pdf

Bibliografia:

1. Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19 February 2020
2. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public, accessed 3 March 2020).
3. Gundy P, Gerba CP, Pepper IL. Survival of coronaviruses in water and wastewater. Food Environ Virol. 2009;1:10-14. Doi:10.1007/s12560-008-9001-6.
4. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 2020;104(3):246–51. Doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022.
5. Personal protective equipment (PPE) needs in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed novel coronavirus (2019-nCoV)- febraury 2020
6. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID 19) interim guidance 27 february 2020, table 1
7. WHO's novel 26andomized26 (COVID-19) disease commodiry packages (http:// ww.who.int/emergencies/what-we-do-/prevention-readiness/disease –26andomize-packages/dcp-ncv.pdf?ua=1).
8. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-COV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da covid-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 14 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n.2/ 2020), https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-2-2020.pdf

7. Quadri clinici del COVID-19

I più recenti dati, derivanti da pazienti cinesi ospedalizzati per polmonite, indicano un **peridio di incubazione** medio di 4 giorni (range interquartile 2-7 giorni) [1]. Alcuni studi hanno stimato tuttavia un periodo più ampio, sulla base di dati provenienti da altri coronavirus (SARS-CoV e MERS-CoV), che suggeriscono un tempo di incubazione plausibile fra i 2 e i 14 giorni. Un recente studio pubblicato su Annals of Internal Medicine suggerisce che nel 97,5% dei casi i sintomi compaiano entro 11,5 giorni [2].

La **presentazione clinica** risulta essere quanto mai eterogenea; circa l'80% dei pazienti mostra un quadro clinico lieve, il 15% sviluppa una forma grave (dispnea, tachipnea, P/F < 300, infiltrati polmonari bilaterali > 50%), mentre il restante 5% si presenta critico (insufficienza respiratoria grave, shock, MOF) [3]. Alcuni dati sembrano indicare un potenziale deterioramento clinico durante la seconda settimana di malattia [4]; in uno studio, fra i pazienti con polmonite COVID-19 positiva, circa la metà sviluppava dispnea con una mediana di 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (range 5-13giorni) [4]. In un altro report, il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi all'ospedalizzazione per polmonite era di 9 giorni [5].

Il sintomo in assoluto più frequente è rappresentato dalla febbre, che può essere assente nella metà circa dei pazienti al momento della prima osservazione, ma che si sviluppa in quasi il 90% dei casi durante l'ospedalizzazione. Il decorso febbrile nei pazienti con COVID-19 non è ancora ben compreso, ma sembra che possa essere continua o intermittente. Anche la tosse è spesso presente (67%), più frequentemente secca ma che può diventare produttiva in un terzo circa dei pazienti. Può essere inoltre presente una sintomatologia aspecifica come astenia, artralgie, mialgie e, meno frequentemente cefalea, mal di gola ed emottisi [1,3]. Molto più raro è invece il coinvolgimento delle mucose nasali e congiuntivali (5% e 1% rispettivamente), come risultano infrequenti anche sintomi del tratto gastro-enterico (nausea e vomito 5%, diarrea 4%) [1].

Il più frequente quadro clinico grave risulta essere la polmonite virale, caratterizzata da febbre, tosse, dispnea e quadro radiologico con infiltrati bilaterali. Una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) si manifesta nel 17-29% dei pazienti ospedalizzati, con un tempo di insorgenza dalla presentazione dei sintomi di circa 8 giorni [4]. Il 10% circa sviluppa un'infezione secondaria [6].

Circa il 20-30% dei pazienti ospedalizzati per polmonite richiedono un trattamento intensivo con supporto respiratorio [3]. Tali pazienti, rispetto a quelli che non necessitano di terapia intensiva, risultano essere più anziani (età media 66 anni contro 51 anni), ed hanno più probabilità di avere comorbilità sottostanti (72 % contro 37% rispettivamente) [5].

Sono stati descritti anche casi di infezioni asintomatiche, anche se la loro frequenza non è nota [6]. Dai dati ottenuti dall'epidemia di COVID-19 avvenuta su di una nave da crociera, dove pressoché tutti i membri dell'equipaggio ed i passeggeri sono stati testati per SARS-CoV-2, circa il 17% della popolazione a bordo è risultata positiva; dei 619 individui risultati positivi, circa la metà era asintomatica al momento della diagnosi.

Nella **popolazione pediatrica,** le informazioni circa la presentazione clinica, il decorso e i fattori di rischio per lo sviluppo di forme gravi sono al momento limitate. Nella popolazione cinese, solo il 2,1% dei pazienti con COVID-19 aveva meno di 20

anni, e non è stato riportato alcun decesso al di sotto dei 10 anni di età. Dai dati attualmente disponibili, la sintomatologia nei bambini sembra essere più lieve rispetto a quella sviluppata dagli adulti, la maggior parte dei quali si presentava con febbre, tosse, congestione nasale e rinorrea [7,8]; soltanto un caso è esordito con sintomi gastro-enterici ed ha poi sviluppato una forma respiratoria grave [9].

Agli **esami di laboratorio** il reperto più frequente è la linfocitopenia (83%), mentre leucopenia e trombocitopenia si rilevano in un terzo circa dei casi. La maggior parte dei pazienti presenta inoltre elevati livelli di PCR. Meno frequenti ma comunque rilevabili sono l'incremento delle transaminasi, dell'LDH e del D-dimero, mentre più rari risultano essere l'incremento di CPK, creatinina e procalcitonina. Tutte queste alterazioni inoltre sono generalmente di entità lieve-moderata, ma l'entità delle alterazioni è tanto maggiore quanto più grave è il decorso [1].

Le caratteristiche imaging alla tomografia computerizzata del torace sono oggetto della successiva trattazione.

In una popolazione di oltre 440000 pazienti cinesi, circa il 19% ha sviluppato una forma grave o critica. I pazienti più anziani e con comorbilità sottostanti presentano un maggior rischio di sviluppare una forma grave di malattia. Anche il tasso di letalità, nei pazienti over 60 anni risulta crescente con l'aumentare dell'età (60-69 anni: 3.6%; 70-79 anni: 8%; ≥80 anni: 14.8%). I pazienti senza comorbidità presentavano un tasso di letalità dello 0,9%, che cresceva al 10.5% nei pazienti con patologie cardiovascolari, 7% nei diabetici e 6% nei pazienti affetto di ipertensione, cancro e pneumopatia cronica. Fra i pazienti che sviluppavano insufficienza respiratoria, shock settico o MOF il tasso di letalità era il 49% [10].

Gestione dei fenotipi di malattia da COVID-19 in accordo con la gravità di presentazione

1. **Febbre senza insufficienza respiratoria (EGA e walking test normali) ed Rx Torace normale:**

Dimissibile con indicazione ad isolamento fiduciario (auto quarantena) in attesa dell'esito del tampone.

2. **Febbre con Rx torace ed EGA indicativi di addensamento polmonare e/o insufficienza respiratoria modesta:**

(PaO2 >60 mmHg con FiO2 21%):

O2 terapia e ricovero

3. **Febbre con insufficienza respiratoria moderata-grave documentata da EGA con FiO2 21% ed Rx torace con addensamenti polmonari multipli (PaO2 <60 mmHg con FiO2 21%):**

CPAP e ricovero (meglio in ambiente sub-intensivo, per eventuale IOT precoce)

4. **Insufficienza respiratoria con sospetta ARDS iniziale (pre-ARDS) o polmonite complicata:**

Ventilazione invasiva CPAP/NIV/IOT e ricovero in Terapia Intensiva

5. **ARDS conclamata all'esordio:**

IOT precoce e ventilazione invasiva e ricovero in Terapia Intensiva

Bibliografia

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
2. Stephen A. Lauer wt al, The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application, Annals of Internal Medicine,10 March 2020.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395**(10223): 497-506.
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; **395**(10223): 507-13.
7. Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis* 2020.
8. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA* 2020.
9. Chen F, Liu ZS, Zhang FR, et al. [First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020; **58**(0): E005.
10. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; **41**(2): 145-51.

8. Quadri radiologici di COVID-19

A dicembre 2019, un nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) veniva identificato quale responsabile dell'infezione polmonare denominata COVID-19. Il 21 Febbraio 2020, veniva accertato il primo caso di contagio di SARS-CoV-2 in Italia. La conferma diagnostica del contagio richiede la ricerca di acido nucleico virale di su saliva, escreato, secreti delle vie aeree o sangue. La specificità dei test di laboratorio appare molto alta ma la sensibilità non è altrettanto elevata [1]. Le esperienze maturate durante l'epidemia in Cina hanno rilevato che le manifestazioni polmonari possono anticipare la positivizzazione del tampone, e talora essere presenti anche nei soggetti senza evidente clinica, per cui il loro riscontro TC può avere un ruolo nella diagnosi precoce.

La TC ad alta risoluzione (High Resolution CT, HRCT) ha un ruolo centrale sia in diagnosi primaria che nella valutazione della severità della malattia. Uno studio su 63 pazienti di Wuhan [2] ha mostrato che al pari di altre polmoniti virali, l'impegno della malattia è prevalentemente bilaterale e il coinvolgimento plurilobare è più frequente dell'interessamento del singolo lobo (44,4% vs 30,2%); le alterazioni a vetro smerigliato (ground glass opacity, GGO), sono molto più frequenti delle consolidazioni parenchimali (85% vs 19%).

Uno studio su 149 pazienti della città di Whenzou [3] ha descritto una netta predominanza delle aree di interessamento interstiziale nei segmenti posteriori (S6 e S10).

Nella fase precoce della malattia, si apprezzano lesioni singole di tipo ground glass che con il progredire della patologia aumentano sia in numero che in estensione.

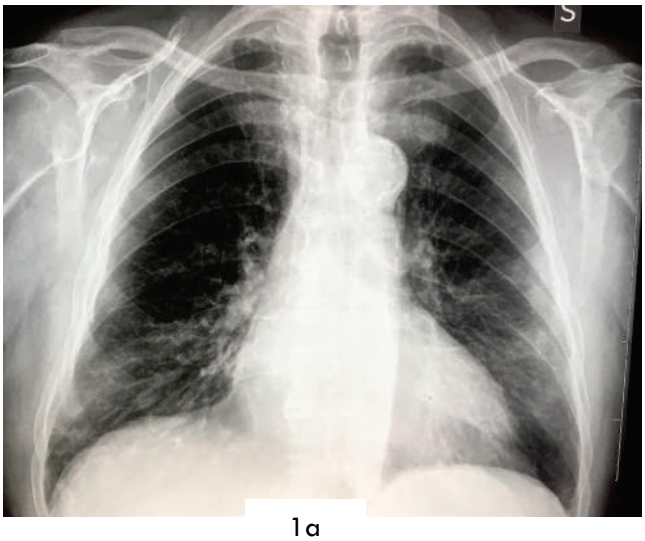
Nelle fasi più avanzate della patologia, si assiste ad un incremento delle aree consolidative. Uno studio su 81 pazienti di Wuhan ha provato a suddividere i pazienti in gruppi in base alla distanza temporale tra comparsa dei sintomi ed esecuzione della TC torace [4]. In fase subclinica, con paziente asintomatico, prevalevano lesioni ground glass unilaterali, focali o multifocali; nei soggetti sintomatici sottoposti a TC torace alla prima settimana le lesioni apparivano più estese, con prevalenza di GGO e comparsa di componenti consolidative.

Poco frequenti le **linfoadenopatie** (14,4%). I soggetti sottoposti a TC tra la prima e la seconda settimana dai sintomi mostravano un incremento netto delle alterazioni consolidative, e iniziale ispessimento pleurico.

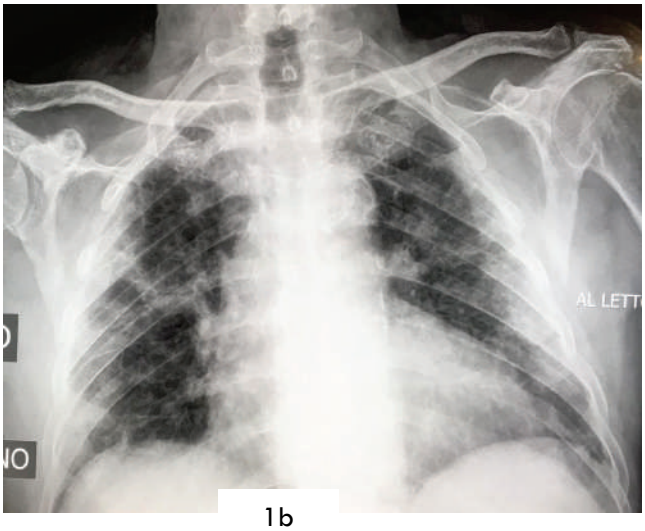
L'esperienza dei centri italiani che per primi hanno affrontato il propagarsi dell'epidemia conferma le osservazioni descritte negli studi precedenti.

In Sintesi: La "polmonite" da SARS-CoV-2 è più frequente multilobare, bilaterale, e con coinvolgimento sia delle regioni periferiche che centrali del parenchima polmonare. Le iniziali alterazioni TC del polmone sono rappresentate da aree, più o meno estese, di ground glass, come per prevalente coinvolgimento dell'interstizio polmonare. Con il progredire della patologia, le consolidazioni polmonari diventano sempre più frequenti ed estese, presupponendo un progressivo coinvolgimento degli spazi alveolari. Pertanto, il reperto TC torace più comune nelle fasi iniziali della malattia, è quello di aree ground glass, come unico pattern o in combinazione con aree consolidative.

Appare utile sottolineare, che la radiografia del torace nelle fasi iniziali di malattia potrebbe sottostimare il coinvolgimento polmonare, data la sua scarsa sensibilità nell'identificazione di alterazioni ground glass. Inoltre, dalla nostra esperienza su circa 65 HRTC di pazienti con COVID 19 in fase iniziale, possiamo aggiungere che, non sono mai state riscontrate alterazioni come noduli centrolobulari, ad albero in fiore, né alterazioni delle vie aeree, cioè alterazioni tipiche del coinvolgimento infiammatorio delle piccole vie aeree. Infrequente il riscontro di **versamento pleurico**, e quando presente, comunemente bilaterale e di lieve entità.

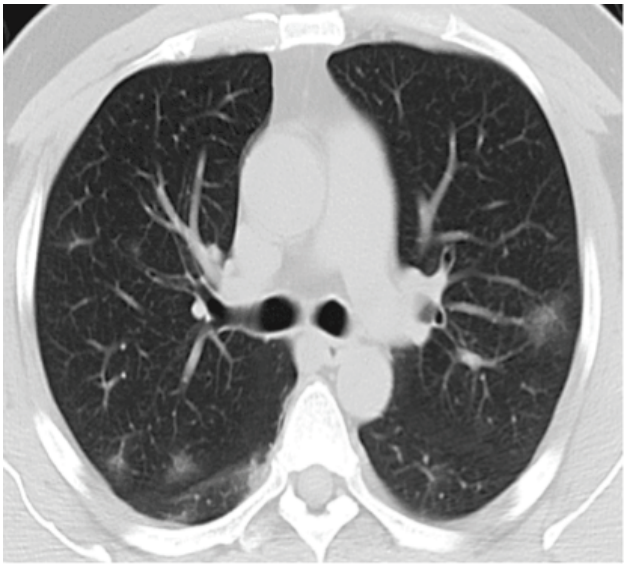


1a



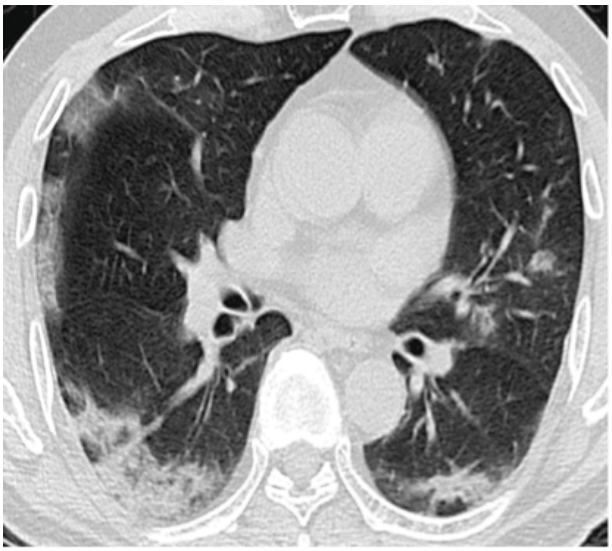
1b

Fig.re 1°, 1b. La radiografia 1° mostra minime alterazioni periferiche, in sede basale bilaterale, riconducibili a focali aree di tenue ipodiafania. La radiografia 1b, a pochi giorni di distanza dalla 1°, mostra la comparsa di multiple e bilaterali opacità parenchimali, oltre che a diffuse e bilaterali alterazioni di tipo reticolare.



2a

2b



2c

Fig.re 2°, 2b e 2c. Le immagini 2° e 2b documentano focali aree ground glass in entrambi i lobi superiori, a disposizione periferica. L'immagine 2c mostra grossolana consolidazione parenchimale nel LID e più piccola consolidazione parenchimale nel LIS.

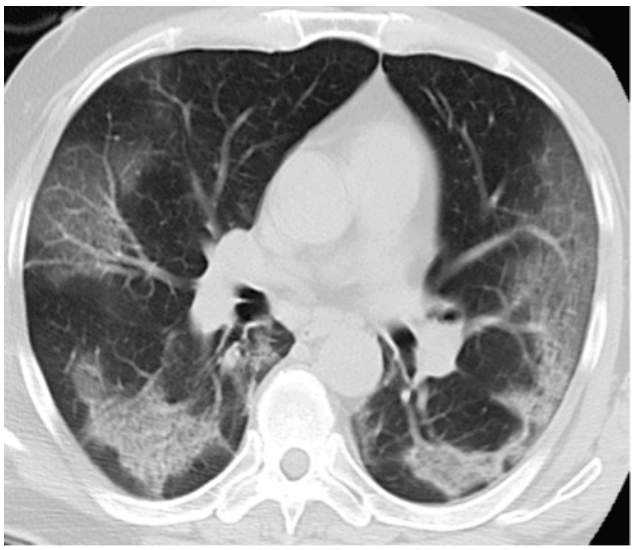
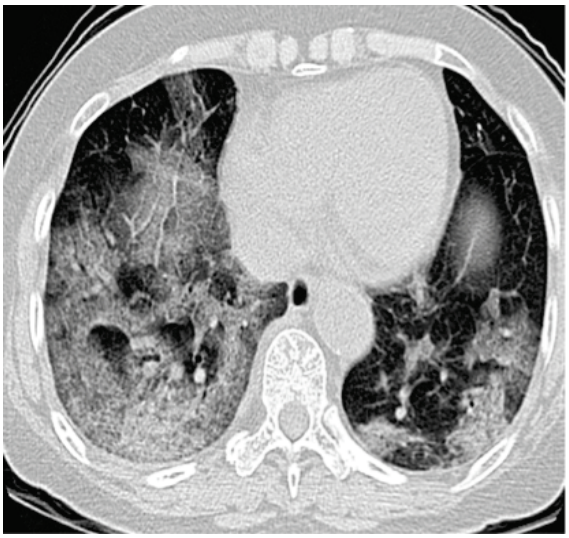
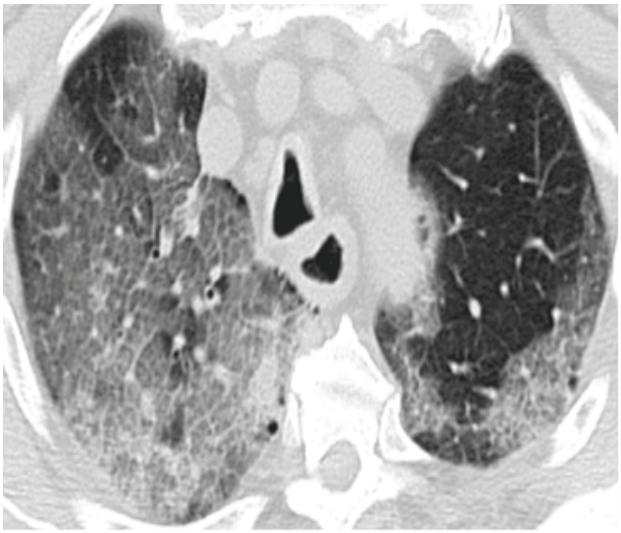


Fig. 3 L'immagine documenta diffuse e bilaterali aree ground glass.



4a



4b

Fig.re 4°, 4b. L'immagine 4° documenta aree ground glass bilaterali, con tendenza alla consolidazione nelle regioni declivi; dati più marcati a dx. L'immagine 4b documenta aree ground glass bilaterali, più marcate a dx.

Bibliografia:

1. 1W, Zhao X, Ma X et al (2020) A novel coronavirus genome iden- tified in a cluster of pneumonia cases- Wuhan, China 2019–2020. China CDC Weekly 2:61–62.
2. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China Yueying Pan & Hanxiong Guan & Shuchang Zhou & Yujin Wang & Qian Li & Tingting Zhu & Qiongjie Hu & Liming Xia.
3. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19):A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China , Wenjie Yang, Qiqi Cao, Le Qin, Xiaoyang Wang, Zenghui Cheng, Ashan Pan, Jianyi Dai, Qingfeng Sun, Fengquan Zhao, Jieming Q, Fuhua Yan.
4. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Shi H1, Han X1, Jiang N1, Cao Y1, Alwalid O1, Gu J1, Fan Y2, Zheng C3.

9. Broncoscopia

La broncoscopia e il lavaggio broncoalveolare attualmente rappresentano lo strumento più sensibile nella ricerca del SARS-CoV-2 nell'uomo. Un lavoro di Wang et coll. Mette a confronto varie metodiche di campionamento e riporta una sensibilità del lavaggio broncoalveolare (BAL) del 93%, contro una sensibilità del tampone nasale del 63% (1). Nonostante ancora non vi siano numerosi altri riscontri in letteratura sulla sensibilità del lavaggio broncoalveolare, è evidente la superiorità di tale procedura rispetto al più comune e meno invasivo tampone rino-faringeo. Purtroppo, tale approccio non è applicabile su larga scala perché procedura invasiva e soprattutto per l'esposizione degli operatori a causa della elevata aerosolizzazione che si crea durante la manovra. Le società di pneumologia interventistica di diversi paesi concordano sul circoscrivere a casi selezionati l'utilizzo della broncoscopia nella gestione dei pazienti COVID-19. L'Associazione Americana di Broncologia e Pneumologia Interventistica (AABIP) (2), ad esempio, raccomanda l'utilizzo del BAL solo in pazienti intubati o in casi molto selezionati. Nei diversi statement delle società scientifiche, (3) la positi-vità per COVID-19 o il suo sospetto è considerata una controindicazione relativa all'esecuzione della bron-coscopia e viene ammesso un suo utilizzo in casi in cui le metodiche meno invasive non hanno permesso una diagnosi o nei casi in cui un approfondimento diagnostico porterebbe ad una modifica dell'approccio terapeutico e gestionale. Rimane l'indicazione all'utilizzo della broncoscopia in casi di reale necessità come l'atelettasia da tappi di muco, l'assistenza in procedure tracheostomiche, l'emottisi, la rimozione di corpo estraneo, il posizionamento di stent delle vie aeree in stenosi o il sospetto di sovrainfezione.

Nella effettuazione dell'esame broncoscopico vanno rispettate alcune precauzioni:

- Coinvolgere il minor numero possibile di personale sanitario durante l'effettuazione della procedura.
- Effettuare l'esame in ambiente adeguato con stanza a pressione negativa.
- Fare indossare mascherina chirurgica al paziente e se possibile creare una aspirazione aggiuntiva a li-vello della bocca, preferendo approccio transnasale.
- Utilizzare sedazione per ridurre la tosse
- Utilizzare DPI adeguati con mascherine FFP3 o dispositivi tipo air-purifyng respirator (PAPR), visiera, co-pricapo, camice impermeabile, doppi guanti
- Prevedere una zona di svestizione e seguire le corrette procedure di vestizione/svestizione e smaltimen-to.
- Utilizzare preferibilmente broncoscopi monouso e proteggere gli schermi di questi ultimi con pellicole rimovibili
- Utilizzare disinfezione di alto grado dei broncoscopi riutilizzabili garantendo la protezione dell'operatore addetto alla pulizia dello strumento

In caso di paziente con diagnosi nota di COVID-19 in attesa di esame in elezione va rinviato l'esame.

Bibliografia:

1. Wenling Wang, PhD; Yanli Xu, MD; Ruqin Gao, MD; Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens; JAMA March 2020
2. 2020 AABIP Statement on COVID-19 Infections; March 19th Updates
3. Lentz RJ, Colt H. Respirology. 2020 Apr 11. Doi: 10.1111/resp.13824

10. L'ecografia toracica nella valutazione dei pazienti COVID-19

L'ecografia sfruttando le proprietà fisiche e l'interazione biologica degli ultrasuoni con un mezzo è in grado di riprodurne l'immagine. Gli ultrasuoni sono una forma di energia che si trasmette in un mezzo fisico mediante onde di compressione e rarefazione.

Gli ultrasuoni variano in base alle loro caratteristiche fisiche espresse in termini di frequenza (numero di oscillazioni compiute in un minuto misurate in Hertz), lunghezza (spazio percorso da un'oscillazione nell'intervallo di tempo) ampiezza e intensità.

I trasduttori contengono cristalli piezoelettrici che quando vengono sollecitati dalla corrente elettrica si espandono e contraggono generando ultrasuoni, viceversa quando investite da echi di ritorno (vibrazioni meccaniche) generano segnali elettrici.

Le caratteristiche fisiche del tessuto (comprimibilità e densità) che viene attraversato determinano la velocità di propagazione degli ultrasuoni e l'impedenza acustica.

Tessuti più rarefatti come l'aria e il polmone hanno una bassa impedenza e densità e una bassa velocità di conduzione degli ultrasuoni, all'estremo opposto troviamo il tessuto osseo.

Il tessuto muscolare, adiposo e il sangue hanno impedenza, velocità e densità simili e le macchine ecografiche sono tarate su questi parametri.

Queste caratteristiche fan si che due tessuti tra loro omogenei abbiano poche differenze ecografiche con un confine strutturale poco visibile, al contrario tessuti con caratteristiche disomogenee mostrano un confine ben visibile e tanto maggiore sarà la differenza tra i due tessuti tanto più netto sarà il confine. Le zone in cui osserviamo bianco li vi è un forte salto di densità tra due tessuti (molta riflessione).

L'esame ecografico deve eseguito esplorando tutta la superficie toracica con paziente seduto, se supino posizionando il paziente in decubito laterale per poter esaminare le zone posteriori e declivi (soprattutto nei pazienti COVID-19).

Le scansioni ecografiche possono essere eseguite sia longitudinalmente (cranio caudali) che trasversalmente (tra gli spazi intercostali) cercando di valutare la maggior parte della superficie polmonare.

Gli ultrasuoni ricostruiscono immagini fedeli delle strutture della parete toracica, tuttavia questo cambia dalla superficie polmonare e tutto quello che c'è sotto l'interfaccia tra muscoli e il polmone è un quadro di artefatti ovvero immagini fittizie create dall'ecografo in risposta agli echi continuamente riflessi dal parenchima polmonare. Questo limite deriva degli ecografi che sono in grado di interpretare ultrasuoni che viaggiano a 1540mm/s, mentre nel polmone la velocità e 900 m/s.

La linea pleurica è espressa come una linea singola, iperecogena che scorre sincrona con gli atti del respiro (sliding). In condizioni normali la pleura fa da specchio e impedisce di studiare l'anatomia del polmone.

Oltre alla linea pleurica vengono visualizzati artefatti definiti linee A e B.

Le linee A sono riverberi orizzontali della linea pleurica che si ripetono sotto la linea pleurica caratterizzata dalla stessa spaziatura tra la sonda e la linea pleurica. Queste linee sono osservate in soggetti sani e possono essere cancellate (da linee B) o potenziate (in presenza di pneumotorace). Le linee B (Ring Down) sono artefatti di riverbero verticale che derivano dalla linea pleurica e si estendono sul fondo dello schermo senza sbiadirsi, muovendosi in modo sincrono con lo scorrimento polmonare. Le linee B indicano il riempimento dei setti intralobulari o interlobulari e sono spesso osservate nell'edema polmonare e nelle malattie polmonari interstiziali.

Gli ultrasuoni sono in grado di studiare tutte le condizioni patologiche del parenchima polmonare che danno espressione superficiale come le polmoniti, le atalettasie, le patologie interstiziali tra cui le polmoniti interstiziali e l'ARDS.

Ecograficamente le polmoniti sono l'espressione del consolidamento parenchimale che si epatizza non essendo areato. Nel suo contesto si possono vedere tracce d'aria nei bronchi che possono essere statiche o dinamiche se la ventilazione è preservata.

Le sindromi intersitiziali sono condizioni patologiche in cui è possibile visualizzare artefatti verticali (linee B) in numero variabile. Queste sono dovute ad irregolarità della superficie polmonare di natura flogistica, sono fisse alla superficie e si muovono con essa.

La sindrome interstiziale si colloca come quadro intermedio di disventilazione del parenchima polmonare, e possono evolvere confluendo tra loro verso un "white lung", condizione pre-consolidativa.

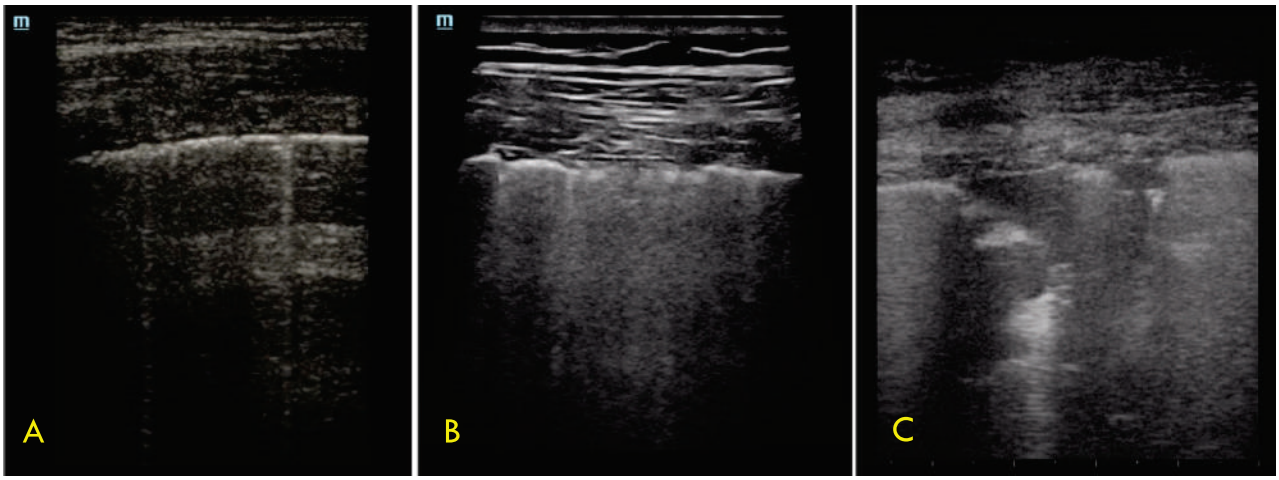
Queste caratteristiche ecografiche sono "aspecifiche" e comuni a diverse condizioni patologiche.

Nei pazienti affetti da Coronavirus alla TC torace è possibile distinguere aree di "ground glass" superficiali confluenti o estese, queste possono evolvere a polmonite interstiziale che tendono a consolidarsi fino a quadri estesi di ARDS.

I quadri tipici dell'infezione da COVID-19 possono essere distinti in tre fasi (fig.1):

1. fase precoce in cui è possibile vedere nel contesto di un polmone normale aree focali d'incremento delle linee B fisse.
2. Aumento delle aree focali, comparsa di consolidamenti triangolari subpleurici o aree focali di "white lung".
3. Fase avanzata in cui sono evidenti consolidamenti, specialmente nelle regioni posterobasali, e diffusi cambiamenti artefattuali. Questa fase è simile all'ARDS.

Fig. 1 evoluzione ecografica della polmonite interstiziale da COVID-19



Tutorial Ecografia toracica per COVID19: https://www.facebook.com/groups/1118364641543554/ Poster Pleural-Hub https://www.facebook.com/download/preview/517590249194699/

Un recente lavoro eseguito dai colleghi cinesi ha comparato i reperti TC con quelli ecografici (tabella 1), ritenendo che l'ecografia polmonare abbia una grande utilità per la gestione di COVID-19 con coinvolgimento respiratorio a causa della sua sicurezza, ripetibilità, assenza di radiazioni, basso costo e uso del punto di cura; la TC toracica dovrebbe essere riservata ai casi in cui l'ecografia polmonare non è sufficiente per rispondere alla domanda clinica.

L'esame ecografico può essere utile per una rapida valutazione della gravità della polmonite alla presentazione, per tenere traccia dell'evoluzione della malattia, monitorare le manovre di reclutamento polmonare, guidare la risposta alla posizione prona e per prendere decisioni relative allo svezzamento del paziente da supporto ventilatorio.

Lung CT	Lung ultrasound
Thickened pleura	Thickened pleural line
Ground glass shadow and effusion	B lines (multifocal, discrete, or confluent)
Pulmonary infiltrating shadow	Confluent B lines
Subpleural consolidation	Small (centomeric) consolidations)
Translobar consolidation	Both non-translobar and translobar consolidation
Pleural effusion is rare.	Pleural effusion is rare
More than two lobes affected	Multilobar distribution of abnormalities
Negative or atypical in lung CT images in the super-early stage, then diffuse scattered or ground glass shadow with the progress of the disease, further lung consolidation	Focal B lines is the main feature in the early stage and in mild infection; alveolar interstitial syndrome is the main feature in the progressive stage and in critically ill patients; A lines can be found in the convalescence; pleural line thickening with uneven B lines can be seen in patients with pulmonary fibrosis

Tab.1 Comparazione dei reperti TC ed ecografici nella polmonite interstiziale da COVID-19.

Per una corretta interpretazione dei segni ecografici è preferibile usare sia la sonda convex che lineare, protette con coprisonda.

Come setting si dovrebbe utilizzare il preset addominale eliminando sia il compound, le amoniche e gli abbellimenti, esaltando gli artefatti.

Gli ecografi carrellati o touchscreen hanno una maggior facilità di pulizia e sterilizzazione. Perché più facilmente trattabili con disi

In accordo con quanto suggerito dalla WHO, sono procedure efficaci e sufficienti una "pulizia accurata delle superfici ambientali con acqua e detergente seguita dall'applicazione di disinfettanti comunemente usati a livello ospedaliero".

La pulizia ordinaria dell'ecocardiografo può essere effettuata con tamponi imbevuti di soluzioni alcoliche al 70%, comunemente in uso in ambiente ospedaliero (es. Neoxidina).

Le sonde NON devono essere immerse in ipoclorito di sodio, prodotti utilizzabili sono le soluzioni disinfettanti esenti da gluteraldeide e formolo (es. Deconex 53 PLUS, Gigasept Med, Anioxide 1000, Nu-Cidex, Acido peracetico) o a base di ammonio quaternario (es. Cleanisept Wipes). Tuttavia, poiché non tutte le soluzioni detergenti sono compatibili con i trasduttori disponibili, si consiglia di fare riferimento ai manuali di manutenzione e detersione delle singole apparecchiature.

Per le apparecchiature a contatto con pazienti COVID-19 positivi o sospetti è necessario che tutte le operazioni di pulizia siano condotte da personale che indossa DPI (filtrante respiratorio FFP2 o FFP3, protezione facciale, guanti monouso, camice monouso impermeabile a maniche lunghe,) e che si attenga alle misure indicate per la rimozione in sicurezza dei DPI (svestizione)

Bibliografia

1. Si ringraziano le fagine facebook **Pleural-HUB** e **AdET (Accademia di Ecografia Toracica)** per il prezioso materiale.
2. Qian-Yi Peng1 , Xiao-Ting Wang2*, Li-Na Zhang1* and Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). **Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic.** Intensive Care Med https://doi.org/10.1007/s00134-020-05996-6.
3. Francesco Antonini-Canterin, Mauro Pepi, Ines Monte e altri. **Documento redatto a cura del Consiglio Direttivo SIECVI 2019-2021** Documento redatto a cura del Consiglio Direttivo SIECVI 2019- 2021. Approvato 14 Marzo.
4. **Interim Guidance WHO** 27 February 2020 WHO/2019-nCov/IPCPPE_use/2020.1
5. G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann. **Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents.** Journal of Hospital Infection 104(2020) 246e251

11. Gestione dei pazienti con COVID-19

I pazienti con sintomatologia lieve non richiedono inizialmente il ricovero in ospedale. Tuttavia, anche i quadri inizialmente lievi possono presentare un peggioramento clinico, nella seconda settimana di malattia, dovuto al coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore. I più importanti fattori di rischio per la progressione verso una forma grave sono l'età, la presenza di significative comorbidità, l'immunosoppressione e la gravidanza.

Pertanto, la decisione di monitorare un paziente in regime ospedaliero deve essere presa caso per caso e dipenderà non solo dalla presentazione clinica, ma anche dalla presenza di fattori di rischio per la progressione verso forme gravi, dalla capacità del paziente di auto monitorarsi ed isolarsi nel proprio domicilio.

Attualmente non esiste un trattamento specifico per il COVID-19. La gestione clinica include oltre all'applicazione di misure per prevenire la diffusione di tale virus, la terapia di supporto ed il trattamento delle complicanze.

11a Gestione dei pazienti con sintomatologia lieve

I pazienti con infezione da COVID-19, possono presentare diversi fenotipi clinici, che variano dall'infezione asintomatica, all'ARDS sino allo shock settico.

Si definisce paziente infetto da COVID-19 con sintomatologia lieve, il soggetto che presenta sintomi modesti di infezione, dopo un tempo variabile di incubazione virale (mediana: 4 giorni) [1].

Il centro per il controllo e la prevenzione delle malattie cinese (China CDC) ha recentemente pubblicato la più ampia casistica di COVID-19. Dall'analisi descrittiva dei 44672 casi accertati, l'81% presentava una malattia lieve-moderata. Il tasso di letalità complessivo è stato del 2.3% (1023 morti sul totale) [2]

Si definiscono due quadri clinici non complicati:

1. **Infezione virale del tratto respiratorio superiore non complicata. I pazienti possono presentare all'esordio sintomi non specifici come[2,3]:**

- temperatura corporea >37.5°C (88.7% dopo l'ospedalizzazione)
- tosse (67.8%)
- anoressia (40%)
- astenia (38.1%)
- espettorazione produttiva (33.7)
- faringodinia (19.9%)
- dispnea (18.7%)

- mialgie-altralgia(14.9%)
- cefalea (13.6%)
- brivido (11.5%)
- congestione nasale (4.8%)
- nausea e vomito (5%)
- diarrea (3.8%)
- emottisi (0.9%)
- congiuntivite (0.8%)

Note: è importante ricordare che gli anziani ed i soggetti con immunodeficienza, possono presentare sintomi atipici. Queste categorie di pazienti possono non avere alcun segno di disidratazione, sepsi o dispnea anche in presenza di sindromi cliniche moderate-gravi specialmente nelle fasi iniziali.

2. **Infezione delle basse vie respiratorie, non complicata: i pazienti possono presentare quadri di polmonite non grave, con SpO_2 in aria ambiente >90% e/o PaO_2/FiO_2>300 (pazienti gravide >92% e/o $PaO_2/FiO2$ >350)**

Note: è importante ricordare che il bambino con polmonite non grave presenta tosse o difficoltà respiratorie associate a tachipnea (atti respiratori/min): <2 mesi, ≥60; 2–11 mesi, ≥50; 1–5 anni, ≥40.

Bibliografia:

1. *Guan WJ, Ni* ZY, Hu *Y, et* al. *Clinical characteristics of coronavirus disease* 2019 in *China*. New England Journal of Medicine - March 04, 2020. Advertisement
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China – Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020).
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395:507.
4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3.
5. Jiang H, Deng H, Wang Y, Liu Z, Sun WM. The possibility of using Lopinave/Litonawe (LPV/r) as treatment for novel coronavirus 2019-nCov pneumonia: a quick systematic review based on earlier coronavirus clinical studies. Zhonghua Jizhen Yixue Zazhi. 2020;29(2):182–6 [Article in China].
6. SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali,SEZIONE REGIONE LOMBARDIA Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. Edizione marzo 2020.

11b Gestione dei pazienti con Polmonite da SARS-CoV2

I pazienti con COVID-19 possono presentare nella seconda settimana dall'inizio della sintomatologia clinica lo sviluppo di polmonite. Tale quadro può essere espressione del danno diretto del virus e/o del sistema immunitario in risposta a tale patogeno o dovuto ad una sovrainfezione batterica [1]. Nella seguente tabella vengono elencati i principali per distinguere tra polmonite virale o da sovrainfezione batterica.

	Polmonite Virale	**Polmonite batterica secondaria**
Insorgenza	Insorgenza precoce	Insorgenza tardiva
Aspetto Radiologico	Infiltrati interstiziali bilaterali	Infiltrato alveolare lobare
Conta Leucocitaria	Normale o Ridotta	Aumentata
Indici di flogosi	Modesto rialzo degli indici di flogosi	Significativo rialzo degli indici di flogosi

Nei successivi paragrafi vengono elencate le principali raccomandazioni per la gestione di tali pazienti, che prevedono oltre alla terapia di supporto, la terapia antivirale, antibiotica ed in casi selezionati con tocilizumab *(vedi capitolo su terapia farmacologica).*

Misure Generali:

- Monitoraggio continuo dei parametri vitali.
- Monitoraggio dell'emocromo, degli indici di flogosi e citonecrosi, degli indici di funzionalità renale ed epatica, della coagulazione.
- Correzione di eventuali alterazioni dell'equilibrio idrico, acido-base e degli elettroliti plasmatici
- Favorire un adeguato supporto nutrizionale per via orale od enterale. Evitare la nutrizione parenterale [2]
- Profilassi antitrombotica secondo Padua Prediction Score a meno che non controindicata. Nei pazienti con controindicazione alla profilassi antitrombotica farmacologica usare i mezzi di profilassi meccanica

- Evitare la somministrazione di soluzioni ipotoniche. Evitare anche la somministrazione eccessiva di soluzioni cristallodi isotoniche in assenza di segni di ipoperfusione per il rischio di sovraccarico e di peggioramento del quadro di insufficienza respiratoria [4]
- La somministrazione routinaria di corticosteroidi deve essere evitata nei pazienti affetti da polmonite da SARS-Cov2; raccomandata nella fase infiammatoria dell'infezione in presenza di insufficienza respiratoria [8].
- Se insufficienza respiratoria intraprendere ossigenoterapia con cannule nasali o maschera venturi titolando rispettivamente il flusso e la FiO2 per raggiungere il target di saturazione dell'ossigeno (Sat O > 90 %) [5]. Nei pazienti emodinamicamente stabili e che non presentano alterazioni del sensorio, in cui la somministrazione di ossigeno tramite maschera di venturi o cannule nasali non sia sufficiente, è giustificato tentare la somministrazione di ossigeno ad alto flusso o la ventilazione invasiva, tenendo in considerazione l'alto tasso di fallimento di tali procedure e un aumentato rischio di diffusione del virus nell'ambiente ospedaliero [6] se non praticati in camere a pressione negativa. Pertanto, si raccomanda di eseguire di monitorare tali pazienti perché in caso di fallimento si proceda alla intubazione oro-tracheale.

  Nei pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva sono giustificati elevati valori di Peep per aumentare il reclutamento alveolare [7].

La terapia antivirale e le prospettive terapeutiche con altre classi di farmaci promettenti sarà discussa nel capitolo dedicato alla terapia farmacologica.

Per quanto riguarda la terapia antibiotica è necessario fare alcune considerazioni: lo Staphilococcus aureus è uno dei più comuni patogeni implicati nella co-infezione di pazienti con polmonite virale, seguito dallo Streptoccoccus pneumonie e dall'Haemophilus influenzae. La terapia antibiotica raccomandata si basa sull'associazione di farmaci b-lattamici (penicilline o cefalosporine) associati ai macrolidi. Il razionale dell'utilizzo dei macrolidi sarebbe giustificato anche dalla loro attività antiinfiammatoria [9]. Nei pazienti con storia di allergia alle penicilline si possono utilizzare i chinoloni respiratori. Nei pazienti con fattori di rischio per MRSA o Pseudomonas aeruginosa la terapia deve essere ottimizzata con vancomicina (15 mg / kg ogni 12 h) o linezolid (600 mg ogni 12 h) ed antibiotici ad azione anti-pseudomonas (piperacillina-tazobactam, cefepime, ceftazidima, meropenem o imipenem) basandosi soprattutto sui report di antimicrobico-resistenza locali [10]. Tuttavia, sono

descritti casi di polmonite da MRSA anche in soggetti giovani ed in buona salute senza evidenti fattori di rischio per lo sviluppo di tali infezioni.

Dibattuto in letteratura l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica.

A fronte di studi che valorizzano il loro effetto pleiotropico antiossidante, di modulazione della risposta infiammatoria e che ipotizzano una possibile efficacia terapeutica dell'inibizione della H^+/K^+ ATPasi a livello endosomiale (l'aumento del pH endosomiale potrebbe ostacolare la liberazione del virus dalle cellule infette), è altresì noto dalla buona pratica clinica ed altri studi in letteratura che l'alcalinizzazione dell'ambiente gastrico favorisce l'overgrowth batterico nel piccolo intestino ed il rischio di eventuale sovrainfezione polmonare in caso di microinalazioni [11,12]

Sebbene non indicati routinariamente, si può ragionevolmente proporre il ricorso alla terapia con PPI in caso di concomitante utilizzo di aspirina e/o cortisonici in terapia e nelle forme più severe di infezione per ridurre l'incidenza di ulcere da stress e sanguinamenti gastrointestinali [3]

A scopo antipiretico utilizzabili paracetamolo e/o FANS alla minima dose efficace (se non controindicati per particolari ragioni).

Non interrompere l'utilizzo di aspirinetta o FANS in terapia cronica a meno di ragioni intercorrenti (es. insufficienza renale acuta, sanguinamento, terapia anticoagulante).

Alcuni studi osservazionali hanno studiato i FANS a confronto sia con paracetamolo che con il non utilizzo di antipiretici in relazione alla prognosi, senza riportare differenze nell'outcome [14,15]. Vi sono infine alcune evidenze in letteratura di un possibile effetto benefico legato all'uso di aspirina probabilmente in considerazione dello stato pro-coagulativo e del rischio di iperaggregabilità piastrinica in corso di infezione, che può portare a fenomeni di trombosi di circolo e microcircolo [13]

Bibliografia:

1. Almond MH, McAuley DF, Wise MP, Griffiths MJ. Influenza-related pneumonia. Clin Med (Lond). 2012 Feb;12(1):67-70).
2. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. Mil Med Res. 2020 Feb 6;7(1):4.
3. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. Mil Med Res. 2020 Feb 6;7(1):4.
4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3.
5. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3.
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3.
7. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. Mil Med Res. 2020 Feb 6;7(1):4.
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3.
9. Hung IFN, To KKW, Chan JFW, Cheng VCC, Liu KSH, et al. Efficacy of Clarithromycin-Naproxen-Oseltamivir Combination in the Treatment of Patients Hospitalized for Influenza A(H3N2) Infection: An Open-label Randomized, Controlled, Phase Iib/III Trial. Chest. 2017 May;151(5):1069-1080.
10. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.

11c Gestione dei pazienti infetti da COVID-19 con sindrome da distress respiratorio acuto

La gestione dei pazienti con infezione sospetta e/o confermata è necessario che avvenga in reparti ospedalieri attrezzati per garantire condizioni di protezione ed in stanze dedicate all'isolamento singolo o di coorte per prevenire la trasmissione aerea, attraverso droplets e da contatto.

Inquadramento iniziale del rischio nel paziente infetto da COVID-19 potrà essere effettuato mediante il **Brescia-Covid Respiratory Severity Scale (RSS):**

0 Il paziente non necessita di O2 terapia

1 Pz. in O2 terapia

2 O2 terapia più almeno 1 dei seguenti criteri:

- dispnea a riposo o per sforzi minimi in ossigeno e/o "staccato speech" (il pz. non riesce a contare fino a 20 dopo un respiro profondo)
- FR > 22/min con supporto O2 > 6L/min (FiO2 circa 44%)
- PaO2 < 65 mmHg con supporto O2 > 6L/min (FiO2 circa 44%)
- Peggioramento significativo dell'imaging toracico

3 Il paziente richiede alti flussi O2, high frequency nasal ventilation o ventilazione non invasiva

4 Il paziente è intubato in CPAP o pressure support

5 Il pz. è in ventilazione meccanica e P/F > 150

6 Ventilazione meccanica e P/F ≤ 150

7 Ventilazione meccanica, P/F ≤ 150 e infusione endovenosa continua di bloccanti neuromuscolari

8 Ventilazione meccanica, P/F ≤ 150 e posizione prona oppure ECMO concomitante

Fondamentale il monitoraggio ed il ricontrollo periodico dei parametri vitali (NEWS: national early warning score; APACHE II e SOFA score se setticemia) per valutare gravità ed evoluzione clinica.

Controllo degli esami bioumorali: emocromo con formula, markers infiammatori/proteine di fase acuta (PCR, procalcitonina, ferritina), funzioni d'organo ed indici di necrosi (LDH, TnT, AST, ALT, indici colestasi, creatinina, urea), EGA per valutare pH, scambio dei gas (P/F), bicarbonati, GAP anionico e dosaggio dei lattati, coagulazione ematica (PT, PTT, fibrinogeno, AT III e fattori di degradazione -> D-dimero).

Radiografia del torace ed eventuale approfondimento TAC. Eco toracica molto utile per follow-up.

Ossigenoterapia e ventilazione

In caso di infezione respiratoria severa con ipossiemia sarà necessario supporto del paziente con ossigeno terapia -> titolazione del flusso di O2 con l'obiettivo di raggiungere target di saturazione ossiemoglobinica ≥ 93-96%, 88-92% se insufficienza respiratoria tipo2 o BPCO, SpO2 ≥ 92-95% se pazienti gravide, SpO2 ≥ 94% nei bambini.

Applicare comunque al paziente, sopra la maschera dell'ossigeno o alle cannule nasali, una mascherina chirurgica protettiva.

Monitoraggio continuo SpO2.

ARDS: definizione di Berlino

Timing -> inizio acuto (insorgenza sintomatologia, comparsa di nuovi sintomi o peggioramento clinico da meno di 7 giorni)

Imaging-> addensamenti polmonari bilaterali non riconducibili con certezza a presenza di versamento pleurico, aree di atelettasia o patologia nodulare.

Valutazioni sulle cause dell'edema -> insufficienza respiratoria non spiegata pienamente da scompenso cardiaco o sovraccarico idrico (indicata al riguardo una valutazione obiettiva ed eventuale ecocardiogramma per escludere l'edema polmonare idrostatico se non sono presenti fattori di rischio)

Valutazione ossigenazione /scambi dei gas

- ARDS lieve: 200mmHg < PaO2/FiO2 ≤ 300mmHg (non ventilati o con PEEP o CPAP ≥ 5cmH2O)
- ARDS moderata: 100mmHg < PaO2/FiO2 ≤ 200mmHg (non ventilati o con PEEP ≥ 5cmH2O)
- ARDS severa: PaO2/FiO2 < 100mmHg (non ventilati o con PEEP ≥ 5cmH2O)

Nei contesti in cui la PaO2 non è misurabile, SpO2/FiO2 ≤ 315mmHg è suggestivo di ARDS

Se insufficienza respiratoria ipercapnica o inefficacia dell'ossigeno terapia con cannule nasali o maschera O2, si potrà considerare il ricorso in seconda linea alla ventilazione non invasiva con l'obiettivo di non ritardare in nessun modo il ricorso all'intubazione orotracheale nel caso non si ottenga entro breve tempo (circa 1-2 h) un significativo miglioramento del quadro di insufficienza respiratoria.

La NIV dovrebbe prevedere l'utilizzo del casco e di elevate PEEP, entrambi fattori che possono rendere la metodica scarsamente tollerata ed incrementarne il tasso di fallimento. L'intubazione orotracheale precoce e la ventilazione meccanica invasive con tecniche di prono-supinazione hanno mostrato i maggiori benefici.

La ventilazione non invasiva e l'ossigenoterapia ad alti flussi (possibile alternativa alla NIV) aumenterebbero l'areosolizzazione delle particelle virali e andrebbero effettuate in stanze a pressione negativa. Al ventilatore va applicato filtro antibatterico/antivirale prima della valvola di PEEP.

Nell'approccio al paziente è fondamentale l'utilizzo dei DPI (vestizione completa con doppio paio di guanti, camice, mascherina/visiera e cuffia).

La ventilazione non invasiva è controindicata in caso di instabilità emodinamica, multi organ failure o alterazione dello stato di coscienza (il paziente non vigile è incapace di sincronizzare il respiro con il ventilatore).

Nel paziente intubato generalmente indicati bassi Tidal volume (4-8 ml/Kg) e suction pressure (< 30cmH2O) e più elevato PEEP per forme di distress respiratorio da moderato a severo.

La PEEP andrà titolata sulla base della FiO2 per mantenere la SaO2 a target con lo scopo di ridurre l'atelettasia alveolare, aumentare il reclutamento alveolare, evitandone nel contempo l'iperespansione e/o l'aumento delle resistenze vascolari polmonari.

Nei casi di ARDS di grado severo è raccomandata la ventilazione dei pazienti in posizione prona per 12-16h al dì allo scopo di favorire l'espansione di volume anche dei settori polmonari basali e dorso laterali.

Nei casi di grave ARDS con ipossiemia refrattaria anche alla ventilazione meccanica si dovrà ricorrere in estrema ratio alla ossigenazione extracorporea ECMO.

Sepsi/Shock settico:

- ➔ Infusione di cristalloidi isotonici al dosaggio di 30ml/kg da infondere nelle prime 3 ore. Non indicati cristalloidi ipotonici, né gelatine.

  Target MAP ≥ 65 mmHg; attento bilancio idrico
- ➔ Supporto aminico da considerare se shock persistente nonostante infusione di liquidi.

  Farmaco di prima scelta *Noradrenalina* da infondere in SG 5% preferibilmente da vena centrale o intraossea

  Carico rapido in pompa siringa 1 f. in 49ml SG5% al dosaggio 8-12 ug/min (vel. Inf. 12-18ml/h)

  Carico rapido in pompa peristaltica 2 f. in 248ml SG5% vel. Inf. 30-45ml/h

  Terapia mantenimento 2-4 ug/min

  Pompa siringa 1 f. in 49ml SG5% vel. Inf. 3-6 ml/h

  Pompa peristaltica 2 f. in 248ml SG5% vel. Inf. 7-15 ml/h

Terapia farmacologica antivirale in pazienti con insufficienza respiratoria (RSS ≥ 1)

- ➔ Non esiste ancora alcuna evidenza da RCTs per un trattamento antivirale specifico e la situazione è in continua evoluzione.

  AIFA ha preso atto della recente debole raccomandazione NEGATIVA su utilizzo di Remdesevir della Organizzazione Mondiale di Sanità a seguito dei risultati dello studio multicentrico Solidarity.

  Quasi in contemporanea la FDA ha approvato negli adulti e pz. ≥ 12 anni il trattamento combinato antivirale con Remdesevir in associazione a Baricitinib, immunosoppressore inibitore Janus chinasi (JAK 1 e Jak 2).

  NON più indicazione ad utilizzo di clorochina e/o idrossiclorochina

Terapia Antibiotica

Evitare l'utilizzo alla cieca o inappropriato di antibiotici, specialmente le associazioni ad ampio spettro.

Se c'è il sospetto di una possibile sovrapposizione batterica (PCT positiva e/o addensamento polmonare con pattern non esclusivamente interstiziale e paziente di categoria a rischio) è indicato comunque iniziare antibiotico terapia empirica ragionata per polmonite.

Corticosteroidea

L'uso dei corticosteroidi per i pazienti con infezione da COVID-19 va considerato prudentemente, rapportando i rischi (possibili necrosi avascolari, psicosi, diabete metasteroideo, ritardata clearance virale, infezioni batteriche secondarie) al beneficio clinico atteso.

Protocollo applicabile se insufficienza respiratoria con necessità O2 terapia RSS (Brescia Score) RSS ≥ 1

- ➔ Desametasone 6mg/die per 10 giorni

Se ARDS moderata-severa e/o rapida progressione clinica

- ➔ Desametasone 20mg iv/die per 5 giorni, poi 5 mg/die per altri 5 giorni

Terapia inalatoria

Evitare nebulizzazioni (ovvero l'aerosol terapia) per l'elevato rischio di aerosolizzazione.

Per ridurre le secrezioni respiratorie, rilassare la muscolatura liscia bronchiolare e migliorare funzione respiratoria e sintomatologia (tosse, dispnea, gemiti e fischi) utilizzabili

- ➔ Device inalatori con distanziatore di anticolinergici selettivi per recettori M1 ed M3 (es. ipratropio)

Vanno evitati fisioterapia respiratoria ed induttori dell'espettorazione

Profilassi del tromboembolismo venoso:

Eparina a basso peso molecolare sc: enoxaparina 4000 UI in mono somministrazione quotidiana incrementabile a 6000UI/die se paziente con peso corporeo > 80 Kg.

Prevedere dosaggio intermedio rispetto allo standard utilizzato in profilassi se pazienti con fattori di rischio aggiuntivi [BMI > 30, ipomobilità/immobilizzazione, storia di fumo, pregresso VTE, neoplasia anamnestica, rialzo D-dimero, ↑ NLR (rapporto tra neutrofili e linfociti)]: 0.5mg/kg ogni 12 ore;

Dosaggio da ridurre 30mg/die se GFR < 30ml/min o eparina calcica in sostituzione). Se storia di trombocitopenia eparinica utilizzabile Fodaparinux 2.5mg/die.

Altre terapie: PPI endovena per profilassi ulcere da stress

Trattamento nutrizionale di supporto, per via enterale tramite sng, che permette altresì la decompressione nasogastrica, se il paziente è impossibilitato all'alimentazione per os o via parenterale se paziente ventilato.

Posizione semiseduta 30° se non controindicazioni.

Se attivazione iperinfiammatoria

Se complicazione per insorgenza di sindrome iperinfiammatoria secondaria a massivo rilascio di citochine indotto dall'attività virale (linfoistiocitosi emofagocitica sHLH), il quadro generale può evolvere rapidamente ad insufficienza multiorgano (incidenza 3.7-4.3% casi di sepsi).

La diagnosi è clinico-laboratoristica. Lo Hscore fornisce la probabilità di malattia con sensibilità e specificità elevate (93% e 86% rispettivamente se Hscore > 169) ed è agevolmente quantificabile dopo aver visitato il paziente ed osservato il profilo dei suoi esami bioumorali. I criteri da considerare per la diagnosi sono l'iperpiressia, epato/splenomegalia, iperferritinemia (proteina di fase acuta), ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, ↑ AST, eventuale bi-tricitopenia (Hb < 9, Plt < 110, N <1). Non è mandatoria per la diagnosi l'effettuazione dell'aspirato midollare che documenti l'eventuale quadro di emofagocitosi.

WHO raccomanda fortemente terapia corticosteroidea sistemica sulla base di metaanalisi di trials clinici randomizzati tra cui il Recovery:

Desametasone 20mg iv/die per 5 giorni, poi 10 mg/die per altri 5 giorni

Riguardo alla terapia immunomodulante inizialmente impiegato Tocilizumab (uso compassionevole) bloccante selettivo recettore IL 6.

Recente la proposta di utilizzo di JAK inibitori (BARICITINIB). Trattasi di immunosoppressori che inibirebbero la tempesta citochinica bloccando la via JAK-STAT. Risultano necessari studi controllati per stabilire la reale efficacia del trattamento.

Un'altra opzione, in casi selezionati, potrebbe essere l'utilizzo di Immunoglobuline ev e/o di anticorpi monoclonali. In corso di valutazione ALSS (artificial liver support system per plasma exchange, filtrazione dei mediatori infiammatori, riequilibrio idro-eletrolitico, acido base e reintegro fattori coagulazione e albumina) e/o trasfusione di plasma iperimmune da donatori convalescenti.

Parameter	H-Score
Fever (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Splenomegaly	
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
Cytopenia	0 (one lineage), 24 (two lineages), or 34 (three lineages)[c]
Ferritin (ng/mL)	0 (<2,000), 35 (2,000-6,000), or 50 (>6,000)
Triglycerides (mmol/L)	0 (<1.5), 44 (1.5-4), or 64 (>4)
Fibrinogen (g/L)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Hemophagocytosis in bone marrow	0 (no) or 35 (yes)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	0 (<30) or 19 (≥30)
Known underlying immunosuppression	0 (no) or 18 (yes)

Note: the best cutoff value for HScore was 169, corresponding to a sensitivity of 93%, specificity of 86%, and accurate classification of 90% of the patients.

Bibliografia

1. Jin et al. Military Medical Research "A rapide advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCOV) infected pneumonia (standard version)" (2020) 7:4 *
2. World Health Organization "Clinical management of severe acute respiratory infection whn novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance" 28/01/2020
3. Centers for Disease Control and Prevention "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Clinical Care – Disposition of Hospitalized Patients with COVID-19"
4. SIMIT (Società italiana di Malattie Infettive e Tropicali) "Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19" Edizione marzo 2020
5. Xiaobo Yang, You Shang et al "Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study" The Lancet Feb 21, 2020 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5
6. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24 Feb 2020
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. "Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition" JAMA 2012: 307: 2526-33.
8. P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, J.J. Manson et al "Covid-19: consider cytochine storm syndromes and immunosuppression" The Lancet March 16/2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0
9. France Debaugnies, Francis Corazza et al. "Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients" Am. J Clin Pathol 2016; 145:862-870.
10. Arthur Y Kim et al. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Management in Hospitalized Adults" Uptodate Oct. 28, 2020
11. George L. Anesi et al. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Clinicale Care and airway management issues" Uptodate Oct. 29, 2020
12. WHO Guidelines 20/11/2020; BMJ 2020; 370:m3379/doi:10.1136/bmj.m3379
13. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorized Drug Combination for Treatment of COVID-19 Nov 19,2020

12 Accessi Vascolari

INDICAZIONI SULLA SCELTA DELL'ACCESSO VASCOLARE IN PAZIENTI CON COVID-19 (con il patrocinio IVAS)

Nel trattamento dei pazienti con **malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2** (Covid-19), la scelta dell'accesso vascolare adeguato, specie nell'immediato pre-post acuto, è di grande importanza.

Sintesi: una percentuale non trascurabile di pazienti con COVID-19 sviluppa complicanze (circa 10%) tali da richiedere un trattamento sub intensivo o intensivo [1]. Dal punto di vista organizzativo e gestionale, l'accesso vascolare più adeguato sembra essere il PICC (Peripherally Inserted Central Catheter) tipo Power in poliuretano (monolume o più lumi).

Uno studio condotto in Cina al momento della iniziale comparsa del virus SARS-CoV-2, ha riportato che i pazienti con COVID-19 rischiano di incorrere in complicanze che richiedono una ventilazione assistita (5,1%), o un'assistenza respiratoria tramite intubazione (2.3%) o addirittura il confezionamento di tracheostomia nelle fasi avanzate di trattamento [2].

Alla luce dei dati di letteratura finora disponibili, nei casi di COVID-19 grave l'accesso venoso tipo PICC rappresenta una valida soluzione alla necessità di gestione clinica e organizzativa, già nelle prime fasi di supporto quando ottenuta una stabilizzazione sufficiente per permetterne l'impianto.

Il posizionamento di PICC secondo le linee guida INS 2016 [3] richiede un Team esperto e dedicato; questo per garantire in primis una risposta rapida alla richiesta di posizionamento (entro le 24 ore dalla richiesta), e in secondo luogo perché deve essere garantita la riuscita dell'impianto nel minor tempo possibile (con le adeguate misure di protezione e rispettando tutti i principi di sterilità) [3]. L'esperienza del Team è funzionale anche alla verifica del corretto posizionamento della punta del catetere tramite la tecnica ECG, che consente la conferma immediata durante la fase stessa di impianto; questa tecnica riduce le manovre post impianto, che esporrebbero il paziente a rischio infettivo e/o trombotico [3]. La tecnica ECG, in particolare nel paziente con COVID-19, riducendo l'esecuzione del controllo radiografico, consentirebbe l'abbattimento dei rischi di contaminazione e contagio dovuti allo spostamento del paziente in altri reparti o al trasporto di macchinari che prevedono il contatto ravvicinato con il paziente con COVID-19.

Al contrario della procedura di inserimento di un CICC (Centrally Inserted Central Catheter), il PICC:

- Può essere posizionato anche con il paziente in posizione seduta o semi seduta, e non esclusivamente in posizione supina (molti pazienti con COVID-19 mantengono la posizione ortopnoica obbligata per le difficoltà respiratorie a cui sono soggetti).
- La tecnica di inserimento del PICC risulta più sicura anche per l'impiantatore, in quanto egli si posiziona ad una distanza maggiore da fonti di contagio, quali bocca/naso del paziente e secrezioni tracheali e/o oro-nasali.
- È esente da rischi procedurali quali pneumotorace o emotorace, che potrebbero risultare potenzialmente letali per i pazienti con COVID-19 grave.

Nei pazienti con COVID-19 ventilati con casco C-PAP o con NIV, il PICC risulta vantaggioso per i seguenti motivi:

- Il punto d'inserzione è nel terzo medio del braccio, quindi lontano dal collo dove poggia il casco da C-PAP. In questo particolare caso, le infusioni sono garantite e non rischiano di essere interrotte da un eventuale effetto kinking che il casco da ventilazione potrebbe avere su cateteri venosi centrali a breve termine posizionati nella vena giugulare interna, succlavia o vena ascellare (Centrally Inserted Central Catheter, CICC).
- La gestione del PICC da parte del personale risulta agevole, essendo all'esterno del casco da C-PAP, quindi non vi è la necessità di aprire e/o rimuovere il casco stesso come avviene per gli accessi venosi centrali posizionati su collo o torace.

Nei pazienti COVID-19 intubati/tracheostomizzati, la gestione del PICC risulta ottimale perché:

- Il punto d'inserzione è situato a significativa distanza dal tubo endotracheale/tracheostoma e quindi il rischio di sviluppare infezioni catetere correlate sarebbe minore [3].

Nei pazienti COVID-19, trattati con tecnica di pronazione [4]:

- La gestione del PICC (valutazione del punto d'inserzione, medicazione, gestione delle linee infusive) risulterebbe in questo caso molto più facile nei pazienti proni, rispetto alla gestione di un CICC [5].
- Inoltre, si ridurrebbe il rischio infettivo rappresentato dall'imbrattamento del punto d'inserzione con le secrezioni oro-tracheali, che nel paziente prono possono essere abbondanti.

Nei pazienti con COVID-19, nell'ottica di un approccio proattivo nella scelta dell'accesso vascolare, il PICC può risultare vantaggioso perché:

- Il 58% dei pazienti COVID-19 positivi richiede la somministrazione endovenosa di antibiotici, il 35,8% di farmaci antivirali [2]. La somministrazione prolungata di antibiotici ed altra terapia endovenosa depaupera il patrimonio venoso del paziente, richiedendo il reperimento di numerosi accessi venosi periferici (farmaci sedativi, idratazione o farmaci utilizzati in urgenza).
- La somministrazione di antivirali e di immunosoppressori [6] può determinare in questi pazienti lo sviluppo di un'immunodeficienza con conseguente aumento del rischio di sovra infezione. La posizione del punto d'inserzione del PICC, la tecnica di impianto ed il protocollo di gestione e medicazione sono elementi a sostegno dell'impiego del PICC rispetto ad altri dispositivi per il basso rischio di infezione catetere correlata.
- I pazienti con COVID-19 presentano frequentemente una situazione di ipercoagulabilità [7], con aumentato rischio di sviluppo di trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare [8]. Anche in questo caso l'impiego del PICC trova maggiore spazio, nonostante anche il FICC (Femorally Inserted Central Catheter) sia considerato un accesso venoso valido per pazienti con COVID-19, per la distanza del suo punto d'inserzione da probabili fonti di contagio del paziente (secrezioni oro-naso tracheali) e per l'indicazione all'impianto in emergenza; tuttavia il FICC è un catetere gravato da un'alta probabilità di sviluppo di trombosi venosa profonda [9].

Bibliografia

1) ANIAARTI: *"Raccomandazione gestione COVID-19 in area critica"*, 09 marzo 2020
2) Guan W., Ni Z., Liang W. et al.: *"Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China"*, The New England Journal of Medicine, March 13, 2020
3) *"Infusion Therapy: Standards of Practice"*, Journal of Infusion Nursing, vol 39, 1533-1458, gen-feb 2016
4) SIAARTI: *"Raccomandazioni di etica clinica per l'ammissione a trattamenti intensivi e per la loro sospensione, in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili"*, 06 Marzo 2020
5) Vailati D., Montrucchio G., Cerotto V., et al.: *"SIAARTI **VAS**COVID: APPROCCIO VASCOLARE AL PAZIENTE COVID-19 POSITIVO"*, versione 01, 04 Aprile 2020
6) Dong L., Hu S., Gao J.: *"Discovering Drug to treat Coronavirus Disease"*, PubMed, 2020; 14(1): 58-60
7) Alhazzani W., Moller MH., Arabi YM., et al.: *"Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease2019 (COVID-19)"*, Intensive Care Med, 2020
8) 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 (London, England), 2020
9) SIAARTI: *"Buone Pratiche Cliniche SIAARTI per gli Accessi Vascolari"*, www.siaarti.it/standardclinici, 04 Ottobre 2018

13 Approccio farmacologico nella polmonite da COVID-19

Allo stato attuale non esiste alcuna evidenza da RCTs per il trattamento specifico anti-COVID19. I trattamenti finora intrapresi rientrano in trials clinici approvati dai comitati etici o in protocolli di studio. Alcuni agenti farmacologici sono stati descritti in studi osservazionali o vengono utilizzati aneddoticamente sulla base di prove di efficacia in vitro. È importante sottolineare che non ci sono dati controllati a supporto dell'uso di nessuno di questi agenti e la loro efficacia per COVID-19 è sconosciuta.

Terapia antiretrovirale

Al momento non esistono farmaci antivirali con solide evidenze di efficacia.

L'uso off-label di idrossiclorochina, lopinavir, ritonavir, darunavir/cobicistat che nelle prime fasi della pandemia era stato consentito dall'AIFA nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 viene attualmente riservato nell'ambito di studi clinici. Pertanto, le indicazioni delle linee le linee guida SIMIT di marzo 2020 [1] in cui il trattamento era indicato nei pazienti con diagnosi virologica accertata con sintomi lievi in presenza di comorbidità o rischio di mortalità aumentato come l'età avanzata (mortalità fino al 14,8% nei pazienti con età ≥80 anni) ocon manifestazioni cliniche di malattia moderata o severa**al momento non trova evidenze scientifiche di supporto.**

Tra i farmaci antivirali che avevano trovato inizialmente maggiore applicazione in Italia, l'inibitore combinato della proteasi **lopinavir-ritonavir**, sembra avere poco o nessun ruolo nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2. Gli effetti collaterali di tale farmaco, in grado di modulare l'apoptosi cellulare e utilizzato per il trattamento dell'infezione da HIV, superano i benefici attesi.

Pazienti con MERS trattati con una combinazione di lopinavir-ritonavir, interferone pegilato e ribavirina hanno mostrato una riduzione della viremia dopo 2 giorni di trattamento [2,3]. La sua efficacia nel trattamento di COVID-19, eventualmente anche in associazione con interferon-ß1b, è stata descritta in alcuni casi clinici [4, 5].Tuttavia, non vi è stata dimostrata differenza in termini di miglioramento clinico o di mortalità a 28 giorni in uno studio randomizzato su 199 pazienti con lopinavir-ritonavir somministrato a pazienti con polmonite da COVID-19 grave (400/100 mg due volte al giorno per 14 giorni) in aggiunta alle cure standard rispetto al gruppo che ha ricevuto la sola terapia di supporto [6].

Saranno però necessari ulteriori studi a riguardo e nello scenario attuale sembra ragionevole non continuare ad utilizzare tale farmaco.

Alcuni casi clinici descritti in Cina [6,7] hanno mostrato una buona efficacia del trattamento combinato con lopinavir-ritonavir, **Arbidol** (**umifenovir**, antivirale usato per l'influenza comune in Cina e in Russia) ed una tradizionale erba officinale utilizzata nella medicina cinese, la **Shufeng Jiedu,** ma si tratta di piccole esperienze isolate.

L'umifenovir è un antivirale ad ampio spettro con attività in vitro contro vari virus, compresi i coronavirus. Uno studio di coorte retrospettivo condotto su 33 adulti con COVID-19 in Cina suggerisce risultati più favorevoli con LPV / RTV plus

umifenovir vs LPV / RTV da solo: a 7 giorni, SARSCoV-2 non era rilevabile nel tampone rinofaringeo nel 75% dei pz trattati con LPV / RTV plus umifenovir vs 35% di quelli trattati solo con LPV / RTV. [8]. Anche se il farmaco è inserito in alcune linee guida, i dati pubblicati per supportare l'uso nel trattamento di COVID-19 sono attualmente limitati.

Un farmaco che ha inizialmente mostrato risultati incoraggianti è il **Remdesivir**, un nuovo analogo nucleotidico che ha attività contro COVID-19 e coronavirus correlati (inclusi SARS e MERS-CoV) sia in vitro che in studi su animali [9,10,11]. È attualmente in corso di studio come terapia per l'Ebola su cui sembrerebbe avere una buona efficacia [12].

Di recente pubblicazione sul NEJM i risultati di uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo sull'efficacia di remdesivir su 1063 pazienti con infezione da COVID19, i cui risultati sono talmente incoraggianti da essere stati pubblicati anticipatamente.

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere remdesivir ev (dose di carico di 200 mg al giorno 1, seguita da 100 mg al giorno per un massimo di 9 in più giorni) o placebo per un massimo di 10 giorni.

Dall'analisi dei dati è emerso una durata del ricovero ridotto nel gruppo di pazienti che ha assunto remdesivir (tempo mediano di 11 giorni vs 15 giorni in coloro che hanno ricevuto placebo. Le stime sulla mortalità a 14 giorni sono risultate del 7,1% con remdesivir e dell'11,9% con placebo [13].

Per quanto riguarda l'utilizzo del Remdesivir per il trattamento dei paziente affetti da COVID-19, un recente studio caso-controllo [14] dimostrerebbe una riduzione della durata di ricovero nei pazienti trattati con tale terapia antivirale in caso di insufficienza respiratoria [15]; in particolare, i risultati preliminari direbbero che l'utilizzo di remdesivir, Idrossiclorochina, Lopinavir ed Interferone hanno un effetto lieve o assente nel ridurre la mortalità e la durata dell'ospedalizzazione.

Gli effetti collaterali riportati comprendono nausea, vomito e aumenti delle transaminasi. Viene anche preparato in un veicolo di ciclodestrina, con possibile accumulo potenzialmente tossico del veicolo in caso di insufficienza renale. I criteri di esclusione variano in base agli studi, ma includono livello di alanina aminotransferasi> 5 volte il limite superiore, clearance della creatinina <30 o <50 mL / min, a seconda dello studio.

Il Remdesivir è approvato in Italia per il trattamento del COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite richiedente ossigenoterapia supplementare ed è disponibile per l'utilizzo in pratica clinica tramite un registro di monitoraggio attivato da AIFA.

In merito ai risultati sull'efficacia di remdesivir emersi dallo studio SOLIDARITY dell'OMS (16) Gilead desidera precisare che tali risultati sono stati resi noti prima della loro pubblicazione su riviste peer-reviewed. I risultati resi noti non sono coerenti con le evidenze emerse invece dagli studi randomizzati e controllati, pubblicati su riviste peer-reviewed come New England Journal of Medicine hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di remdesivir nei pazienti con polmonite COVID-19 ed insufficienza respiratoria richiedente ossigenoterapia.

Su remdesivir, come agente singolo o in combinazione, ad oggi sono in corso 43 studi (www.clinicaltrials.gov) e lo stesso studio OMS continuerà per il braccio remdesivir. Ricordiamo infine che oggi l'OMS – attraverso il programma di

prequalificazione dei farmaci – ha valutato positivamente remdesivir per quanto riguarda gli standard di qualità, sicurezza ed efficacia.

Il **Favipiravir,** nome commerciale **Avigan,** è un antivirale ad ampio spettro con attività in vitro contro vari virus, compresi i coronavirus, che agisce come inibitore dell'RNA polimerasi; il farmaco è disponibile in alcuni paesi asiatici (Giappone e Cina) per il trattamento dell'influenza ed è in fase di valutazione in studi clinici per il trattamento di COVID-19. [18-21]. Fino ad oggi sono disponibili solo dati clinici molto limitati per valutare l'uso di favipiravir nel trattamento dell'infezione da COVID-19.

Sono in corso di pubblicazione i risultati di uno studio di controllo open-label di confronto FPV (1600 mg BID il 1° giorno e 600 mg BID dal 2° al 14°giorno) versus lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) (400 mg/100 mg BID per 14 giorni) entrambi utilizzati in associazione a IFN-alfa1b 60mg BID per via aerosolica, oltre al trattamento standard (ossigenoterapia, terapia reidratante, correzione elettrolitica, antipiretici, analgesici e farmaci antiemetici) condotto su 80 pazienti, da cui emerge che il FPV ha mostrato una clearance virale più rapida e un tasso di miglioramento dell'imaging del torace più alto, suggerendo non solo che il FPV sia un trattamento efficace per COVID-19, ma che abbia effetti terapeutici significativamente migliori in termini di progressione della malattia e clearance virale rispetto all'associazione LPV/RTV [22].

Uno studio open-label, prospettico, randomizzato multicentrico svolto in Cina su 236 pazienti con polmonite da COVID19 trattati con favipiravir (1600 mg per via orale due volte al giorno il giorno 1, quindi 600 mg per via orale due volte al giorno in seguito per 7-10 giorni), è stato associato con un maggiore tasso di recupero clinico a 7 giorni (61 vs 52%) rispetto al gruppo di controllo trattato con umifenovir (Arbidol®; 200 mg 3 volte al giorno per 7-10 giorni) [23].

È in corso anche uno studio italiano multicentrico randomizzato, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di favipiravir in pazienti con COVID-19 moderato (iniziato il 25/03/20; data prevista per il completamento 7/20) [24]

Per quanto riguarda i farmaci antivirali comunemente usati, inclusi gli inibitori della neuraminidasi (oseltamivir, paramivir, zanamivir, ecc.), questi non si sono dimostrati efficaci per 2019-nCoV poiché il coronavirus non produce neuraminidasi; ganciclovir, aciclovir, ribavirina e altri farmaci hanno scarso effetto e non sono raccomandati per l'applicazione clinica.

NB: Soprattutto nel paziente internistico, con molteplici comorbidità e politerapie farmacologiche raccomandiamo di valutare attentamente le possibili interazioni farmacologiche dei farmaci antivirali con la restante terapia in atto (https://www.covid19-druginteractions.org) soppesando attentamente il reale rapporto rischio-beneficio della sospensione di una terapia cronica.

Clorochina e Idrossiclorochina

Dai dati presenti in letteratura emerge che clorochina e l'idrossiclorochina inibiscano SARS-CoV-2 in vitro, sebbene l'idrossiclorochina sembra avere un'attività antivirale più potente.

La clorochina, utilizzata come antimalarico e nelle patologie autoimmuni, è stata recentemente studiata come antivirale ad ampio spettro perché è in grado di aumentare il pH dell'endosoma, ostacolando la fusione tra virus e cellula umana, e di

interferire con la glicosilazione dei recettori intracellulari per SARS-covid, mostrando una buona efficacia in vitro. L'effetto immunomodulante della clorochina potrebbe inoltre essere migliore in vivo poiché ha una buona distribuzione a livello polmonare dopo somministrazione orale, ma sono necessari ulteriori studi [25].

Il loro utilizzo tuttavia è limitato nella pratica clinica per il rapporto rischio/beneficio sfavorevole e limitato dalla possibile tossicità farmacologica (incluso il prolungamento dell'intervallo QTc, in particolare, nonché cardiomiopatia e tossicità retinica) e dalle numerose interazioni farmacologiche. In particolare, si ricorda che sia l'idrossiclorochina che gli antivirali possono determinare un allungamento del QTc, soprattutto nei pazienti con disionie, insufficienza renale ed epatica, in cui si raccomanda di eseguire periodiche valutazioni ECG per il monitoraggio del QTc [26].

E' importante sottolineare che i più recenti studi in vivo sconfessano i risultati promettenti degli studi in vitro e anzi disincentivano il trattamento a base di clorochina e idrossiclorochina. Un recente studio osservazione pubblicato sul New England Journal of Medicine ha evidenziato come, nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 e trattati con idrossiclorochina, il rischio di intubazione o di morte non differiva significativamente, sia in positivo che in negativo, rispetto ai pazienti trattati con sola terapia di supporto [27]. Sulla stessa linea si pone lo studio randomizzato controllato di Tang et al. [28], che valuta l'aggiunta di idrossiclorochina alla terapia di supporto, in termini di negativizzazione virale e miglioramento clinico: la probabilità di negativizzazione a 28 giorni, così come il tempo mediano di negativizzazione, la probabilità di miglioramento dei sintomi a 28 giorni e il tempo mediano di miglioramento dei sintomi, non differiscono nei pazienti trattati con l'idrossiclorochina rispetto ai non trattati, a fronte di maggiori effetti collaterali gastrointestinali. Questi nuovi dati quindi non pongono un'indicazione stringente al trattamento con idrossiclorochina, in quanto non apporterebbe vantaggi in termini di miglioramento clinico o velocizzazione della clearance virale.

Al momento tale trattamento non è indicato.

Ruolo della terapia antibiotica

Per quanto riguarda il ruolo della terapia antibiotica, è indicata una copertura antibiotica nel sospetto di concomitante sovrainfezione batterica, da sospettare sulla base di parametri anamnestici, clinici e laboratoristici (come per esempio l'incremento della procalcitonina).

L'azitromicina merita una riflessione a parte: questo antibiotico ha infatti ha dimostrato un'attività in vitro contro alcuni virus (ad es. influenza A H1N1, Zika). La molecola è dotata di un effetto immunomodulatore e anti-infiammatorio attraverso la modulazione di citochine proinfiammatorie; i meccanismi precisi alla base di questi effetti non sono del tutto noti [29-33]. I dati presenti in letteratura sono contrastanti e non conclusivi.

In uno studio di coorte retrospettivo in pazienti con MERS non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa nei tassi di mortalità a 90 giorni tra coloro che hanno ricevuto la terapia con macrolide quelli che non lo hanno fatto [34].

In una coorte retrospettiva in pazienti con ARDS moderato o grave si è invece rilevato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza a 90 giorni in coloro che hanno ricevuto azitromicina aggiuntiva. [35].

Una recente review della letteratura non ha identificato alcuna prova a supporto dell'uso della sola azitromicina per il trattamento di COVID-19, in assenza di superinfezione batterica [36]. Per quanto riguarda la terapia combinata con idrossiclorochina invece, esistono prove estremamente limitate, con alto rischio di bias, che suggeriscono che la combinazione dei due farmaci potrebbe avere un effetto sinergico sull'eliminazione virale. Un recente studio osservazionale controllato multinazionale pubblicato su The Lancet compara l'uso di clorochina e idrossiclorochina, con o senza macrolide [37]. Tale studio apre nuove prospettive sul trattamento dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 in quanto la terapia di combinazione sembra essere indipendentemente associata sia ad un'aumentata mortalità intraospedaliera, sia ad un'aumentata insorgenza di aritmie ventricolari; quest'ultimo rischio si dimostra particolarmente elevato quando il macrolide è aggiunto in terapia. Ad oggi quindi non ci sono prove sufficienti a supporto della sicurezza e/o dell'efficacia dell'azitromicina, sia da sola che in combinazione con l'idrossiclorochina. Peraltro, adottare l'utilizzo di farmaci con efficacia non provata durante le pandemie può portare a conseguenze non volute, come l'incremento dei livelli di resistenza antibiotica nei confronti di azitromicina. Pertanto, tali farmaci non dovrebbero essere utilizzati al di fuori dei trial clinici.

In letteratura sono state descritte frequentemente, nel paziente affetto da COVID-19, sovrainfezioni da Mycoplasma pneumoniae e Chlamydia pneumoniae, specialmente nei pazienti giovani. Nel paziente anziano con numerose comorbidità è necessario valutare anche la possibile incidenza di sovrainfezioni da MSSA e da patogeni multiresistenti. Davanti ad un peggioramento o mancato miglioramento del quadro respiratorio, nel sospetto di una sovrainfezione, la diagnosi eziologia andrebbe sempre perseguita, con l'utilizzo di esami colturali anche su BA, nell'ottica dell' "antibiotic stewardship".

La nostra indicazione resta quella di valutare l'introduzione della terapia antibiotica in caso di segni di sovrainfezione batterica, utilizzando eventualmente anche la procalcitonina. Nella scelta della terapia antibiotica si deve tener conto come sempre delle caratteristiche epidemiologiche locali e del paziente, in particolare considerare eventuali fattori di rischio per patogeni multiresistenti.

Terapia immunomodulante

La terapia immunomodulante viene generalmente riservata ai pazienti con COVID-19 che dopo la prima fase di malattia (fase di replicazione virale attiva, durata circa 7-10 giorni) mostrano segni e sintomi di evoluzioni verso forme iper-infiammatorie e quadri assimilabili alla sindrome da rilascio di citochine [38].

Secondo le attuali evidenze di letteratura solo i corticosteroidi hanno mostrato efficacia nel ridurre la necessità di ventilazione meccanica e la mortalità a 28 giorni in pazienti con forme gravi di COVID-19. Pertanto, al momento i farmaci corticosteroidei sono l'unica terapia immunomodulante autorizzata nel trattamento di pazienti con COVID-19 (39).

Tuttavia, le evidenze riguardo il loro uso sono state contrastanti e minate da numerosi byases [40].

Le differenze di risultati ottenuti nei vari trials potrebbero essere attribuibili ai fenotipi estremamente eterogenei della patologia da SARS-COV2 e dal fatto che protocolli diversi con corticosteroidi diversi sono stati utilizzati in varie fasi della malattia, non garantendo risultati né univoci né comparabili.

L'impiego dei corticosteroidi possiede una base fisiopatologica, data la loro capacità di ripristinare le sottopopolazioni macrofagiche polmonari in senso anti-infiammatorio e di ridurre livelli di alcune chemochine (fra cui IL-8) che concorrono alla patogenesi della SARS [41].

La World Health Organization (WHO) raccomanda fortemente la terapia corticosteroidea sistemica con bassa dose endovenosa di desametasone o idrocortisone per 7-10 giorni negli adulti con malattia grave o condizioni critiche. Queste raccomandazioni sono basate su due metanalisi che hanno analizzato dati di 8 trial clinici randomizzati (più di 7.000 pazienti), incluso il trial UK RECOVERY [38, 41]. Evidenze di qualità moderata suggeriscono che la terapia steroidea cronica ridurrebbe la mortalità a 28 giorni nei pazienti con patologia severa o critica e verosimilmente anche la necessità di ventilazione invasiva. Non ci sono studi di comparazione diretta tra desametasone ed idrocortisone. La WHO non raccomanda l'uso routinario della terapia steroidea nei pazienti con patologia lieve [42].

Allo stato attuale delle evidenze, le linee guida NICE del Regno Unito non raccomandano l'uso di corticosteroidi, orali, iniettivi o inalatori [43].

Secondo AIFA l'effetto degli steroidi è un "effetto di classe" per cui, in caso di mancata disponibilità del desametasone, è possibile utilizzare un altro steroide a dosaggio equivalente, partendo da quelli a più elevata attività antinfiammatoria intrinseca [44].

Anche l'EMA ha approvato l'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti con insufficienza respiratoria che richiedono ossigenoterapia [45].

Negli Stati Uniti, il pannello di esperti del National Institutes of Health raccomanda il desametasone, da solo o in combinazione con il remdesivir, nei pazienti ospedalizzati che richiedono ossigenoterapia. La consensus di esperti sconsiglia l'utilizzo del desametasone nei pazienti che non richiedono ossigenoterapia [46].

Le linee guida concordano comunque sul fatto che sia possibile valutare, in caso di rapido peggioramento degli scambi respiratori con necessità di ossigeno ad alti flussi ed evoluzione verso l'ARDS, una posologia più elevata di corticosteroidi, in assenza di controindicazioni [42, 44,-46]. Le raccomandazioni emesse all'inizio della pandemia riguardo l'utilizzo degli steroidi prevedevano infatti l'utilizzo di metilprednisolone al dosaggio di 1-2 mg/kg per via endovenosa in caso di rapido peggioramento degli scambi respiratori ed evoluzione verso l'ARDS.

Nella fase viremica resta tuttavia sconsigliato l'utilizzo dello steroide sistemico. Dati. derivanti da studi controllati su SARS-CoV-1 e MERS-CoV hanno mostrato da un lato un peggioramento della clearance virale ed aumentato rischio di

sovrainfezioni [47], dall'altro un miglior controllo dell'infiammazione e riduzione della mortalità nei pazienti critici con ARDS [39,40].

Per quanto riguarda le altre terapie immunomodulanti, nel trattamento del COVID-19 allo stato attuale non ci sono evidenze che supportino l'utilizzo di tali farmaci al di fuori di studi clinici registrati.

L'interesse verso alcune classi di farmaci immunomodulanti, diretti contro diversi attori della cascata citochinica come l'IL-6, l'IL-1 il TNF-alfa, è nato dal riscontro nei pazienti con COVID-19 di caratteristiche cliniche coerenti con una sindrome da rilascio di citochine. Inizialmente erano stati descritti buoni risultati con l'inibitore del recettore IL-6 tocilizumab, ma i successivi RCTnon hanno confermato una reale utilità di tale trattamento in termini di outcome [48,49]

non hanno mostrato evidenze solide a supporto di tale trattamento. Questo agente, così come sarilumab e siltuximab, che hanno anche come bersaglio la via IL-6, sono ancora in fase di valutazione in studi clinici.

Il Tocilizumab, che agisce legandosi in modo specifico ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana (sIL-6R e mIL-6R) inibendo i segnali mediati da essi e di conseguenza gli effetti proinfiammatori pleiotropici dell'IL6, aveva inizialmente mostrato risultati interessanti tanto da essere approvato dalla National Healt Commision cinese come terapia complementare per i casi gravi di infezione da COVID-19 nei pazienti con polmoniti gravi e nei pazienti con COVID-19 che necessitano di un ricovero presso la Terapia Intensiva: in uno studio su 21 pazienti cinesi l'associazione di Tocilizumab (in unica somministrazione) alla terapia antivirale aveva mostrato una buona tollerabilità ed un miglioramento clinico già nelle prime 24-48 ore di trattamento. Tale miglioramento era emerso anche da casistiche italiane [48].

Tale trattamento non è stato tuttavia giustificato dai trial clinici randomizzati pubblicati recentemente [49].

Recentemente è stato proposto il trattamento con JAK inibitori, come potenziale blocco la disregolazione citochinica in corso di COVID-19. Un recente lavoro ha confrontato 3 molecole inibitori del JAK, Baricitinib (approvato per l'artrite reumatoide), Fedratinib e Ruxolitinib (approvati per la mielofibrosi), suggerendo un loro potenziale ruolo nel mostrando efficacia nell'inibizione della tempesta citochinica attraverso l'inibizione del pathway JAK-STAT [50,51]. Il ruxolitinib ha recentemente dimostrato risultati incoraggianti: in una coorte prospettica di pazienti in comorbidità anziani e ad alto rischio con COVID-19 grave, ruxolitinib per uso compassionevole era sicuro ed era associato a miglioramento della funzione polmonare e dimissione domiciliare nell'85,3% [52]. Saranno tuttavia necessari studi clinici controllati per stabilire la reale efficacia di ruxolitinib nel COVID-19

Inoltre, Baricitinib nello specifico presenta maggiore attività nei confronti di AAK1 (adaptor associated protein Kinase 1), proteina coinvolta nell'endocitosi virale.

Sarzi-Puttini et al. [53] hanno indicato una serie di farmaci immunologici come gli anti IL1 e anti TNFα che potrebbero avere un ruolo nel COVID discutendo ampiamente la motivazione del loro impiego e sottolineando il ruolo cruciale dell'alterazione dell'immunità innata e della tempesta citochinica nella progressione di malattia.

In questa prospettiva, la Società Italiana di Reumatologia (SIR), la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e la Società degli Pneumologi italiani (AIPO) hanno recentemente promosso uno studio di fase 2 su pazienti con COVID-19 al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con colchicina, attualmente in fase di valutazione da parte dei medicinali italiani Agenzia (AIFA).

Sembra ipotizzabile un ruolo per le immunoglobuline per via endovenosa in casi selezionati. In effetti, il virus COVID-19 sembra indurre una risposta infiammatoria dovuta all'iperattivazione dei macrofagi soprattutto a livello polmonare, attraverso diversi meccanismi compresa l'interazione con i recettori per la porzione Fc dell'immunoglobulina (FcR).Gli studi condotti su modelli animali di SARSCoV indicano che l'interazione tra l'antigene di superficie virale S (Ag) e gli anticorpi dell'ospite (anti-Spike IgG) promuoverebbe l'internalizzazione mediata dal recettore per la porzione Fc nei macrofagi e questa interazione si tradurrebbe in rilascio massivo di citochine.

Sarà quindi necessario condurre ulteriori studi per identificare dei marcatori biochimici in grado di identificare i pazienti candidati a tale terapia.

Anche se l'utilizzo di immunoglobuline ev è piuttosto costoso, in casi selezionati potrebbe rappresentare una strategia terapeutica nei pazienti con sieroconversione precoce, al fine di inibire la produzione di citochine mediata da FcR e macrofagi [54].

L'uso di anticorpi monoclonali è una nuova prospettiva nel trattamento delle patologie infettive. Gli anticorpi monoclonali sono una classe versatile di farmaci che consentono infatti un efficiente intervento terapeutico [55]. Molti di essi sono stati prodotti contro diversi virus [56].

La maggior parte degli anticorpi monoclonalisono stati identificati per identificare il frammento S1 di SARS-CoV e il recettore Binding Domain (RBD) nella subunità S1. In questo modo gli anticorpi monoclonali possono bloccare l'interazione tra RBD e il suo recettore ACE2. Alcuni anticorpi monoclonali riconoscono invece gli epitopi nell'unità S2 di SARS-CoV.La combinazione di anticorpi monoclonali che mirano alle proteine S in SARS-CoV può ottimizzare l'efficacia del trattamento. Pertanto, il riscontro di differenti anticorpi monoclonali, che riconoscono diversi epitopi sulla superficie virale, potrebbero essere i migliori candidati per l'immunoterapia passiva [57].

Sebbene questa terapia sembradare risultati promettenti nel neutralizzare l'infezione, la produzione su larga scala di anticorpi monoclonali è intensiva, costosa e richiede tempo [58].

Ulteriori farmaci in studio

La niclosamide è un farmaco antielmintico tradizionalmente usato per le infestazioni da tenia che inibisce la fosforilazione ossidativa e stimola l'attività dell'adenosina trifosfatasi a livello mitocondriale. Negli ultimi anni, la niclosamide è stata valutata in diversi quadri patologici, in particolare in numerose infezioni virali (SARS, Ebola, HCV, rinovirus, Chikungunya Virus), potendo interagire in molteplici processi biologici. In vitro la Niclosamide è in grafo di sopprimere l'effetto citopatico (CPE) di SARS-CoV a concentrazione di appena 1 μM e di inibire la replicazione virale. È un farmaco poco costoso ed in genere ben tollerato che ha mostrato buoni risultati in vitro e potrebbe avere una promettente attività inibitoria contro la replicazione SARS-CoV [59].

Gli inibitori dell'angiotensina di tipo 2 troverebbero un razionale per il fatto che il capside virale per penetrare nelle cellule dell'epitelio alveolare utilizza un dominio recettorale dell'ACE2; SARS-COV2 avrebbe un'affinità maggiore per tali recettori rispetto a SARS-COV2. Questo ha portato a pensare che sia ace-inibitori che sartani potrebbero facilitare l'invasività del virus aumentando i livelli di ACE2, ma i pochi studi tuttavia sono contrastanti. I sartani tuttavia rispetto agli ace-inibitori sembrerebbero agire in un altro modo: il legame tra COVID e recettore dell'ACE2 porterebbe ad una dow-regulation dell'espressione dell'ACE2. La riduzione dell'attività di ACE2 porterebbe ad una riduzione dell'angiotensina 1-7 che sarebbe il responsabile, tramite il legame con ATR1, della genesi del danno polmonare: questo spiegherebbe perché gli inibitori dell'angiotensina di tipo 2 bloccando ATR1 potrebbero avere un effetto protettivo [60]. A rendere ancora più interessante questa ipotesi, sarebbe l'analisi secondo cui i soggetti in terapia con Losartan e Telmisartan siano meno soggetti a sindromi influenzali o simil-influenzali rispetto a chi non ne fa uso [58]. E' attualmente in corso una sperimentazione clinica che prevede l'utilizzo di losartan in pazienti adulti con COVID-19 che richiedono ricovero in ospedale [61].

Si ipotizza somministrazione di questi farmaci per via orale sotto forma di spray, oltre che per la già nota compressa. Tuttavia, i dati in letteratura relativi sono ancora scarsi e molto dibattuti. La Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa ha rilasciato di recente un comunicato in cui sottolinea come allo stato attuale delle conoscenze la presunta relazione tra assunzione di terapia farmacologica con ace-inibitori e sartani e rischio di infezione da coronavirus rappresenta soltanto un'ipotesi e pertanto non deve assolutamente portare il paziente iperteso a sospendere la terapia antipertensiva.

I derivati del plasma da pazienti guariti già in passato sono stati usati per trattare varie malattie infettive. La terapia al plasma in fase di recupero può ridurre la mortalità nei pazienti con infezione da influenza A e SARS-CoV [62]. Tuttavia, i risultati di uno studio comparativo non randomizzato sull'infezione da virus Ebola pubblicato nel New England Journal of Medicine nel 2016 non hanno mostrato miglioramenti significativi nella sopravvivenza rispetto ai pazienti nel gruppo di trattamento convenzionale che hanno ricevuto fino a 500 ml di plasma recuperato. Il motivo potrebbe essere che il titolo anticorpale neutralizzante il plasma durante il periodo di recupero dei pazienti con infezione da Ebola non è elevato. Pertanto, la raccolta del plasma nel periodo di recupero deve essere effettuata al momento giusto per garantire che abbia un titolo anticorpale altamente neutralizzante. La difficoltà nell'ottenere il plasma durante il periodo di recupero limita anche in qualche modo la sua applicazione clinica [63]. Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration sta accettando l'avvio della sperimentazione

con l'uso di plasma convalescente per pazienti con COVID-19 grave o potenzialmente letale. Una serie di casi ha descritto la somministrazione di plasma da donatori che si erano completamente ripresi da COVID-19 a cinque pazienti con COVID-19 grave in ventilazione meccanica e titoli virali persistentemente elevati nonostante il trattamento antivirale sperimentale. I pazienti avevano ridotto la carica virale nasofaringea, diminuito il punteggio di gravità della malattia e migliorato l'ossigenazione 12 giorni dopo la trasfusione, ma questi risultati non hanno dimostrato un effetto causale. L'efficacia e la sicurezza del plasma convalescente nei pazienti con infezione 2019-nCoV devono essere ulteriormente valutate in studi clinici ben progettati.

La recente letteratura [64] ha ipotizzato un possibile ruolo terapeutico del plasma iperimmune ovvero il plasma prelevato a convalescenti da COVID-19, inattivato e con una concentrazione di anticorpi neutralizzanti ≥1:160. Nelle fasi iniziali della malattia potrebbefavorire una più rapida guarigione virologica ed un miglioramento clinico. FDA ne ha approvato l'uso nei pazienti affetta da Covid-19. Attualmente è in corso lo studio TSUNAMI (multicentrico italiano randomizzato) che potrà dare maggiori risposte. L'esperienza riportata nel trattamento di casi più avanzati propone comunque l'uso compassionevole anche in pazienti con grave insufficienza respiratoria che non rientrino nei criteri dello studio in corso.

La terapia antitrombotica

Infine, sottolineamo l'importanza di intraprendere un'adeguata profilassi antitrombotica in tutti i pazienti ospedalizzati con COVID per l'elevato rischio legato all'attivazione della cascata coagulativa. Nei pazienti ospedalizzati per COVID19 è indicato intraprendere una profilassi eparinica con EBPM per tutta la durata del ricovero e mantenerla al domicilio per 7-14 giorni dalla dimissione [65]. Non ci sono al momento dati a supporto di una terapia anticoagulante in questi pazienti, né a supporto di una correlazione tra valori di D-dimero e rischio trombotico [66]. È fondamentale inoltre valutare sempre attentamente anche il rischio emorragico del paziente.

In alcune situazioni particolari potrebbe essere ragionevole utilizzare un dosaggio di EBPM intermedio, cioè più elevato rispetto al dosaggio di profilassi, ma inferiore al dosaggio terapeutico anticoagulante.

La corretta posologia dell'EBPM è attualmente argomento molto dibattuto. In considerazione dell'attuale mancanza di evidenze dirette è ragionevole basarsi sul rischio trombotico assoluto del paziente e sulle evidenze indirette disponibili a riguardo.

L'ospedalizzazione per COVID-19 costituisce di per sé un fattore di rischio pro-trombotico aggiuntivo; in tali pazienti, soprattutto in quelli ricoverati in setting di terapia subintensiva o intensiva, il rischio assoluto di eventi trombotici è elevato. Tra gli eventi trombotici in particolare risulta più elevata l'incidenza di embolia polmonare, evento catastrofico in un paziente già con insufficienza respiratoria grave.

Alcuni protocolli aziendali (protocollo Unità di Medicina ad Alta Intensità di Varese diretta dal Prof Dentali, protocollo AOU Careggi, Firenze) suggeriscono di intraprendere nel paziente ospedalizzato una terapia di profilassi con enoxaparina 4000 UI/die s.c. fino a 80 kg, mentre in pazienti con peso superiore è consigliabile aumentare il dosaggio a 6000 UI /die s.c. In caso

di concomitanti fattori di rischio pro-trombotico (casco con “bretelle ascellari”, SIC score >4, neoplasia in atto, pregresso TEV, presenza di CVC, valori di D-dimero 4-6 volte superiori ai valori normali, BMI>30), in accordo anche con le ultime raccomandazioni SISET [63] può essere indicato un dosaggio intermedio (4000 UI due volte al giorno), effettuando sempre una corretta valutazione dell’eventuale rischio emorragico associato.

La nostra raccomandazione pertanto, in accordo con le raccomandazioni SISET e la nota AIFA a riguardo, è quella di stimare accuratamente il rischio del paziente, sia in senso protrombotico che emorragico prima di impostare il trattamento con EBPM.

Nel momento in cui si evidenzi una discrepanza tra indici di flogosi e valori di D-dimero oppure in caso di recidiva improvvisa della sintomatologia respiratoria con EGA suggestiva, andrà presa in considerazione l’esecuzione di ecocolor Doppler venoso periferico ed ecocardiogramma, con eventuale valutazione angioTC del circolo polmonare.

La profilassi del tromboembolismo venoso dovrebbe essere effettuata per tutta la durata della degenza ospedaliera e proseguita, dopo la dimissione, per ulteriori 7-14 giorni 10.

Fondamentale, soprattutto nel paziente con molteplici comorbidità, la valutazione del rischio di sanguinamento prima di intraprendere la terapia anticoagulante. Per la stima del rischio di sanguinamento si suggerisce di usare l’IMPROVE bleeding score (allegato). Nel paziente ad alto rischio di sanguinamento (IMPROVE bleeding score > 7) o con sanguinamento in atto, è suggerito l’uso della profilassi meccanica mediante compressione pneumatica intermittente o, se non disponibile, calze elasto-compressive.

Tabella 1. SIC (Sepsis Induced Coagulopathy) SCORE (raccomandata valutazione giornaliera):

	SIC	Punti
Conta piastrinica ($x10^9$/L)	<100	2
	>=100, <150	1
PT	>1.4	2
	>1.2, <=1.4	1
SOFA score totale	>=2	2
	1	1

Ovviamente le raccomandazioni per la terapia eparinica valgono per i pazienti con basso rischio emorragico, conta piastrinica valida (≥50x109 /L per dosaggio intermedio; ≥25x109 /L per dosaggio profilattico), assenza di sanguinamenti in atto o condizioni pre-emorragiche).

Altre misure da mettere in atto per la profilassi degli eventi tromboembolici sono:

- elastocompressione
- sospensione di eventuale concomitante terapia estroprogestinica
- CUS semplificata all'ingresso del paziente in reparto

Per la terapia eparinica alla dimissione è consigliata la prosecuzione di eparina a dosaggio di profilassi per 7-14 giorni; la durata della terapia andrà valutata in base alla mobilizzazione, al peso, alla presenza di fattori di rischio aggiuntivi per TEV [65].

Infine, per quanto riguarda il paziente che assumevano al domicilio terapia anticoagulante orale, in considerazione delle note interferenze farmacologiche tra anticoagulanti e farmaci utilizzati nel trattamento della polmonite COVID-19, si consiglia di sospendere la terapia anticoagulante orale e intraprendere:

- EBPM a dose terapeutico (100 UI/Kg bid) se TEV entro 3 mesi o TEV ricorrente idiopatico
- EBPM a dose intermedia (70% della dose terapeutica) se TEV < 3 mesi
- In caso di FA valutare EBPM a dose intermedia (70% della dose terapeutica) se CHADVASC <3

In caso di protesi valvolari cardiache non sospendere AVK (rischio tromboembolico massimo per le protesi valvolari meccaniche mitraliche) controllando PT INR giornalmente.

Le ultime raccomandazioni ISTH [67] ricordano che uno shift da terapia anticoagulante con DOAC o warfarin a terapia eparinica deve essere considerato soprattutto nei pazienti critici o con terapia potenzialmente interferenti, in base anche alla funzione renale e alla conta piastrinica. La terapia anticoagulante invece non andrebbe modificata solo sulla base dei livelli di d-dimero. Le raccomandazioni ISTH infine sottolineano che vi è necessità di dati solidi sull'argomento, ancora purtroppo mancanti.

Nutrizione e covid

Nei pazienti anziani con comorbidità, in cui la mortalità da COVID19 è più elevata, è necessario effettuare uno screening ed un'accurata valutazione iniziale riguardo la malnutrizione [68].

Sappiamo infatti che i pazienti colpiti da COVID-19 sono esposti al rischio di sarcopenia e nell'arco di poche settimane potrebbero sviluppare uno stato di malnutrizione con un effetto negativo sulla prognosi. La flogosi che colpisce diverse vie metaboliche ed ipotalamiche, unita a disgeusia e anosmia, contribuisce allo sviluppo dell'anoressia nel paziente con COVID-19, con conseguente diminuzione dell'assunzione di cibo, nonché all'aumentato dispendio energetico e catabolismo muscolare. Tra la malattia e la perdita di peso può innescarsi un circolo vizioso in grado di determinare un peggioramento della prognosi.

Nella casistica cinese [69] la prevalenza di malnutrizione nei pazienti COVID-19 era alta e gli autori concludevano che il supporto nutrizionale doveva essere incrementato durante il ricovero, soprattutto nei pazienti con diabete mellito, bassa circonferenza del polpaccio o bassi livelli di albumina.

Nella valutazione nutrizionale andrebbero presi in considerazione i criteri MUST o, per i pazienti ospedalizzati, i criteri NRS-2002 (vedi tabelle allegate).

Identificare i fattori di rischio o la presenza di malnutrizione è il primo passo fondamentale nella valutazione del paziente complesso con COVID-19. È noto che la malnutrizione non sia definita solo da un basso indice di massa corporea, ma anche dall'inabilità di preservare la fisiologica composizione della massa muscolare e scheletrica, con un adeguato bilancio tra massa magra e massa grassa. Per tale motivo anche le persone obese vanno sottoposte ad un accurato screening nutrizionale. Gli obesi sono peraltro i pazienti più a rischio di complicanze respiratorie e di mortalità da COVID-19. Si parla infatti di "obesità sarcopenica" per definire la coesistenza di massa grassa in eccesso e sarcopenia. Questa complicanza dell'obesità, spesso sottovalutata, può associarsi ad un esito infausto.

Altri strumenti utili di valutazione dello stato nutrizionale si sono rivelati i "Subjective Global Assessment criteria", i "Mini Nutritional Assessment criteria" validati per i pazienti geriatrici ed i "NUTRIC score criteria" per i pazienti ricoverati in setting di terapia intensiva [70].

Un recente documento introdotto dalle principali società che si occupano di nutrizione è il GLIM ("Global Leadership Initiative on Malnutrition") che contiene una serie di criteri utili per la diagnosi di malnutrizione. Il GLIM propone un approccio a due livelli: per prima cosa identificare i soggetti a rischio di malnutrizione con gli strumenti a disposiziuone (MUST o NRS-2002) e per seconda cosa confermare la diagnosi e stimare la gravità della nutrizione. In accordo con il metodo GLIM la diagnosi di malnutrizione richiede al meno 1 criterio fenotipico ed 1 criterio eziologico (vedi allegato).

È necessario effettuare una corretta valutazione calorica, calcolando il fabbisogno di proteine, grassi e carboidrati (vedi tabella allegata). I soggetti con malnutrizione inoltre andrebbero trattati con sufficiente apporto di vitamine e minerali. E' noto infatti che nella prevenzione delle infezioni virali è fondamentale un adeguato introito quotidiano di vitamine e come questo è in grado di migliorare la risposta dell'ospite all'infezione. Un esempio è il deficit di vitamina D che è stato associato ad una serie in infezioni virali.

Una recente review di Lei Zhang e Yunhui Liu [71] ha proposto di considerare l'utilizzo di vitamina A, D, B, C, acidi grassi omega-3, selenio, zinco e ferro nei pazienti affetti da COVID-19. Mentre è importante prevenire e trattare il deficit di micronutrienti, non ci sono evidenze favorevoli in caso di supplementazione vitaminica nei pazienti non deficitari.

Gli interventi nutrizionali andrebbero considerati come parte integrante ed attiva della terapia nei pazienti ospedalizzati per COVID-19. Nella flow-chart dell'ESPEN riportata a fondo pagina sono contenute le 10 raccomandazioni in termini di supporto nutrizionale per i pazienti ospedalizzati con COVID-19. In ogni step di trattamento sono riportate delle indicazioni nutrizionali, che dovrebbero essere considerate ed intraprese soprattutto nei pazienti più fragili e con comorbidità.

Table 1
Phenotypic and etiologic criteria for the diagnosis of malnutrition, adapted from [9].

Phenotypic Criteria		Etiologic Criteria	
Weight loss (%)	>5% within past 6 months or >10% beyond 6 months	Reduced food intake or assimilation[b]	50% of ER > 1 week, or any reduction for >2 weeks, or any chronic GI condition that adversely impacts food assimilation or absorption
Low body mass index (kg/m2)	<20 if < 70 years, or <22 if >70 years Asia: <18.5 if < 70 years, or <20 if >70 years	Inflammation[c]	Acute disease/ injured, or chronic disease-related
Reduced muscle mass	Reduced by validated body composition measuring techniques[a]		

Protein needs are usually estimated using formulae such as:

(1) 1 g protein per kg body weight and day in older persons; the amount should be individually adjusted with regard to nutritional status, physical activity level, disease status and tolerance (recommendation 2 in ref. [8]).
(2) ≥ 1 g protein per kg body weight and day in polymorbid medical inpatients in order to prevent body weight loss, reduce the risk of complications and hospital readmission and improve functional outcome (Recommendation 5.1 in ref. [7]).

Fat and carbohydrate needs are adapted to the energy needs while considering an energy ratio from fat and carbohydrates between 30:70 (subjects with no respiratory deficiency) to 50:50 (ventilated patients, see below) percent.

Energy needs can be assessed using indirect calorimetry if safely available with ensured sterility of the measurement system, or as alternatives by prediction equations or weight-based formulae such as:

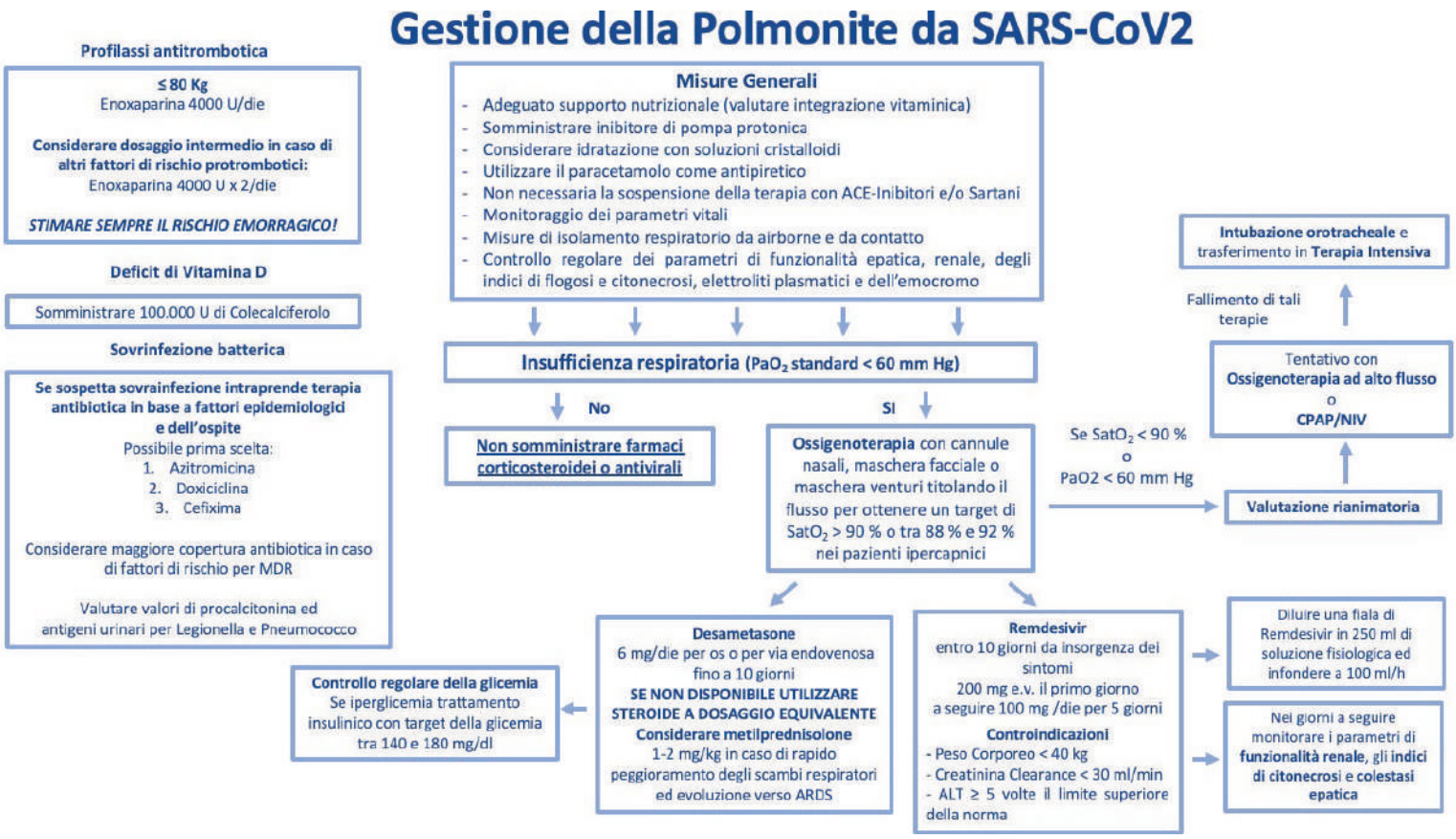
(1) 27 kcal per kg body weight and day; total energy expenditure for polymorbid patients aged >65 years (recommendation 4.2 in ref. [7])
(2) 30 kcal per kg body weight and day; total energy expenditure for severely underweight polymorbid patients (recommendation 4.3. in ref. [7])*
(3) 30 kcal per kg body weight and day; guiding value for energy intake in older persons, this value should be individually adjusted with regard to nutritional status, physical activity level, disease status and tolerance (recommendation 1 in ref. [8])

*The target of 30 kcal/kg body weight in severely underweight patients should be cautiously and slowly achieved, as this is a population at high risk of refeeding syndrome.

Nutritional support depending on the respiratory support allocated to the ICU patient.

Setting	Ward	ICU Day 1–2	ICU Day 2-	Ward rehabilitation
Oxygen Therapy and mechanical ventilation	No or consider O2 support (High) Flow Nasal Cannula	FNC followed by mechanical ventilation	Mechanical ventilation	Possible extubation and transfer to ward
Organ Failure	Bilateral pneumonia, thrombopenia	Deterioration of respiratory status; ARDS; possible shock	MOF possible	Progressive recovery after extubation
Nutritional support	Screening for malnutrition; oral feeding/ONS, enteral or parenteral nutrition if needed	Define energy and protein target In case of FNC or NIV, administer energy/protein orally or enterally and if not possible parenterally	Prefer early enteral feeding Protein and mobilization	Assess dysphagia and use oral nutrition if possible; if not: enteral or parenteral nutrition Increase protein intake and add exercise

SCHEMA TERAPEUTICO PROPOSTO DAL GRUPPO GIOVANI FADOI



Bibliografia

1. WHO, Clinical Management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCov) infection is suspected, 28 january 2020
2. Arabi YM et al, Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome, Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 757-67.
3. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 14, 2020 https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html (Accessed on February 28, 2020).
4. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2014; 14(11):1090
5. 34. Khan PA, Nousheen BB, Maryam N, Sultana K. Middle east respiratory syndrome (MERS): a systematic review. Int J Pharm Sci Res. 2018;9(7):2616 –25
6. Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19, SIMIT, sezione Lombardia, Edizione marzo 2020.
7. Gilead. Gilead Sciences Statement on the Company's Ongoing Response to the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-the-company-ongoing-response-to-the-2019-new-coronavirus (Accessed on February 02, 2020).
8. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med 2017; 9.
9. Jin et al, A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version), Military Medical Research (2020) 7:4.
10. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. Int J Antimicrob Agents 2014; 44:528–32.
11. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. J Infect Dis 2015; 212:1904.
12. Sheahan TP et al, Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV, Nat Commun. 2020 Jan 10;11(1):222.
13. B. Cao et all., A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, NEJM March 20, 2020.
14. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report [published online ahead of print, 2020 Oct 8]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
15. Dyer Owen. Covid-19: Remdesivir has little or no impact on survival, WHO trial shows BMJ 2020;371 :m4057
16. Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments, WHO
17. ACTT-1 National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID), NEJM
18. Su B, Wang Y, Zhou R, Jiang T, Zhang H, Li Z, Liu A, Shao Y, Hua W, Zhang T, Wu H, He S, Dai L, Sun L. Efficacy and tolerability of lopinavir/ritonavir- and efavirenz-based initial antiretroviral therapy in HIV-1- infected patients in a tertiary care hospital in Beijing, China. Front Pharmacol. 2019; 10:1472.
19. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. J Infect. 2020. PubMed: 32171872 DOI: 10.1016/ j.jinf.2020.03.002
20. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020; 14:58-60. PubMed: 32147628 DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
21. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. MedRxiv. Posted March 27, 2020. Preprint (not peer reviewed). DOI: https:// doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432
22. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY, Group HUSS. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax. 2004; 59:252-256.
23. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad, Ser B, Phys Biol Sci. 2017; 93:449-463.
24. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral Res. 2018; 153:85-94;
25. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60).
26. Chen C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial medRxiv 2020.03.17.20037432.
27. J.H. Beigel, K.M. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. May 22, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
28. Gilead Sciences. Company statement on access to remdesivir outside of clinical trials. Accessed 2020 Mar 23. (https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciencesstatement-on-access-to-remdesivir-outside-of-clinical-trials)

29. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30:269–271. PMID: 32020029 DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
30. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14:58–60. PMID: 32147628 DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
31. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nat Rev Drug Discov. 2020;19:14–150. PMID: 32127666 DOI: 30.10.1038/d41573-020-00016-0
32. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. Chem Asian J. 2019;14:3962–3968. PMID: 31389664.
33. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. Drug Saf. 2020 Aug;43(8):691-698. doi: 10.1007/s40264-020-00976-7. PMID: 32696429; PMCID: PMC7371963.
34. Kawamura K, Ichikado K, Takaki M et al. Adjunctive therapy with azithromycin for moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective, propensity score-matching analysis of prospectively collected data at a single center. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51:918-924. (PubMed 29501821) (DOI 10.1016/j. Ijantimicag.2018.02.009)
35. .Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. Int J Infect Dis. 2019; 81:184-190. (PubMed 30690213) (DOI 10.1016/ j.ijid.2019.01.041)
36. Gbinigie K, Frie K. Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review [published online ahead of print, 2020 May 12]. BJGP Open. 2020;bjgpopen20X101094. doi:10.3399/bjgpopen20X101094
37. Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet. May 22, 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
38. Kolilekas L, Loverdos K, Giannakaki S, Vlassi L, Levounets A, Zervas E, Gaga M.Can steroids reverse the severe COVID-19 induced "cytokine storm"?J Med Virol. 2020 Jun 12:10.1002/jmv.26165. doi: 10.1002/jmv.26165. Online ahead of print.
39. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ.Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report.
40. Meyerowitz EA, Sen P, Schoenfeld SR, Neilan TG, Frigault MJ, Stone JH, Kim AY, Mansour MK; CIG (COVID-19 Immunomodulatory Group).Immunomodulation as Treatment for Severe COVID-19: a systematic review of current modalities and future directions.Clin Infect Dis. 2020 Nov 20:ciaa1759. doi: 10.1093/cid/ciaa1759. Online ahead of print.
41. Torabi-Rahvar M, Rezaei N.Storm at the Time of Corona: A Glimpse at the Current Understanding and Therapeutic Opportunities of the SARS-CoV-2 Cytokine Storm.Curr Pharm Des. 2020 Nov 24. doi: 10.2174/1381612826666201125102649. Online ahead of print.
42. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management
43. https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/chapter/4-Managing-suspected-or-confirmed-pneumonia#oral-corticosteroids
44. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc
45. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/dexamethasone-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf
46. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/
47. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, Xu J, Chen X, Chen C, Hu X, Zhang Y, Song J, Wang L, Chao YC, Feng Y, Xiong W, Chen D, Zhong M, Hu J, Jiang J, Bai C, Zhou X, Xu J, Song Y, Gong F.Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis.Crit Care. 2020 Nov 10;24(1):643.
48. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, Franceschini F, Airò P, Bazzani C, Beindorf EA, Berlendis M, Bezzi M, Bossini N, Castellano M, Cattaneo S, Cavazzana I, Contessi GB, Crippa M, Delbarba A, De Peri E, Faletti A, Filippini M, Filippini M, Frassi M, Gaggiotti M, Gorla R, Lanspa M, Lorenzotti S, Marino R, Maroldi R, Metra M, Matteelli A, Modina D, Moioli G, Montani G, Muiesan ML, Odolini S, Peli E, Pesenti S, Pezzoli MC, Pirola I, Pozzi A, Proto A, Rasulo FA, Renisi G, Ricci C, Rizzoni D, Romanelli G, Rossi M, Salvetti M, Scolari F, Signorini L, Taglietti M, Tomasoni G, Tomasoni LR, Turla F, Valsecchi A, Zani D, Zuccalà F, Zunica F, Focà E, Andreoli L, Latronico N. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. Autoimmun Rev. 2020 Jul;19(7):102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568. Epub 2020 May 3. PMID: 32376398; PMCID: PMC7252115.
49. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2020 Oct 20:e206615.
50. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 16: pii: S0140-6736(20)30628-0 [Epub ahead of print]
51. Hang W, Zhao Y, Zhang F et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020; 214: 108393. PMID: 32222466. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393.

52. Vannucchi AM, Sordi B, Morettini A, Nozzoli C, Poggesi L, Pieralli F, Bartoloni A, Atanasio A, Miselli F, Paoli C, Loscocco GG, Fanelli A, Para O, Berni A, Tassinari I, Zammarchi L, Maggi L, Mazzoni A, Scotti V, Falchetti G, Malandrino D, Luise F, Millotti G, Bencini S, Capone M, Piccinni MP, Annunziato F, Guglielmelli P; RUXO-COVID Study Group. Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study. Leukemia. 2020 Aug 19:1–13.)
53. SARZI-PUTTINI P, GIORGI V, SIROTTI S et al.: COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin Exp Rheumatol 2020; 38: 337-42.
54. Ferro F. et all, COVID-19: the new challenge for rheumatologists, editorial, Clinical and Experimental Rheumatology 2020
55. Both L, Banyard AC, Dolleweerd CV, Wright E, Ma JK-C, Fooks AR. Monoclonal antibodies for prophylactic and therapeutic use against viral infections. Vaccine. 2013;31(12):1553-9.
56. Davey RT Jr, Dodd L, Proschan MA, Neaton J, Neuhaus Nordwall J, Koopmeiners JS, et al. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola Virus infection. N Engl J Med. 2016;375(15):1448-56
57. Sparrow E, Friede M, Sheikh M, Torvaldsen S. Therapeutic antibodies for infectious diseases. Bull World Health Organ. 2017;95(3):235-7.
58. Hajar Owji, Manica Negahdaripour, Nasim Hajighahramani, Monoclonali Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19Int Immunopharmacol. 2020 Nov; 88: 106924. Published online 2020 Aug 21.
59. Jimin Xu et al. Broad Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential, ACS Infect. Dis., 03 Mar 2020.
60. Gurwitz D., Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics, 2020;1-4.
61. Yushun Wan, Jian Shang, Rachel Graham, Ralph S Baric, Fang Li. Riconoscimento dei recettori da parte del nuovo coronavirus di Wuhan: un'analisi basata su studi strutturali decennali sulla SARS. Journal of Virology, 2020; DOI: 10.1128 / JVI.00127-20.
62. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Accessed 2020 Mar 19. Available from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04312009. NLM identifier: NCT04312009
63. John Mair-Jenkins et all., The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis, The Journal of Infectious Diseases, Volume 211, Issue 1, 1 January 2015, Pages 80–90,
64. Van Griensven J et all. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea, N Engl J Med 374:33-42.
65. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. J Med Virol. 2020 May 1:10.1002/jmv.25961. doi: 10.1002/jmv.25961. Epub ahead of print. PMID: 32356910; PMCID: PMC7267113.
66. M. Marietta e V. Coluccio, SISET online n° 5/2020 - HANDLING THE COMPLEXITY: THE CASE OF COVID-19 COAGULOPATHY AND THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM
67. Ho Chao-Hung, Can very high level of D-dimer exclusively predict the presence of thromboembolic diseases? Journal of the Chinese Medical Association 74 (2011) 151-154.Abenante A., Zuretti F., Dedionigi C. Tangianu F. Dentali F. D-dimer testing to assess the individual risk of venous thromboembolic recurrence in non-elderly patients of both genders: follow the rules! Intern Emerg Med. 2019 Dec 7. doi: 10.1007/s11739-019-02249-3
68. Spyropoulos, AC, Levy, JH, Ageno, W, et al; the Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J ThrombHaemost. 2020; 18: 1859– 1865. https://doi.org/10.1111/jth.14929
69. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection, Editorial/ Clinical Nutrition 39 (2020) 1631-1638.
70. Tao Li et all, Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China, European Journal of Clinical Nutrition, 22 april 2020.
71. Zhang I, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. J Med Virol 2020;92:479-90.

14. Approccio al paziente con molteplici comorbidità e COVID-19.

I dati epidemiologici attualmente disponibili, sia italiani che cinesi, mostrano come il rischio di complicanze e mortalità del COVID-19 sia legato dalla presenza di una o più comorbidità sottostanti*., in particolare nella popolazione anziana*. Secondo le ultime stime OMS, la mortalità a livello globale per COVID-19 è attualmente del 3,8%. Il maggiore tasso di mortalità si riscontra in persone anziane e nei soggetti che presentano comorbilità quali diabete mellito, obesità e ipertensione.

Le patologie cardiovascolari, respiratorie croniche, renali e metaboliche spesso coesistono, soprattutto nel paziente anziano ed è necessario però continuare a trattarle in maniera adeguata, prestando attenzione alle possibili interazioni farmacologiche ed agli effetti collaterali dei farmaci usati per il COVID-19.

Dai dati emergenti dalla Cina, nei pazienti con infezione da COVID-19 l'incidenza del DM varia dal 12% al 16,2%. I dati più recenti provenienti dall'Italia hanno mostrato che più dei due terzi di coloro che sono deceduti per sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) erano affetti di diabete.

Secondo l'analisi del gruppo cinese pubblicata sull'European Respiratory Journal il 25% dei pazienti aveva almeno una comorbidità e l'8,2% dei pazienti due o più comorbidità.

I pazienti con molteplici comorbidità erano pazienti più anziani che mostravano più spesso dispnea (55,4% vs 34,1%), nausea o vomito (11,8% vs 9,7%), sincope (5,1% vs 1,3%) e meno reperti patologici alla radiografia del torace (20,8% vs 23,4%) rispetto ai pazienti con singola comorbidità

Da uno studio effettuato sui 72.314 casi registrati in Cina, i tassi di mortalità per polmonite risultavano sensibilmente più elevati nei soggetti affetti da DM e con età superiore ai 75 anni rispetto alla popolazione generale.

Al momento non è noto il motivo per cui le persone con diabete, ipertensione o altre malattie croniche siano maggiormente colpite dal COVID-19; una possibile spiegazione riguarda l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2). L'ACE2 è presente nei tessuti cardiaco, renale, polmonare e intestinale e contrasta l'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) riducendo la quantità di angiotensina II e aumentando angiotensina, favorendo in tal modo la vasodilatazione. In modo analogo al SARS-CoV, il nuovo coronavirus responsabile di COVID-19 utilizza ACE2 sulle superfici delle cellule epiteliali per legarsi e ottenere l'accesso alle cellule infette. Il diabete e altre comorbidità come l'ipertensione arteriosa sono associate all'attivazione del sistema renina-angiotensina in diversi tessuti e ad un aumento di ACE2. Inoltre, le persone con diabete e ipertensione arteriosa spesso assumono ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), che potrebbero essere associati ad una maggiore espressione di ACE2, facilitando così l'assorbimento virale e aumentando il rischio di infezione grave per le persone con diabete mellito. Tali osservazioni avevano portato ad ipotizzare che la sostituzione degli ACE-inibitori con altri agenti farmacologici potesse ridurre il rischio e la gravità del COVID-19; tuttavia ciò è attualmente ingiustificato in assenza di prove sperimentali a supporto e di dati di letteratura. Al contrario, il trattamento con ARB è stato proposto come una potenziale strategia terapeutica per COVID-19, supportato da

osservazioni in modelli animali nei quali è stato osservato un interessamento polmonare meno grave negli esemplari trattati con farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina. Una recente dichiarazione di posizione dell'European Society of Cardiology raccomanda inoltre che i medici e i pazienti continuino il trattamento con il loro usuale trattamento antipertensivo e che non vi siano prove cliniche o scientifiche che suggeriscano che il trattamento con ACE-inibitori o ARB debba essere interrotto a causa dell'Infezione COVID - 19.

Un ulteriore enzima che potrebbe rivestire un ruolo significativo nella prognosi dei pazienti diabetici affetti da COVID-19 è il dipeptil peptidasi 4 (DPP4), glicoproteina transmembrana che svolge un importante ruolo nel metabolismo glucido e che è stato identificato come recettore funzionale per l'integrazione cellulare di MERS-CoV. DPP4 degrada le incretine come il GLP-1 (glucagone like peptide 1), portando ad una ridotta secrezione di insulina e quindi ad un aumento dei valori di glicemia. DPP4 inoltre agisce anche da immunostimolante, portando ad una maggiore attivazione dei linfociti T e ad un aumento di secrezione di TNF-alfa. I precedenti studi effettuati sul ruolo di DPP4 sono stati condotti soprattutto su MERS-CoV; in modelli animali la maggior espressione di questo enzima era associato ad una peggiore prognosi e ad una maggiore mortalità. Più recentemente, gli inibitori della DPP4 hanno dimostrato di fornire effetti benefici che vanno oltre la loro riduzione del glucosio effetti. Attualmente gli effetti dell'inibizione di DPP4 sul sistema immunitario non sono completamente compresi, tuttavia DPP4 potrebbe rappresentare un potenziale obiettivo per la prevenzione e la riduzione della progressione della sindrome respiratoria acuta da SARS-Cov-2.

Nonostante siano noti il deficit immunitario e lo stato di infiammazione cronica legati al diabete di tipo 2, il ruolo dell'iperglicemia nella patogenesi e nella prognosi delle malattie respiratorie virali non è ancora ben definito. Attraverso modelli animali è stato studiato il ruolo dell'iperglicemia che risultata associata ad alterazioni strutturali del parenchima polmonare, tra cui un aumento della permeabilità del sistema vascolare. Da precedenti studi effettuati sul virus dell'influenza, l'esposizione dell'epitelio polmonare ad alte concentrazioni di glucosio sierico è risultato un fattore faverente la replicazione virale; inoltre, durante l'epidemia di SARS-CoV è stata dimostrata una correlazione tra iperglicemia e un aumento del tasso di mortalità. Nei soggetti ricoverati, sembrerebbe inoltre essere presente un'alterazione dell'omeostasi glucidica: è stata riscontrato in particolare un sensibile aumento dei livelli di glicemia postprandiale con difficoltà del controllo della glicemia attraverso l'abituale terapia insulinica. . In caso di iperglicemia con febbre nei pazienti con diabete di tipo 1, sono raccomandati un frequente monitoraggio dei chetoni urinari e della glicemia, adottando eventualmente aggiustamenti anche frequenti del dosaggio e del bolo insulinico correttivo per mantenere la normoglycemia ed una corretta idratazione.

I dati sperimentali supportano inoltre l'idea che il controllo glicemico possa avere effetti benefici sugli esiti clinici in pazienti con diabete mellito e coesistenti malattie respiratorie virali da COVID-19Diventa pertanto fondamentale ottimizzare la terapia antidiabetica per ottenere il miglior controllo glucidico e sensibilizzare il personale ospedaliero sull'importanza del controllo glicemico in questi pazienti, favorendo un approccio di tipo multidisciplinare.

I dati di uno studio condotto a Wuhan su una piccola casistica di pazienti (29 pazienti) hanno suggerito un fallimento delle attuali strategie di gestione della glicemia nei pazienti diabetic affetti da COVID-19, in particolare quello della glicemia

postprandiale. Gli autori hanno ipotizzare che le potenziali ragioni potessero essere: la relativa carenza di endocrinologi professionisti disponibili nei centri medici di isolamento designati, portando a ritardi o assenza di consulenza professionale, la dieta per i pazienti COVID-19 fornita in modo uniforme e mancanza di una dieta per diabetici o una dieta personalizzata. I pazienti in quarantena non sono in grado di esercitare a causa dello spazio interno limitato e della scarsa funzionalità polmonare. Lo stato di ansia e di attivazione adrenergica legato al COVID-19 indurrebbe iperglicemia. Infine, il tessuto pancreatico è un potenziale bersaglio di infezione virale, che porta a disturbi del metabolismo del glucosio.

Gli autori suggerirebbero pertanto di istituire un registro elettronico della glicemia e un sistema di consultazione remota per utilizzare in modo flessibile le risorse degli endocrinologi locali o dei professionisti a livello nazionale, coordinarsi con nutrizionisti e mense ospedaliere per offrire una dieta per diabetici, fornire istruzioni specifiche per l'allenamento indoor, valutare e trattare adeguatamente i livelli di ansia dei pazienti ricoverati, effettuando interventi psicologici mirati.

Per quanto riguarda la BPCO, altra comorbidità frequente nella popolazione anziana, i dati disponibili in letteratura sono ancora molto scarsi.

A causa del lungo periodo di incubazione del COVID-19, con sintomatologia d'esordio talvolta subdola e sfumata, nell'anziano affetto da patologia respiratoria cronica le manifestazioni cliniche possono inizialmente essere confuse con i sintomi esistenti della BPCO.

I pazienti anziani all'esordio inoltre possono avere disturbi della coscienza, come il delirium.

I pazienti con BPCO hanno una scarsa tolleranza all'ipossia ed il quadro respiratorio in corso di COVID-19 può deteriorarsi bruscamente.

I pazienti con BPCO in fase stabile dovrebbero mantenere il trattamento domiciliare durante l'epidemia.

È necessario prestare molta attenzione alle variazioni quotidiane della BPCO: tra cui temperatura corporea, tosse, espettorato, difficoltà respiratorie, affaticamento, mobilità ridotta e disturbi del sonno.

In caso di concomitante riacutizzazione è assolutamente da evitare l'aerosolterapia per l'elevato rischio di aerosolizzazione delle particelle virali nell'ambiente e l'elevato rischio ambientale per conviventi e sanitari. Sono indicati i comuni device inalatori, eventualmente con l'utilizzo del distanziatore nei pazienti più anziani e compromessi che non sono in grado di eseguire in maniera corretta la terapia inalatoria con device.

In questi pazienti è fondamentale ottenere un buon controllo della tosse e delle secrezioni endobronchiali con anticolinergici inalatori.

Per quanto riguarda la patologia renale cronica, sebbene i dati epidemiologici disponibili abbiano confermato che l'insufficienza renale acuta è uno dei principali fattori di rischio nella prognosi di COVID-19, il potenziale impatto di COVID-19 su pazienti affetti da altre condizioni renali, come la malattia renale end-stage ed il trapianto, non è ancora chiaro in questa fase della pandemia.

E'necessaria una corretta formazione riguardo l'epidemia COVID-19 del personale della dialisi ed al corretto utilizzo dei DPI.

I pazienti devono continuare l'emodialisi al centro di emodialisi di riferimento.

Non bisognerebbe modificare i turni di dialisi e il personale sanitario per evitare contaminazione incrociata e infezione. I pazienti che necessitano di un intervento chirurgico di accesso vascolare devono essere sottoposti a screening coronavirus. Il trasporto pubblico non deve essere utilizzato.

Tutti i pazienti che hanno la febbre devono essere sottoposti a screening per coronavirus e sottoposti a dialisi nell'ultimo turno della giornata fino a quando l'infezione è esclusa.

Entrata ed uscita dalla dialisi non dovrebbero essere condivise con altri pazienti in dialisi ed il materiale contaminato deve essere disinfettato secondo i protocolli standard.

Al domicilio potrebbe essere preferibile la levofloxacina, anziché l'azitromicina. In questo caso, deve essere eseguita una riduzione empirica della ciclosporina. Necessario intraprendere un'adeguata idratazione e uso di paracetamolo in caso di febbre. L'uso di steroidi è controverso. Per questo motivo, suggeriamo di mantenere misure più conservative possibili riguardo all'uso di steroidi. In alcuni casi, è stato suggerito che la ciclosporina, il tacrolimus, il everolimus e il sirolimus possono essere sospesi e sostituiti con gli inibitori della proteasi Lopinavir / Ritonavir.

Bibliografia

1. Yang X., Yu Y., Xu J. 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 Feb 24. Pii: S2213–2600(20)30079–5.
2. Guan W., Ni Z., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28.
3. Guan Wei-jie, Liang W-hua, Zhao Y. et all. «Comorbidity andt its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide Analysis», Eur Resp J 2020;in press
4. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020
5. Li B. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020 Mar 11.
6. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 February 24.
7. Huang Y.T., Lee Y.C., Hsiao C.J. Hospitalization for ambulatory-care-sensitive conditions in Taiwan following the SARS outbreak: a population-based interrupted time series study. J Formos Med Assoc. 2009;108:386. 39.
8. Chan-Yeung M., Xu R.H. SARS: epidemiology. Respirology. 2003;8(Suppl):S9–14.
9. Morra M.E., Van Thanh L., Kamel M.G. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2018;28
10. Philips B.J., Meguer J.X., Redman J., Baker E.H. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. Intensive Care Med. 2003;12(2):204–2210.
11. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, and Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 426: 450-454, 2003.
12. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu Y, Wang G, 201 Yuan Z, Ren L, Wu Y, and Chen Y. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute 202 Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. medRxiv: 203 2020.2003.2004.20031120, 2020.
13. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, and Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature 347 Reviews Cardiology, 2020.
14. Rao S, Lau A, and So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to 284 expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: A Mendelian Randomization analysis. 285 medRxiv: 2020.2003.2004.20031237, 2020
15. Jun Zhou and Jie Tan, Diabetes patients with COVID-19 need better care, Metabolism. 2020 Mar 24: 154216. Doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216
16. Tseng C. Mortality and causes of death in a national sample of diabetic patients inTaiwan. Diabetes Care. 2004;27(7):1605–1609.
17. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality andmorbidity in patients with SARS. In; 2006. P. 623–8.
18. Kechagias S., Nasr P., Blomdahl J., Ekstedt M. Established and emerging factors affecting the progression of nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism: clinical and experimental. 2020;154183
19. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next?. The Lancet 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
20. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. The Lancet 2020. https://doi.org/ 10.1016/S0140-6736(19)33221-0.
21. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Mu¨ ller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. Nature 2013;495:251–4.
22. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. JCI Insight 2019;4(20):131774.
23. Li K, Wohlford-Lenane CL, Channappanavar R, Park JE, Earnest JT, Bair TB, et al. Mouse-adapted MERS coronavirus causes lethal lung disease in human DPP4 knockin mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2017;114.
24. ConarelloSL, Li Z, Ronan J, Roy RS, Zhu L, Jiang G, et al. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;27 (100):6825–30.
25. Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev 2016;32:391–404.
26. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. Nat Rev Endocrinol 2015;11:363–71.
27. Hoffman M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S *et al*. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.0524. Epub 4 March 2020.
28. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp Med* 2020; https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Epub 11 March 2020
29. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9.
30. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112– 116.
31. De Simone G, ESC Council on Hypertension. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. European Society of Cardiology. 13 March 2020. Available at https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.
32. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Medical management and prevention instruction of chronic obstructive pulmonary disease during the coronavirus disease 2019 epidemic.Chronic obstructive pulmonary disease group of Chinese Thoracic Society; Chronic obstructive pulmonary disease committee of Chinese Association of Chest Physician.
2020 10;43(0)
33 Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney Int. 2020 Mar.

15. Il paziente anziano affetto da COVID-19

Sin dall'inizio dell'epidemia da Coronavirus (COVID 19) nella città di Wuhan a Dicembre 2019, è stato evidente che la popolazione di pazienti anziani rappresenta in assoluto la più suscettibile all'infezione. Questa spiccata suscettibilità sembra essere direttamente correlata alla presenza di comorbidità tra le quali in assoluto le più frequenti risultano essere: diabete, ipertensione, malattie cardio- e cerebro-vascolari (1). I soggetti anziani sono allo stesso tempo quelli che sviluppano le complicanze più severe dell'infezione da COVID-19 e pertanto maggiormente ricoverati nelle terapie intensive e con più elevata mortalità (2). Questo concetto ampio di vulnerabilità può essere più correttamente identificato in quello di fragilità del paziente anziano che è alla base della sua compromessa situazione immunologica di partenza. Uno studio di Yang I su 1099 pazienti con diagnosi confermata di polmonite da Sars-Cov-2 ha evidenziato come il 15.1% della popolazione aveva più di 60 aa e oltre il 27% di coloro che manifestavano complicanze gravi dell'infezione polmonare avevano oltre 60 aa (3). Un altro lavoro su 4021 casi confermati ha stimato il tasso di mortalità nei pazienti di età pari o superiore a 60 anni (5,3%) che è risultato essere significativamente superiore a quello dei pazienti di età inferiore ai 60 anni (1,4%) (4). Tali percentuali di mortalità salgono all'8 % nei pazienti di età compresa tra i 70-79 aa e addirittura al 14,8% negli ultraottantenni come si evince dal report della WHO di Marzo 2020 (5). Alla luce di questi dati e dei dati epidemiologici globali che vedono nel 2017 oltre 30 paesi nel mondo con una popolazione di età > 65 aa superiore a quella degli under-15 aa, è evidente come la pandemia da SARS-Cov-2 possa rappresentare a tutti gli effetti una emergenza geriatrica.

MANIFESTAZIONI CLINICO-LABORATORISTICO-RADIOLOGICHE:

Se nella popolazione di giovani-adulti il sintomo più comune è sicuramente la febbre (83-98% dei casi), il paziente anziano può spesso non presentare questo come sintomo di esordio o presentare solo un lieve rialzo termico (Tc < 38°C) il che potrebbe essere un fattore confondente nella diagnostica. Molto comune è la presenza invece di tosse (60-80% dei casi) tipicamente irritativa e non produttiva. Frequenti anche i sintomi respiratori come la dispnea (circa il 30%), meno frequenti faringodinia e rinorrea. Come già anticipato il paziente anziano è in assoluto a maggior rischio di coinvolgimento respiratorio severo che si manifesta con lo sviluppo di polmonite nel 75% dei casi bilaterale e che fino al 17% dei casi si complica con una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Tuttavia, ciò che rende peculiare la presentazione clinica dell'infezione da SARS-Cov-2 nel paziente anziano è la presenza di segni e sintomi atipici tra i quali i più frequentemente rilevati sono: astenia, iporessia, mialgie, cefalea, nausea, diarrea, anosmia ed ageusia, segni clinici di scompenso cardio-circolatorio o di miocarditi (6-9).

Dal punto di vista laboratoristico il paziente anziano spesso si presenta con una linfopenia più marcata (< 800 cell/ul); valori più elevati di D-dimeri, LDH, ferritina, transaminasi, bilirubina, PCR rispetto a quelli riscontrati nel paziente giovane-adulto.

Per quanto riguarda, invece, l'aspetto radiologico lo studio delle immagini HRTC ha mostrato che il coinvolgimento lobare multiplo è tipico del paziente anziano con frequenti aree di consolidazione lobare e sub-segmentaria bilaterale; tale quadro è risultato inevitabilmente associato ad una prognosi peggiore (10).

Un'attenzione particolare merita l'aspetto cardio-vascolare in questi pazienti. Esiste, e va attentamente gestito, un rischio cardio-vascolare indiretto legato essenzialmente all'aumentato rischio di scompenso di patologie croniche preesistenti e contemporaneamente un rischio diretto mediato dal virus che può manifestarsi con danno miocardico acuto, miocardite, aritmie e fenomeni trombo-embolici 4,18. A tutto ciò, si aggiunge che i trattamenti utilizzati per COVID-19 possono avere di per sé severi effetti collaterali a livello cardio-vascolare 19 come già ampiamente descritto in questa guida ed inoltre, a causa di queste controindicazioni, è frequente osservare la sospensione dei farmaci CV di base il che peggiora inevitabilmente la prognosi del paziente (11-12)

ASPETTI CLINICI PECULIARI DELL'ANZIANO RICOVERATO PER COVID-19

Da quanto detto emerge come l'infezione da COVID-19 nel paziente anziano presenta delle caratteristiche cliniche che possono differire dalla presentazione tipica del giovane adulto ma sicuramente ciò che più caratterizza il ricovero ospedaliero del paziente anziano con COVID-19 è l'elevatissimo rischio di sviluppo di disturbi psicotici acuti che possono compromettere notevolmente la gestione clinica e impattare negativamente sulla prognosi. Tra questi disturbi sicuramente l'insorgenza di Delirium iper- o ipo-cinetico rappresenta l'eventualità più frequente.

Il delirium è una sindrome neuropsichiatrica caratterizzata da un deficit acuto e fluttuante dell'attenzione, da alterazione dello stato cognitivo e da disordini dell'attività psico-motoria tipica del paziente anziano ospedalizzato scatenato da un problema clinico intercorrente o dall'uso di farmaci potenzialmente nocivi (13). I dati della letteratura al momento disponibili indicano come l'insorgenza di delirium sia molto comune anche nel paziente ospedalizzato per COVID 19 (14). La comparsa di delirium complica in maniera significativa la gestione del paziente ospedalizzato determinando una minore aderenza alle terapie ed in particolare, la presenza di una condizione di delirium ipercinetico, incrementa inevitabilmente il rischio di diffusione della infezione tra gli operatori sanitari (15). I principali fattori fisio-patologici alla base della alta prevalenza di delirium nel paziente affetto da COVID-19 sembrano essere: coinvolgimento diretto del SNC da parte di SARS-COV-2 a causa del rilascio di mediatori pro-infiammatori; effetto secondario a livello del SNC del danno su altri organi e sistemi (ipossia , danno metabolico); effetto di strategie sedative finalizzate alla ventilazione meccanica dei pazienti (invasiva e non invasiva); immobilizzazione prolungata; isolamento sociale (20). Da studi eseguiti su altri virus della famiglia dei Coronaviridae, l'invasione diretta del SNC da parte del virus risulta essere, in realtà, una evenienza rara, prevalente nelle fasi più tardive della patologia e tenderebbe a manifestarsi con una sintomatologia grave caratterizzata da convulsioni, alterazione acuta dello stato di coscienza e segni di ipertensione endocranica (4-5).

Più probabile appare invece il coinvolgimento del SNC mediato dalla risposta immunologica con attivazione acuta in senso citolitico delle cellule T da parte degli antigeni di superficie di SARS-COV-2, la quale nei casi di estrema disregolazione potrebbe condurre ad un quadro di encefalopatia autoimmune (18-19).

Fondamentale, in questi pazienti, è mettere in atto strategie gestionali preventive quali:

- ✓ Identificare il paziente a rischio: paziente anziano, demente, con comorbidità;
- ✓ Mantenere l'orientamento del paziente attraverso l'utilizzo di occhiali o apparecchi acustici se necessari, controllare il dolore, promuovere il ritmo sonno-veglia, mobilizzare i pazienti, mantenere un'adeguata idratazione e nutrizione;
- ✓ Ridurre al minimo gli spostamenti ambientali;
- ✓ Ottimizzare la terapia farmacologica;

L'identificazione clinica del paziente con delirium si basa essenzialmente sul riconoscimento dei segni clinici peculiari ed in particolare sull'identificazione di modifiche nello status psico-fisico del paziente rispetto alla condizione di partenza riferita da care-giver e familiari. Sintomi tipici possono essere: disorientamento ad insorgenza acuta, agitazione, disturbo dell'attenzione e dell'umore, sopore, sintomi fluttuanti, alterazione del ritmo sonno-veglia, disturbi della percezione incluse allucinazioni (visive/uditive). Di fondamentale importanza è identificare e correggere le più comuni cause responsabili di insorgenza del fenomeno psicotico ovvero: dolore, infezione, alterazioni dello stato nutrizionale, costipazione, disidratazione, ipossia, alterazioni metaboliche, cambiamenti dell'ambiente circostante (considerare anche i sovraccarichi sensoriali). Alla luce di quanto detto, diventa importante poter utilizzare uno strumento di screening rapido e validato che permetta di identificare facilmente i pazienti con delirium per poter procedere ad una loro adeguata gestione; particolare attenzione va data all'individuazione della forma di delirium ipocinetico la quale potrebbe spesso essere sottostimata. In letteratura numerosi sono gli strumenti esistenti a tal proposito (21).

Tra questi il test 4-AT basato sui criteri clinici di delirium del DSM IV (in allegato), potrebbe essere identificato come test da utilizzare in questa tipologia di pazienti data la sua elevata sensibilità (89.7%) e specificità (84.1%) e la rapidità di somministrazione (2-3 min). (tabella in allegato).

Il Management di questi pazienti si basa principalmente su strategie di tipo non farmacologico:

- Identificazione e correzione dei fattori precipitanti;
- Potenziamento delle strategie di orientamento dei pazienti: l'utilizzo dei DPI non permette il riconoscimento visivo degli operatori potenziando il disorientamento. L'anosmia e la disgeusia, conseguenza del coinvolgimento neurologico da parte di SARS-COV-2, aumentano notevolmente il rischio di iporessia severa. Andrebbe implementato, quindi, l'utilizzo di supporti sensoriali (occhiali, apparecchi acustici) e testati periodicamente gusto e olfatto. Utile la percezione da parte del paziente del ciclo luce-buio.

- Mobilizzazione precoce del paziente: la presenza di fisioterapisti dedicati sarebbe ideale al fine di utilizzare strategie specifiche di mobilizzazione attiva e passiva.

- Favorire il contatto con i familiari il più possibile attraverso comunicazioni virtuali mediante video ed audio.

L'approccio farmacologica è da riservare a quei pazienti con importante stato di agitazione psico-motoria ad alto rischio di complicanze al fine di garantire la sicurezza del paziente e degli operatori (22). Non ci sono, tuttavia, al momento linee guida disponibili per il trattamento farmacologico del delirium in paziente affetto da COVID 19. Le misure di trattamento prevedono l'utilizzo di farmaci che meno possibile interferiscano con i trattamenti in atto in particolare con i farmaci utilizzati per la gestione dell'infezione da Sars-Cov-2. **Tra i farmaci potenzialmente indicati:**

- **Melatonina:** c'è un significativo interesse nell'utilizzo di questo farmaco per il suo effetto di immunomodulatore e regolatore del sonno.
- **Alfa 2-agonisti:** si sono mostrati particolarmente efficaci sia come profilassi che come terapia nei pazienti con delirium affetti da COVID 19. Per i pazienti in terapia intensiva è consigliato la DEXMETEDOMIDINA. È un'alpha-2 agonista, sedativo-ansiolitico-analgesico che non determina depressione respiratoria. Gli effetti collaterali più frequenti sono ipotensione e bradicardia (interazione con beta bloccanti). Utilizzabile in corso di insufficienza renale, cautela nell'insufficienza epatica.
- **Agenti antipsicotici:** viene raccomandato di iniziare a basso dosaggio per minimizzare il rischio di effetti collaterali extrapiramidali e catatonia. L'ALOPERIDOLO è tipicamente la prima linea per la gestione dello stato di agitazione psicomotoria nel paziente con delirium. I primi studi osservazionali nel paziente con delirium e COVID 19 ne raccomandano l'utilizzo con cautela. QUETIAPINA: è comunemente utilizzato nella gestione dei sintomi correlati all'insorgenza di delirium nel paziente ospedalizzato. Ha una potenza relativamente bassa e un ampio intervallo di dosi. L'ipotensione è l'effetto collaterale più comune soprattutto nel paziente anziano. RISPERIDONE: è l'antipsicotico atipico più simile all'aloperidolo
- **Trazodone:** è spesso usato per il management dei disturbi del sonno in ospedale. E' particolarmente efficace per l'agitazione degli anziani che non tollerano gli antipsicotici atipici
- **Acido valproico:** può essere utilizzato nel trattamento del delirum.
- **Agonisti della dopamina:** potrebbero essere utilizzati nella gestione dei pazienti con catatonia. Tutti gli agenti agonisti dopaminergici hanno il potenziale rischio di peggiorare il delirium e i disturbi della percezione.
- **Benzodiazepine:** classicamente le benzodiazepine vanno evitate perché peggiorano il delirium a meno che non si sospetta un delirium tremens.

Considerando quanto finora detto possiamo concludere che ogni paziente ricoverato in ospedale per infezione da COVID 19 deve essere considerato a rischio di sviluppare delirium e pertanto la sua prevenzione e gestione va sempre ottimizzata.

Bibliografia

1. LiJ-Y, YouZ, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. Microbes Infect 2020 In press, journal pre-proof Available online 20 February 2020.
2. GuanW.J., NiZ.Y., ZhongN.S., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. Med Rxiv, ,[Epub ahead of print].https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974.
3. YangY., LuQ.B., LiuM.J., et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. Med Rxiv, 2020, [Epub ahead of print].DOI:https://doi.org/10.1101/2020.02.10.200216754.
4. LiuY, GayleAA, Wilder-Smith A, et al. There productive number of COVID−19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med 2020 [Epub ahead of print].doi:10.1093/jtm/taaa021.
5. Coronavirus Mortality Rate (COVID-19) - Worldometer. https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/. Accessed March 26, 2020.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
8. High KP, Bradley SF, Gravenstein S, et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(2):149-171. doi:10.1086/595683
9. Li L, Huang T, Wang Y, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. Journal of Medical Virology. n/a(n/a). doi:10.1002/
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 jmv.25757
11. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. March 2020. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
12. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers Y-M. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. Drug Saf. 2018;41(10):919-931. doi:10.1007/s40264-018-0689-4
13. Siddiqi, N., House, A., & Holmes, J. (2006). Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. Age and Ageing, 35, 350–364. doi: 10.1093/ageing/ afl005
14. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;e201127. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127.
15. Kotfis et al. Critical Care (2020) 24:176. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x
16. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, Li Z, Deng P, Zhang J, Zhong N, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. Clin Infect Dis. 2005; 41(8):1089–96.
17. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. Emerg Infect Dis. 2004;10(2):342–4.
18. Bergmann CC, Lane TE, Stohlman SA. Coronavirus infection of the central nervous system: host–virus stand-off. Nat Rev Microbiol. 2006;4(2):121–32.
19. Pilli D, Zou A, Tea F, Dale RC, Brilot F. Expanding role of T cells in human autoimmune diseases of the central nervous system. Front Immunol. 2017;8: 65
20. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. Int J Geriatr Psychiatry. 2018;33(11):1428–57.
21. Jayta De. Delirium screening: a systematic review of delirium screening tools in hospitalized patients. The Gerontologist 2015, Vol.55, No.6, 1079-1099.
22. https://www.evidence-based-psychiatric-care.org/wp-content/uploads/2020/04/SARS-COV19_Suppl_Speciale_Rivista_SIP_ita.

16. Gestione delle procedure respiratorie in sicurezza e cenni di pronazione

I pazienti con COVID-19 spesso sviluppano dispnea e/o ipossiemia circa una settimana dopo l'esordio e quelli più gravi progrediscono rapidamente verso un quadro di distress respiratorio acuto. Pertanto, la terapia di supporto respiratorio è un'importante misura di supporto vitale da mettere in atto precocemente e con i presidi adatti. Gli operatori sanitari corrono un rischio maggiore di essere infettati dai pazienti quando questi eseguono procedure di supporto ventilatorio e devono essere dotati di misure di protezione standard. I dati del Central South Hospital dell'Università di Wuhan riportano tasi di infezione tra i sanitari del 41% [1]. Esistono numerose procedure considerate ad alto rischio che possono comportare ed amplificare la trasmissione del virus. A tal fine, il gruppo di lavoro cinese ha proposto alcune accomandazioni precauzionali per le procedure respiratorie in base alle evidenze attuali.

La ventilazione a pressione positiva non invasiva è sicuramente un trattamento fondamentale nei pazienti con rapido peggioramento del quadro respiratorio ed in caso di scarsità di posti letto in Terapia Intensiva in grado di migliorare il tasso di guarigione clinica e ridurre la mortalità [1].

Le principali raccomandazioni del gruppo cinese di Zhonghua ed all. [1] sono:

Raccomandazione 1: attuazione rigorosa della prevenzione standard, della protezione professionale personale e dell'isolamento dei pazienti.

La fonte di trasmissione di COVID-19 è principalmente rappresentata dalle goccioline respiratorie (droplets). Il contagio po' avvenire anche per ad alta concentrazione di aerosol in un ambiente chiuso. Le precauzioni standard devono essere applicate di routine in tutte le aree dell'ospedale, i pazienti devono essere isolati dal contatto con i droplets ed i pazienti che non hanno una via aerea artificiale devono indossare maschere chirurgiche. Secondo l'esperienza di Guangzhou nella lotta contro la SARS, la ventilazione della stanza è importante. Secondo le linee guida pertinenti, si raccomanda di eseguire una protezione a tre livelli quando si eseguono operazioni correlate alla terapia respiratoria nel reparto di isolamento. Visiera protettiva, guanti in lattice, indumenti protettivi per uso medico (possono essere aggiunti con indumenti isolanti impermeabili usa e getta), copri scarpe e cappucci di protezione medica se necessario. L'aria condizionata centralizzata dovrebbe essere spenta.

I pazienti con ventilazione non invasiva o ventilazione invasiva devono essere isolati in una stanza singola dotata di una buona ventilazione.

È necessario aprire le finestre ogni giorno per la ventilazione, utilizzare un disinfettante contenente cloro da 2000 mg/L per pulire gli strumenti e il letto nella stanza due volte al giorno, accendere continuamente lo sterilizzatore ad aria e, se possibile, sterilizzare in modo intermittente alla luce ultravioletta, chiudere la porta prima e dopo essere entrato e uscito dal reparto. È

necessario inoltre ridurre al minimo la durata della permanenza nel reparto di isolamento e ridurre l'accesso del personale medico.

Raccomandazione 2: utilizzare misure per ridurre la diffusione dell'aerosol durante l'ossigenoterapia ad alto flusso nasale, dotando i pazienti di maschere chirurgiche.

Il flusso di gas che supera il flusso inspiratorio del paziente è una caratteristica importante della cannula nasale ad alto flusso nasale (HFNC), che può fornire un apporto sufficiente di ossigeno ed il wash-out dello spazio morto delle vie aeree superiori. Hui et al. [2] hanno monitorato la distanza di diffusione del gas espirato ad alto flusso nasale in un modello in vitro ed hanno scoperto che, la distanza di diffusione dell'espirio aumenta con l'aumentare del flusso di gas. Inoltre, la tosse del paziente può anche aumentare significativamente la distanza a cui possono arrivare i droplets e posizionare una maschera (specialmente una maschera N95) ad un paziente infetto può ridurre significativamente tale distanza. I pazienti con COVID-19 hanno spesso tosse, pertanto raccomandiamo che indossino sempre maschere chirurgiche e di provare a respirare bocca e naso chiusi quando usano HFNC. Inoltre, i risultati della ricerca mostrano che è fondamentale il corretto posizionamento del catetere nasale dell'alto flusso per ridurre il rischio di aerosolizzazione [2]. Nella pratica clinica, a causa del peso del tubo stesso, spesso questo si sposiziona; può essere utile pertanto fissare il tubo con una clip o un cordino per ridurne il peso ed evitare la fuoriuscita dalle narici. Il diametro del catetere dovrebbe essere inferiore o uguale al 50% della narice del paziente.

In conclusione, cateteri nasali ad alto flusso possano essere usati alternativamente per aumentare il comfort del paziente e aumentare il tasso di successo della ventilazione non invasiva, ma con le dovute precauzioni.

Raccomandazione 3: utilizzare una maschera chiusa (casco) ed un umidificatore con filtro antivirus durante la ventilazione non invasiva oppure utilizzare un ventilatore a doppio tubo con possibilità di posizionare i filtri sulle estremità inspiratoria ed espiratoria. Le maschere vanno posizionate saldamente sul viso per evitare perdite involontarie. Impostare sempre il ventilatore in standby prima di indossare e rimuovere la maschera.

Durante la ventilazione non invasiva, il gas espirato dei pazienti in una stanza a pressione negativa può diffondersi a un intervallo di 1 m. A causa dei diversi fori di perdita nella maschera, la distanza di diffusione aumenterà con l'aumento della pressione impostata. Studi in vivo hanno dimostrato che la ventilazione non invasiva può aumentare la deposizione superficiale di goccioline con un diametro medio> 10 µm di oltre 20 cm. In considerazione della contagiosità e della trasmissione del nuovo coronavirus simile alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS), ci riferiamo alle raccomandazioni di prevenzione della SARS: il personale sanitario dovrebbe prendere misure di protezione a tre livelli quando si prende cura dei pazienti con ventilazione non invasiva. Quando si utilizza la ventilazione non invasiva con monotubo, evitare di utilizzare una maschera con una valvola di espirazione. Evitare l'uso di un umidificatore riscaldato; se il paziente ha bisogno di utilizzare un umidificatore umidificato, come l'uso a lungo termine della ventilazione non invasiva (> 24 h), in presenza di secrezioni

dense delle vie aeree, si possono prendere in considerazione ventilatori bitubo con doppio filtro. Sostituire spesso il filtro. Se ci fosse espettorato nella maschera, dovrebbe essere immediatamente pulita con soluzione alcoolica al 75%. Per evitare che i droplets del paziente o l'aerosol espirato inquinino l'ambiente, il ventilatore deve essere messo in standby prima di indossare e rimuovere la maschera.

Evitare inutili terapie di igiene bronchiale.

Per i pazienti che necessitano di terapia con aerosol, si consiglia l'inalatore di dosi dosate con inalatore o inalatore con distanziatore per i pazienti che respirano spontaneamente; mentre il nebulizzatore a rete vibrante è raccomandato per i pazienti ventilati con indicazione a posizionare un filtro aggiuntivo nella porta espiratoria della ventilazione durante la nebulizzazione. Evitare la disconnessione del tubo del ventilatore durante l'uso del ventilatore**.**

Raccomandazione 4: si consiglia di utilizzare broncoscopi flessibili monouso. Prima dell'esame, è appropriato procedere a corretta sedazione (i miorilassanti possono essere utilizzati per pazienti ventilati meccanicamente) per ridurre tosse ed espettorato e migliorare la compliance ed anche in questo caso è necessario mettere in atto misure preventive per ridurre la diffusione dell'aerosol dei pazienti. Per i pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva, si consiglia di eseguire la broncoscopia utilizzando una maschera da ventilazione fornita di canale per il broncoscopio, in modo da garantire il massimo supporto respiratorio. Le indicazioni per la broncoscopia devono essere rigidamente valutate per evitare procedure non necessarie. Anche in questo caso devono essere effettuati tre livelli di protezione e gli operatori dovrebbero indossare cappe elettriche per la purificazione dell'aria a pressione positiva quando le condizioni lo consentono. I pazienti in ossigenoterapia, non ventilati, dovrebbero indossare una maschera chirurgica per coprire la bocca. Se necessario, è possibile aggiungere un tubo di aspirazione a pressione negativa per formare una pressione negativa locale per eliminare i droplets emessi dalla tosse del paziente. Se il paziente è ventilato meccanicamente è consigliabile l'accesso tramite un catheter mount. Immediatamente dopo la broncoscopia, inserire una bottiglia di soluzione alcoolica al 75% per l'aspirazione a pressione negativa per pulire e disinfettare il tubo di aspirazione del broncoscopio, pulire la superficie del broncoscopio con alcool al 75%, quindi sigillare il broncoscopio in un sacchetto a chiusura ermetica ed inviarlo per la sterilizzazione.

Raccomandazione 5: si raccomanda di utilizzare un video laringoscopio o un video broncoscopio per l'intubazione tracheale, utilizzando la sequenza rapida di intubazione orotracheale. Posizionare una maschera chirurgica sulla bocca paziente quando la pressione negativa nel tubo tracheale sta aspirando o intubando attraverso il naso. La pressione del palloncino delle vie aeree artificiali deve essere mantenuta a 25 ~ 30 cm H2O e la pressione del palloncino deve essere monitorata regolarmente. Il Guangzhou Institute of Respiratory Diseases ha sviluppato una maschera non invasiva con canale per intubazione tracheale o broncoscopia, che può garantire che i pazienti ricevano una ventilazione non invasiva mentre si effettua una broncoscopia e può guidare l'intubazione tracheale nasale.

Rispetto all'intubazione convenzionale, questo metodo può ridurre significativamente l'incidenza di ipossiemia durante l'intubazione tracheale in pazienti critici con insufficienza respiratoria. Inoltre, tale maschera è in grado di sigillare le vie aeree svolgere un buon ruolo nella protezione del personale medico. La tracheotomia è un fattore di rischio elevato per l'infezione del personale medico. L'intubazione orale o nasale prolungata può essere considerata per ridurre l'operazione della tracheotomia.

Raccomandazione 6: per quanto riguarda l'aspirazione, i risultati di un'analisi retrospettiva in pazienti con SARS hanno mostrato che i caregiver che avevano effettuato l'aspirazione di espettorato prima e durante l'intubazione avevano un rischio quadruplicato di infezione da SARS. Utilizzare una soluzione salina sterile o iniezione sterilizzata dopo ogni aspirazione di espettorato ed un tubo di aspirazione chiuso. Il tubo di aspirazione chiuso può essere utilizzato ininterrottamente per 1 settimana prima di prendere in considerazione la sostituzione. L'aspirazione dell'espettorato deve essere eseguita secondo necessità.

Raccomandazione 7: cercare di evitare trasferimenti di pazienti ventilati meccanicamente e, se necessario, preparare adeguatamente il trasferimento, studiando preventivamente il tragitto.

La pronazione è una strategia che, nei pazienti con ARDS severa sottoposti a ventilazione meccanica invasiva, permette di migliorare in modo significativo l'ossigenazione e di ridurne la mortalità.

I meccanismi fisiopatologici implicati sono molteplici: una miglior espansione delle zone posteriori di parenchima polmonare, l'ottimizzazione del rapporto ventilazione perfusione, in seguito alla ridistribuzione dei fluidi, l'implementazione della ventilazione nelle zone dorsali di parenchima, la riduzione della quantità di parenchima compresso dal muscolo cardiaco.

La durata ottimale della pronazione non è stata ancora definita; le modalità raccomandate sono cicli di prono-supinazione di 6/8 ore o sessioni prolungate fino a 17-20 ore.

Raramente la pronazione viene combinata con altre modalità di ventilazione, non invasiva o ad alta frequenza.

Le più recenti linee guida sul Covid suggeriscono come, per i pazienti in terapia intensiva con ARDS moderata-severa sottoposti a ventilazione meccanica invasiva, sia indicata la pronazione, che ha dimostrato di ridurre la mortalità se di durata superiore alle 12 ore (cicli di 12-16 ore).

Le complicanze più comuni di tale procedura sono le ulcere da pressione, la dislocazione/ostruzione del tubo endotracheale o di eventuali presidi vascolari, edema del volto, abrasioni corneali, transitoria instabilità emodinamica, neuropatie e lesioni del plesso brachiale.

Controindicazioni assolute sono invece: trauma facciale, ipertensione endocranica, chirurgia/traumi toraco-addominali, instabilità del rachide.

Uno studio del 2015 ha dimostrato come la pronazione, in 15 pazienti con insufficienza respiratoria acuta (Horowitz < 300) non intubati, in respiro spontaneo, abbia migliorato l'ossigenazione (Pao2/Fio2 124±50 mmHg, 187±72 mmHg, and 140±61 mmHg, PRE, PRONE, and POST steps), senza modificazioni di pH, pCO2, emodinamica e frequenza respiratoria.

Dallo studio è emerso come i benefici ottenuti sull'ossigenazione durante la pronazione non persistano a lungo dopo il ritorno alla posizione supina, con la PaO2 che dopo 6 ore dalla procedura torna a livelli più bassi, pur restando leggermente più alta rispetto al pre-pronazione.

Ogni paziente durante il ricovero è stato pronato 2 volte, con una durata media di pronazione di 3 ore. Non si sono verificate complicanze, probabilmente grazie alla breve durata dei cicli di pronazione ed al fatto che i pazienti fossero svegli, e solo due procedure sono state sospese dopo 30 minuti per scarsa tolleranza dei pazienti.

Lo studio non è stato però in grado di definire la miglior durata e frequenza delle sedute di pronazione.

Secondo le raccomandazioni della SIAARTI [3] la pronazione è raccomandata almeno 12-16h/die, meglio se entro 72h dall'intubazione endotracheale. Se efficace, va ripetuta finché P/F ≥ 150 e PEEP ≤ 10 cmH2 O e FiO2 ≤ 60% per almeno 4 ore dopo la supinazione. La procedura di pronazione va interrotta in caso di peggioramento dell'ossigenazione (riduzione del 20% del P/F rispetto alla posizione supina) o in caso di complicanze gravi. Alcuni gruppi di lavoro italiani hanno messo in atto le manovre di pronazione anche durante trattamento ventilatorio con CPAP/NIV, ma non ci sono al momento dati a riguardo in letteratura.

TECNICA DI TRATTAMENTO ANTIBATTERICO E ANTIVIRALE DELL'EFFLUSSO DA CASCO/MASCHERA PER C-PAP

(NON DOTATI DI VIA DI EFFLUSSO FORZATO VERSO VENTILATORE, TIPICO INVECE DELLA NIV)

Autore: dott. Fabio Ragazzo, Medicina Interna, Ospedale "San Bortolo", Aulss 8 Berica, Vicenza

Premessa: l'utilizzo classico di Caschi/Maschere C-PAP con efflusso libero in aria ambiente dell'espirato (Figura 1), cioè di Caschi non dotati di forzatura dell'efflusso verso respiratore (NIV tipo B-level), può comportare l'immissione in aria atmosferica di droplets, ritenute potenziale via di trasmissione di infezioni (batteriche e virali, es: COVID-19).

In emergenza, se si utilizza un Casco/Maschera per C-PAP della suddetta tipologia (Figura 1), si possono mettere in atto soluzioni di contenimento della dispersione in ambiente di droplets da espirato, mediante una modifica "ad hoc" della via di efflusso, con impiego di filtri elettrostatici o meccanici antibatterici/antivirali da frapporre tra la valvola di regolazione della PEEP e la via di efflusso stessa, predisposta su casco/maschera (Figura 2 e Figura 3)

NOTE: per convogliare tutto l'efflusso, e quindi l'espirato, nel filtro antibatterico/antivirale, bisogna inoltre chiudere, con ad esempio del nastro adesivo, il foro all'apice del manometro qualora presente (Figura 2).

La modifica "ad hoc" richiede di conseguenza un adeguato aggiustamento del calcolo della PEEP da impostare mediante valvola dedicata, che deve tenere in considerazione la specifica resistenza del filtro interposto nella via di efflusso, il cui dato è ricavabile dalla scheda tecnica relativa (tabella 1, a scopo esemplificativo).

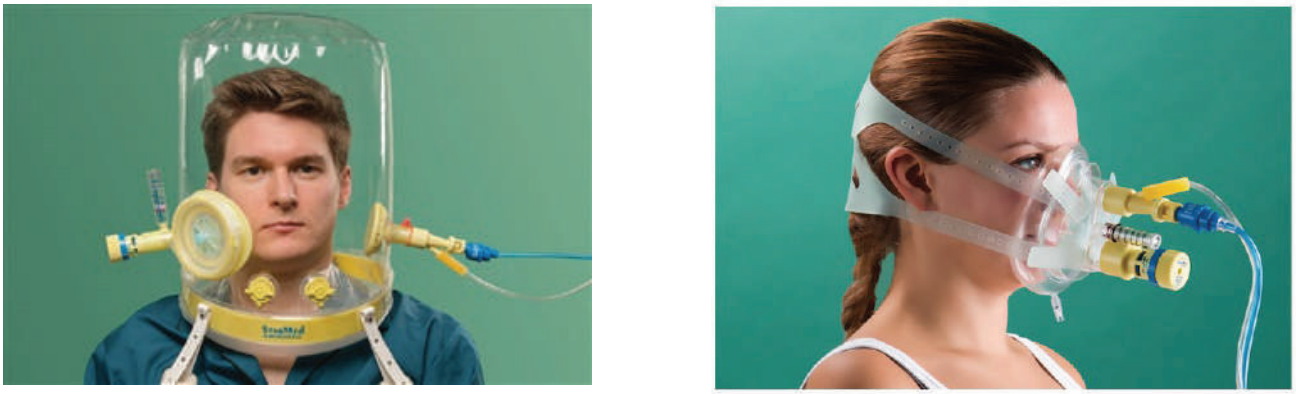


Figura 1: Esempio di Casco per C-PAP StarMed Ventukit e Maschera per C-PAP Ventumask 30

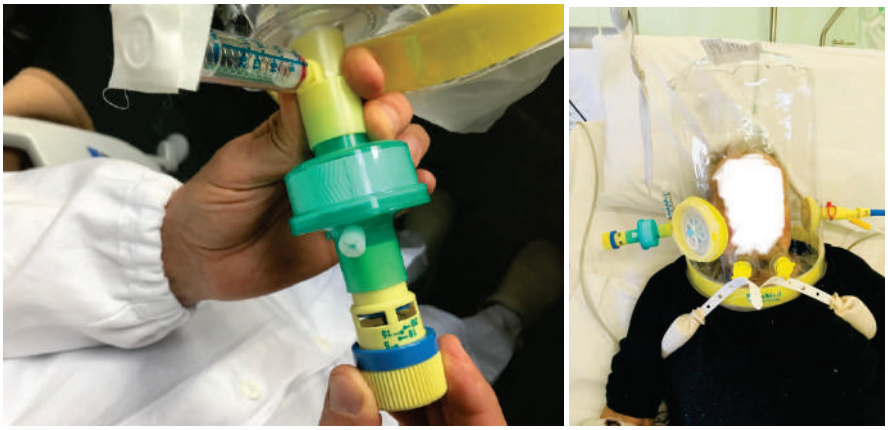


Figura 2: Esempio di applicazione “ad hoc” di un filtro elettrostatico antibatterico/antivirale, in questo caso con otturazione manuale del manometro integrato, per un totale filtraggio dell’aria di efflusso. La PEEP impostata risulta di circa: 7 cmH2O con un JET FLOW medio in casco di 50 l/min; PEEP ottenuta con 5 cmH2O generati dalla valvola PEEP e con circa ulteriori 2 cmH2O generati dal filtro SMALL.

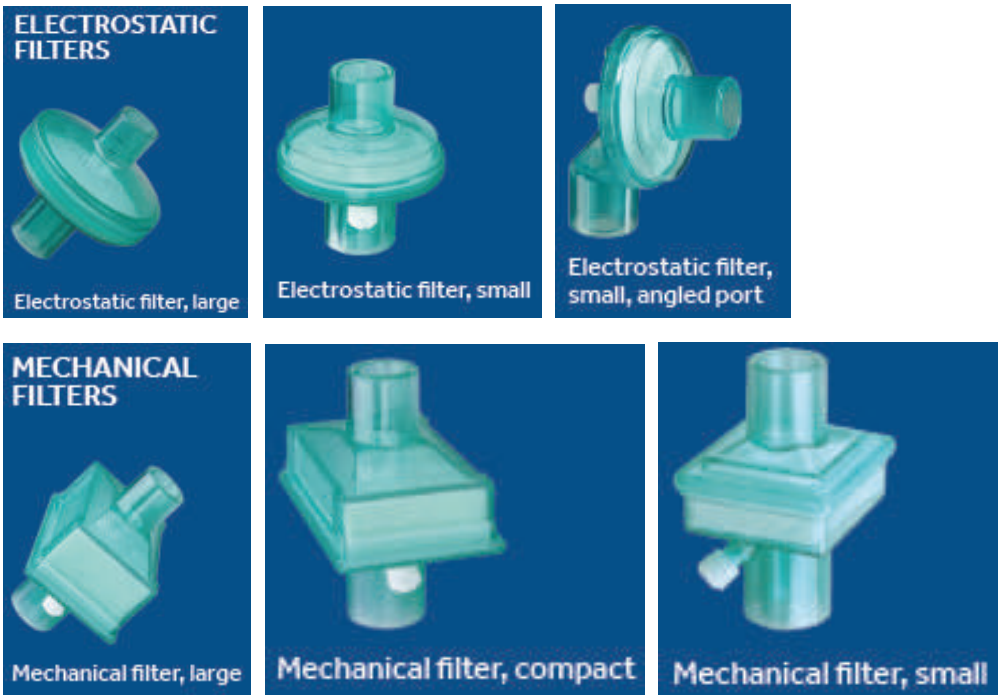


Figura 3: Esempi di filtri antibatterici/antivirali elettrostatici e meccanici con diametri di raccordo standard

ELECTROSTATIC FILTERS			
	Large	**Small**	**Small, angled port**
Catalog number	350U5865 (Without end-tidal CO_2 sampling port)	350U5879	350U19006
Quantity/box	50	50	50
Recommended tidal volume	300–1500 mL	150–1200 mL	150–1200 mL
Resistance to flow before use (ISO 9360)			
30 L/min	0.6 cm H_2O	0.8 cm H_2O	0.9 cm H_2O
60 L/min	1.5 cm H_2O	2.1 cm H_2O	2.3 cm H_2O
90 L/min	2.6 cm H_2O	3.7 cm H_2O	4.3 cm H_2O
Filtration efficiency			
Bacterial	≥99.9999%	≥99.9999%	≥99.9999%
Viral	≥99.999%	≥99.999%	≥99.999%
NaCl	≥99.592%*	≥98.096%	≥98.096 %
Internal volume	99 mL	36 mL	44 mL
Weight	35 g	19 g	21 g
Type of filtration	Electrostatic	Electrostatic	Electrostatic

MECHANICAL FILTERS				
	Small	**Compact**	**Large**	**Large** w/o gas sampling port
Catalog number	351U5979	351U5878	351U5410	351U5856
Quantity/box	50	50	50	50
Recommended tidal volume	150–1200 mL	200–1500 mL	300–1500 mL	300–1500 mL
Resistance to flow before use (ISO 9360)				
30 L/min	1.2 cm H_2O	0.8 cm H_2O	0.8 cm H_2O	0.8 cm H_2O
60 L/min	2.7 cm H_2O	1.9 cm H_2O	2.0 cm H_2O	2.0 cm H_2O
90 L/min	4.5 cm H_2O	3.2 cm H_2O	3.6 cm H_2O	3.6 cm H_2O
Filtration efficiency				
Bacterial	≥99.9999%	≥99.9999%	≥99.9999%	≥99.9999%
Viral	≥99.999%	≥99.9999%	≥99.9999%	≥99.9999%
NaCl	≥99.512%*	≥99.747%[3]	≥99.978%*	≥99.978%*
Internal volume	42 mL	66 mL	92 mL	92 mL
Weight (approx.)	24 g	39 g	47 g	47 g
Type of filtration	Mechanical	Mechanical	Mechanical	Mechanical

Tabella 1: Esempio di scheda tecnica filtri elettrostatici e meccanici Covidien DAR™, a scopo esemplificativo.

METODO DI CORREZIONE DELLA PEEP DESIDERATA

Si raccomanda di considerare la resistenza al flusso espiratorio generato dal filtro antibatterico/antivirale applicato alla valvola di impostazione PEEP, per esempio:

Se idealmente in assenza di filtro espiratorio si intendesse impostare una PEEP di 7 cmH2O, in presenza di filtro si dovrà impostare, con la valvola dedicata, una PEEP minore, tenendo in considerazione l'impatto della resistenza generata dal filtro sulla PEEP stessa, in base al flusso complessivo generato nel casco.

Quindi a scopo di semplificazione nel caso di utilizzo di casco CPAP come in figura 1:

- Nell'utilizzo di un casco C-PAP con Jet Flow medio di 50 l/min, si può considerare una resistenza media del filtro elettrostatico SMALL di circa 2 cmH2O (per il LARGE 1.2 cmH2O, secondo scheda tecnica in tabella 1);

PERTANTO

- nel caso di utilizzo del filtro antibatterico/antivirale elettrostatico SMALL inserito nella via di efflusso, se si vuole ottenere una PEEP effettiva di 7 cmH2O, impostare 5 cmH2O sulla valvola PEEP.

BIBLIOGRAFIA:

1. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 17 (0), Expert Consensus on Preventing Nosocomial Transmission During Respiratory Care for Critically Ill Patients Infected by 2019 Novel Coronavirus Pneumonia E020 2020 Feb 20 Online ahead of print.
2. HuiDS, ChowBK, LoT, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus cpap via different masks[J]. Eur Respir J, 2019, 53(4).
3. Percorso assistenziale per il paziente affetto da COVID-19 Sezione 2 - Raccomandazioni per la gestione locale del paziente critico - versione 01 Pubblicato il 14.03.2020, SIAARTI.

17. Ruolo e gestione della NIV nel paziente con COVID-19

Premesse

Circa il 5% dei pazienti sintomatici per COVID-19 può presentare condizioni cliniche tali da richiedere il ricovero in terapia intensiva con necessità di assistenza ventilatoria.

L'Insufficienza respiratoria acuta (IRA) in questi pazienti insorge tipicamente nella seconda settimana di malattia, dopo un primo periodo di replicazione virale con febbre e sintomi generali aspecifici infatti segue una fase successiva in cui l'eccessiva risposta infiammatoria in alcuni pazienti condiziona, tra gli altri, anche il danno polmonare e quindi la polmonite che trova substrato anatomopatologico in danno alveolare diffuso, infiltrati infiammatori, edema-essudato, danno endoteliale (forse il problema principale) con trombosi vascolare e coagulazione intravasale disseminata. Tra questi le alterazioni endoteliali e vascolari sembrano essere determinanti nella genesi del danno d'organo (anche ad altri distretti come rene, cuore, SNC) e per quanto riguarda l'IRA questo spiegherebbe almeno in parte la scarsa risposta alla ventilazione meccanica specie quella invasiva che, se applicata con pressioni elevate, potrebbe anche peggiorare il problema respiratorio. Nelle prime settimane della pandemia per necessità si sono gestiti molti pazienti precocemente con ventilazione invasiva in analogia a forme di IRA che mostravano similitudini quali l'ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto) per poi verificare che le condizioni non miglioravano in maniera sostanziale nella maggior parte dei casi; peraltro spesso questi pazienti giungevano in ospedale in condizioni severe dopo una prima fase abbastanza prolungata di malattia non trattata. In un momento successivo della pandemia si è quindi capito che forse la malattia andava trattata dal punto di vista medico precocemente cercando di limitare la replicazione virale e contenendo l'esagerata risposta infiammatoria e per quanto riguarda la scelta del supporto respiratorio nei pazienti con IRA si è compreso che era fondamentale una selezione accurata dei casi da destinare a trattamenti invasivi mentre invece assumevano un ruolo sempre più importante le strategie non invasive

Il paziente con IRA secondaria a polmonite da Sars-CoV-2 si presenta tipicamente ipossiemico, generalmente con alcalosi respiratoria se non concomitano problemi ventilatori, riduzione del rapporto PaO2 / FiO2, aumento del gradiente alveolo arterioso in O2 (quest'ultimo parametro è molto più utile sia per slatentizzare un deficit dello scambio gassoso in pazienti con PaO2 / FiO2 borderline sia per quantificarne grossolanamente l'entità, pertanto andrebbe utilizzato routinariamente). I meccanismi dell'ipossiemia sono legati alle alterazioni del rapporto ventilazione / perfusione (in primis per il danno vascolare) con una quota variabile di effetto shunt nelle zone alveolari escluse completamente dalla ventilazione.

La durata dell'insufficienza respiratoria è in genere prolungata per cui i pazienti che hanno necessità di supporto respiratorio vengono solitamente trattati per lungo periodo. È cruciale saper scegliere il supporto respiratorio adeguato (non invasivo versus intubazione) perché il miglior modo per minimizzare le complicanze legate alla ventilazione (invasiva in particolare) è evitarla se non è proprio assolutamente necessaria. Ed è dimostrato ormai da tempo come l'utilizzo "liberal" versus

"conservative" di ossigeno e ventilazione aumenta la mortalità in diverse condizioni cliniche9. Se in generale possiamo affermare di conoscere le indicazioni all'intubazione e alla ventilazione invasiva in altre forme di IRA, questo non è ancora chiarito per la SARI (Severe Acute Respiratory Infection) dovuta al nuovo Coronavirus: ai tradizionali indicatori che orientano verso l'intubazione (quali mancato miglioramento clinico e gasanalitico in corso di NIV con persistenza di distress respiratorio ipossiemia ed acidosi, instabilità emodinamica, arresto-periarresto, ostruzione delle vie aeree, secrezioni abbondanti e non gestibili, peggioramento della vigilanza, necessità di proteggere le vie aeree) per Sars-CoV-2 la letteratura sta valutando altri indicatori prognostici che indirizzino verso la scelta di trattare il paziente in maniera invasiva o meno, tra i quali ricordiamo: lavoro respiratorio valutato ad esempio con manometria esofagea, quantificazione delle zone ben areate del polmone alla TC.

Importanza della tipizzazione del paziente

Clinicamente il paziente con IRA secondaria a polmonite da Sars-CoV-2, più spesso maschio di età medio avanzata, può mantenere un pattern respiratorio non francamente patologico: in genere la frequenza respiratoria non è eccessivamente elevata, il respiro è profondo, con volumi correnti elevati, non vi sono segni di distress respiratorio o impegno della muscolatura accessoria alla respirazione (ad esempio assenza di contrazione fasica dello sternocleidomastoideo) e il paziente può tollerare agevolmente valori di ossigenazione compromessi. Ricordiamo che il danno d'organo in corso di ipossiemia dipende non solo dai valori assoluti di PaO2 ma anche dall'output cardiaco e dall'estrazione tissutale di O2 che di solito aumentano in maniera compensatoria in corso di ipossiemia, rendendo manifesto il danno d'organo per valori di PaO2 inferiori a 40mmHg. Il corrispettivo radiologico è in genere un impegno interstiziale diffuso alla HRTC, aree di gound glass sparse (preferenzialmente perisettali all'inizio), addensamenti / consolidamenti più frequentemente sub pleurici, a volte minimo versamento pleurico. L'ecografia mostra un pattern misto con linee B bilaterali non simmetriche e aree di white lung, saranno inoltre ben apprezzabili le irregolarità della linea pleurica, gli addensamenti sub pleurici ed eventualmente il versamento pleurico. Un paziente di questo tipo è classificabile, secondo le indicazioni della letteratura, come **fenotipo L**, nel quale la compliance polmonare risulta normale / ridotta e questo fenomeno potrebbe spiegare l'assenza di distress respiratorio differenziando il quadro da altre forme di ARDS.

Caratteristiche del fenotipo L

- compliance normale: il contenuto di gas nei polmoni è quasi normale o poco alterato.
- alterazione rapporto ventilazione / perfusione come principale meccanismo dell'ipossiemia.
- peso del polmone solo lievemente aumentato: sono presenti solo piccole aree di ground glass e piccoli consolidamenti.
- rectrutabilità bassa: poiché la quantità di tessuto non aerato è bassa (utilizzo di PEEP basse).
- assente o lieve distress respiratorio valutabile clinicamente con il reclutamento della muscolatura accessoria (es: assenza di contrazione fasica dello sternocleidomastoideo), la frequenza respiratoria di per sé non è espressione di aumentato lavoro respiratorio.
- discreta risposta a ossigenoterapia / NIV

Il secondo fenotipo descritto in letteratura è il **fenotipo H** in cui la compliance polmonare è ridotta e rappresenta circa il 20% dei pazienti con polmonite da Sars-CoV-2 e insufficienza respiratoria. Questo fenotipo può essere l'evoluzione della malattia in senso sfavorevole(inteso come passaggio dal fenotipo L al fenotipo H) per peggioramento del danno polmonare che può essere anche legato in parte al distress respiratorio che in questi casi è di norma presente e grave (danno polmonare auto indotto, SILI, a causa di importante negativizzazione della pressione intratoracica in fase inspiratoria misurabile con manometria esofagea) o addirittura provocato da elevate pressioni all'interno delle vie aeree durante ventilazione meccanica (danno polmonare indotto dal ventilatore VILI). In questi pazienti la HRTC mostra un quadro più severo con peggioramento dei fenomeni edemigeni, ampie zone di consolidamento, grave riduzione dell'areazione polmonare per fenomeni di sommersione e collasso alveolare ed effetto shunt. Questa condizione è molto simile ad altre forme di ARDS per così dire "classica" e soddisfa i criteri di definizione della Consensus di Berlino 2012.

Caratteristiche del fenotipo H

- compliance ridotta: il contenuto di gas nei polmoni è ridotto per la presenza di grandi quantità di edema.
- effetto shunt come principale meccanismo dell'ipossiemia, la gittata cardiaca perfonde ampie aree non ventilabili per edema.
- peso del polmone decisamente aumentato per la presenza di ampie aree di consolidamenti e ground glass come in alter forme di ARDS.
- alta recrutabilità: la presenza di vaste aree di parenchima non areato condiziona in teoria un'alta possibilità di reclutamento alveolare (utilizzo di PEEP elevate).
- distress respiratorio: valutabile clinicamente con il reclutamento della muscolatura accessoria (es: presenza di contrazione fasica dello sternocleidomastoideo) o con la manometria esofagea che mostra ampie variazioni della pressione intrapleurica.
- non risposta a ossigenoterapia / NIV

La distinzione dei due fenotipi sopradescritti, caratterizzati da meccanismi fisiopatologici diversi, è essenziale per la gestione globale del paziente e anche per la scelta del supporto respiratorio. Il paziente L è verosimilmente un paziente in una fase più precoce del suo problema respiratorio, meno grave, e andrebbe gestito in maniera conservativa, non invasiva, evitando l'intubazione anche per parametri di ossigenazione compromessi con l'obiettivo di dare il tempo alla terapia medica e alla malattia di compiere il decorso naturale. La sua gestione quindi si discosterebbe dalle indicazioni proposte dalle linee guida sulla ARDS che prevederebbero intubazione precoce e ruolo marginale della non invasiva (Figura 1). Il fenotipo H, più grave, invece assomiglia decisamente di più ad altre forme di ARDS e pertanto dovrebbe essere gestito come tale, preferenzialmente in maniera invasiva senza dilazionare l'intubazione.

Vero è che comunque in molti casi, anche se l'intubazione risulterebbe indicata sulla base dei criteri clinici, radiologici e gasanalitici in pratica non è attuabile perché il paziente è anziano, affetto da comorbidità e malattie croniche importanti, rimanendo quindi soltanto candidabile a trattamenti non invasivi al di fuori delle terapie intensive. È ipotizzabile che alla genesi dei diversi fenotipi, oltre alla durata di malattia non trattata e le comorbidità, possano concorrere anche: la gravità dell'infezione, la risposta individuale, lo stato preesistente del sistema toraco-polmonare.

Scelta del supporto respiratorio e gestione del trattamento in corso di polmonite da Sars-CoV-2

Il primo approccio per correggere l'ipossiemia dovrebbe essere attraverso i **sistemi per ossigenoterapia** tradizionale, come la maschera di Venturi che garantisce alti flussi oltre che precise ed elevate FiO2. Opportuno aumentare la FiO2 progressivamente se non si corregge l'ipossiemia e avere cura di mantenere una mascherina chirurgica sopra la maschera Venturi per limitare la dispersione del virus nell'ambiente. Gli occhialini nasali oltre che meno efficaci nel paziente acuto in termini di flusso e FiO2 sembrerebbero aumentare la dispersione ambientale per cui non sarebbero indicati. Se la maschera di Venturi non è sufficiente a garantire ossigenazioni adeguate si potrebbe passare alla maschera con reservoir che garantisce FiO2 elevate nei pazienti senza picchi di flusso inspiratorio elevati (poco dispnoici) o alle cannule nasali ad alto flusso con miscela riscaldata e umidificata (**HFNC**): questo sistema, seppur gravato anch'esso da rischi di dispersione ambientale del virus (e quindi utilizzabile preferenzialmente in ambienti dotati di pressione negativa), risulta efficace perché garantisce alti flussi, precise FiO2 anche elevate e ottimo confort per il paziente. Anche in questo caso è d'obbligo la mascherina chirurgica correttamente posizionata al di sopra del naso e della bocca del paziente. Se inefficaci questi primi semplici presidii il passo successivo in termini di aggressività terapeutica è la ventilazione non invasiva (**NIV**) in modalità CPAP (pressione positiva continua) o doppio livello di pressione che andrebbe praticata anch'essa, per limitare l'esposizione degli operatori, in ambienti con pressione negativa e soprattutto in aree critiche con adeguato monitoraggio, personale esperto e rapido accesso all'intubazione e alle terapie intensive in caso di peggioramento. Come è noto non ci sono dati solidi in letteratura riguardo l'utilizzo della NIV in questi pazienti, non bisogna però fare l'errore di considerarla una metodica non efficace alla stregua di quanto accade in corso di ARDS perché, come abbiamo già detto, il fenotipo L è un paziente con caratteristiche assolutamente diverse e peculiari. L'applicazione di una pressione positiva (ad esempio CPAP) troverebbe il suo razionale nel ridurre le negativizzazioni della pressione intratoracica durante l'inspirazione, nel migliorare il rapporto ventilazione / perfusione reclutando in parte unità alveolari con effetti positivi sull'ossigenazione. Con attenzione all'emodinamica del paziente perché in questo particolare contesto clinico PEEP (pressioni positive di fine espirazione) troppo elevate, oltre che rischiare di peggiorare il danno polmonare per sovradistensione di alveoli non interessati da essudato, potrebbero compromettere il ritorno venoso e l'output cardiaco, e quindi il trasporto di ossigeno ai tessuti. In genere pressioni di supporto in fase inspiratoria non sono necessarie in questi pazienti che nella maggior parte dei casi mantengono volumi correnti normali/elevati e buona ventilazione polmonare, a meno che non vi siano deficit ventilatori

cronici preesistenti. Anzi è importante non contribuire ad aumentare il volume corrente che potrebbe peggiorare il danno polmonare.

Di seguito proponiamo uno semplice schema che potrebbe essere di guida per la scelta del supporto respiratorio nel paziente con IRA da polmonite Sars-CoV-2

	SpO2 % *		**FR**	**in**	**Terapia con**
	<95	e	>20	AA	Ventimask o Reservoir
	<92	e/o	>20	Ventimask o Reservoir	HFNC/CPAP/Bilevel
	<92	e/o	>25	HFNC	CPAP/Bilevel
	<92	e/o	>25	CPAP/Bilevel	Valuta Intubazione

Target SpO2 92-96%, 88-92% in pz con noto deficit ventilatorio ostruttivo o restrittivo

Legenda: SpO2 saturazione in ossigeno dell'emoglobina, FR frequenza respiratoria, AA aria ambiente, HFNC alti flussi umidificati e riscaldati con cannule nasali, CPAP pressione positiva continua nelle vie aeree.

La CPAP può essere erogata con diversi sistemi:

- **generatori di flusso tipo Venturi**: possono essere integrati nel sistema (in caso di disposable) o esterni con corpo macchina. Sono sicuramente i sistemi più performanti per erogare CPAP perché utilizzano elevati flussi in grado di soddisfare le esigenze inspiratorie anche dei malati più dispnoici, però probabilmente sono i sistemi più gravati da dispersione ambientale del virus perché l'elevato flusso in eccesso viene smaltito generalmente nell'ambiente attraverso la valvola PEEP. È consigliabile quindi, in questa situazione, utilizzarli come seconda scelta e abbinare sempre almeno 2 filtri igroscopici antibatterici e antivirali, uno posizionato tra corpo macchina e circuito (o all'ingresso della finestra che richiama aria ambiente) e un secondo subito prima della valvola PEEP (ad esempio tra maschera o casco e valvola).

- **ventilatori**: generalmente tutti i ventilatori per NIV con tecnologia a turbina offrono la possibilità di fare CPAP. Proprio perché tecnologicamente diversi dai generatori Venturi, utilizzano in genere flussi di miscela più bassi che si adeguano in tempo reale alle esigenze inspiratorie del paziente. Per questo risultano certamente più sicuri per quanto riguarda la dispersione ambientale del virus ma a volte meno performanti nel mantenere costanti le pressioni in fase inspiratoria se il paziente presenta picchi di flusso elevati. Con un circuito bitubo la dispersione ambientale è probabilmente minore poiché la linea espiratoria convoglia l'espirato all'interno della macchina con ulteriore filtraggio: comunque è consigliabile utilizzare filtri igroscopici antibatterici e antivirali all'ingresso della

linea inspiratoria, all'uscita della linea espiratoria e tra la maschera o casco e il circuito. I ventilatori monotubo con valvola espiratoria o perdite intenzionali convogliando all'esterno l'espirato del paziente sono probabilmente più rischiosi per la dispersione ambientale del virus: in questo caso è consigliabile utilizzare 2 filtri igroscopici antibatterici e antivirali, uno all'ingresso del circuito (tra ventilatore e tubo), il secondo tra maschera o casco e valvola espiratoria o perdita intenzionale (di solito poste al termine del tubo, vicine all'interfaccia paziente).

Cruciale è anche la **scelta dell'interfaccia** che influisce sia sull'efficacia del trattamento che sul rischio di disseminazione ambientale del virus. È consigliabile in generale utilizzare maschere "non ventilate" cioè senza perdite intenzionali (che dovranno essere presenti sul circuito in caso di utilizzo di ventilatore monotubo). La maschera facciale rimane la più indicata in urgenza, la migliore in termini di efficacia (pressioni e FiO2 costanti) ma può esporre al rischio di perdite e quindi di disseminazione ambientale così come la maschera total face. Da questo punto di vista il casco sembra offrire qualche garanzia in più anche se non tutti i ventilatori a turbina garantiscono flussi adeguati ad evitare il fenomeno del rebreathing di CO2 con conseguente rischio di ipercapnia. Inoltre, se utilizzato in modalità a doppio livello di pressione il casco con alcuni ventilatori potrebbe generare problematiche relative all'attivazione dei trigger e al monitoraggio del volume corrente.
Il casco offre anche il vantaggio di un miglior confort per il paziente sottoposto a trattamenti prolungati, come avviene di solito in questa patologia, consente di bere e di introdurre sonde attraverso appositi pertugi, di contro può essere fastidioso il rumore percepito al suo interno dal paziente (ma si possono utilizzare tappi auricolari), richiede almeno 2 operatori e qualche minuto per essere posizionato correttamente e comunque ha un costo superiore rispetto alle altre interfacce. Critico per la dispersione ambientale del virus può essere il momento in cui viene rimosso, procedura che deve essere fatta con cautela da parte del personale collocandosi se possibile posteriormente al paziente. In ogni modo prima di utilizzare il casco con un ventilatore a turbina confrontarsi con il fornitore / produttore della macchina e consultare il manuale di istruzioni per verificarne la compatibilità. Dal punto di vista operativo potrebbe essere consigliabile iniziare con casco nelle prime ore / giorni di trattamento poi nel momento dello svezzamento considerare la possibilità di passare a maschere facciali / total face, in questa fase evitare lunghe pause dalla ventilazione per scongiurare fenomeni di dereclutamento, considerare sempre l'adattamento elettivo di ogni singolo paziente alle diverse interfacce, garantire sempre la pulizia della cute, l'utilizzo di barrire di protezione e la rotazione di interfacce diverse in caso di lesioni da pressione. In letteratura sono riportati pochi dati sull'efficacia della pronazione anche parziale durante NIV nel migliorare i parametri di ossigenazione, è comunque un'opzione da considerare prima di sancire il fallimento della NIV.

Come tutti i pazienti in ossigenoterapia, ed ancor più in quelli il cui trattamento preveda l'applicazione di pressioni positive, è indispensabile un continuo, seppur semplice, **monitoraggio** non invasivo. Tra i parametri da valutare la SpO2 è certamente di fondamentale importanza anche se, soprattutto nelle prime fasi, può risultare falsamente rassicurante. Ciò

perché il paziente col fenotipo L, iperventilando, corregge abbastanza bene l'ipossiemia e determina uno spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina in virtù dell'ipocapnia e dell'alcalosi respiratoria. Un indicatore molto importante è la frequenza respiratoria (FR) anche se, come la SpO2, nelle forme iniziali di malattia può avere valori che si discostano poco dalla norma malgrado la severa ipossiemia. Frequenza cardiaca e pressione arteriosa sono altri due valori da rilevare con regolarità. Il bilancio idrico va assolutamente misurato al fine di evitare che esso sia positivo (situazione che peggiorerebbe l'edema alveolare). L'emogasanalisi arteriosa rappresenta, come nelle altre forme di insufficienza respiratoria, l'esame principe. Tuttavia, se imprescindibile quella al tempo zero, si devono evitare controlli troppo ravvicinati vista la lunga durata del supporto respiratorio. I controlli dovrebbero essere effettuati minimo ogni 24 ore a meno di variazioni importanti delle condizioni cliniche del paziente. Essendo una forma di insufficienza respiratoria ipossiemica e non ipercapnica, la frequenza delle emogasanalisi potrebbe essere ridotta monitorizzando il ROX index. Il vantaggio di questo indice è che esso è totalmente non invasivo e di facile applicabilità. Esso è calcolato mediante la seguente formula: (SpO2/FiO2)/FR. Sebbene sia stato analizzato principalmente in uno studio su polmoniti trattate con alti flussi con cannule nasali (ove si evidenziava che valori sotto a 4.8 avevano un significato prognostico negativo), questo indice può certamente fornire un trend di risposta alla terapia in atto e farci porre particolare attenzione quando il paziente scende a valori inferiori a 8. In ultimo anche l'ecografia toracica è certamente molto utile in fase di monitoraggio del trattamento.

Di seguito riportiamo alcune indicazioni pratiche per l'utilizzo della NIV in pazienti con IRA secondaria a polmonite da Sars-CoV-2.

- prima scelta: ventilatore bitubo con casco (se compatibile = flussi adeguati ad evitare rebreathing) e 3 filtri igroscopici antibatterici e antivirali (all'ingresso della linea inspiratoria, all'uscita della linea espiratoria e tra casco e linea espiratoria/circuito a Y, da sostituire ogni 12/24 ore).
- seconda scelta: ventilatore monotubo con valvola espiratoria / perdite intenzionali e casco, 2 filtri igroscopici antibatterici e antivirali, uno all'ingresso del circuito (tra ventilatore e tubo), il secondo tra interfaccia e valvola espiratoria / perdita intenzionale
- terza scelta: generatore di flusso Venturi con abbinato pallone reservoir se necessario e casco, 2 filtri igroscopici antibatterici e antivirali, uno posizionato tra corpo macchina e circuito o all'ingresso della finestra che richiama aria ambiente e un secondo tra interfaccia e valvola PEEP
- seconda scelta: maschere facciali / total face non ventilate.
- Pulire e sanificare adeguatamente il ventilatore esternamente, sostituzione dei filtri antibatterici ed antivirali ogni 12/24 ore sullo stesso paziente. La decontaminazione completa deve essere riservata ai casi in cui il ventilatore verrà utilizzato per un paziente non positivo.
- Smaltire precocemente i materiali monouso (maschere, circuiti, filtri) utilizzati nei pazienti positivi.
- Modalità: CPAP / PEEP8-10max 12 cm H2O
- FiO2 adeguata per mantenere SpO2 92-94%, non superare SpO2 96-98%

- se si utilizza ventilatore con supporto di pressione: Pressure Support da 6 cm H2O e non superiore a 15 cm H2O (evitare volumi correnti troppo elevati, target 4-6ml/Kg peso ideale), Rise Time breve (rampa ripida), trigger inspiratorio adeguatamente settato per evitare fenomeni di dissincronismo, ciclaggio a flusso settato al 20% picco flusso inspiratorio (a meno che non sussista BPCO, flow limitation, 40% del picco), tempo inspiratorio massimo 1,25 secondi, Frequenza Respiratoria di back up 10 atti minuto con tempo inspiratorio di 1 secondo.
- Controllo clinico e gasanalitico a 2 ore dall'inizio della NIV, se mancato miglioramento (frequenza respiratoria, pattern respiratorio, SpO2, PaO2 / FiO2, score neurologico secondo Kelly) considerare intubazione e ventilazione invasiva.
- Utilizzo di score in fase di monitoraggio come il MEWS o il ROX index (SpO2/FiO2/Frequenza Respiratoria): quest'ultimo risulta buon predittore di fallimento del trattamento con HFNC nei pazienti con polmonite. Valori di riferimento in questo contesto sono: ROX $\geq$4.88 a 2-6-12 ore dall'inizio del trattamento = basso rischio di fallimento / intubazione, ROX<2.85 a 2 ore, <3.47 a 6 ore, <3.85 a 12 ore = alto rischio di fallimento / intubazione. È ipotizzabile un suo utilizzo per il monitoraggio del trattamento non invasivo in generale nei pazienti con IRA secondaria a polmonite da Sars-CoV-2.

Raccomandazioni

- In generale la NIV nei pazienti ipossiemici acuti (IRA "de novo") quali SARI, polmonite grave, altre pandemie dovute a virus respiratori del passato, ARDS, non è indicata dalle Linee Guida poiché non è efficace nel modificare in senso positivo la prognosi (non riduce la mortalità, non riduce la necessità di intubazione). Per Sars-CoV-2 il ruolo della NIV è però ancora da definire.
- Nei pazienti con SARI da nuovo coronavirus e fenotipo L senza grave distress respiratorio HFNC e NIV potrebbero avere un ruolo nel migliorare la dispnea e l'ossigenazione quando l'ossigenoterapia tradizionale non è efficace; in questa categoria di pazienti si dovrebbe cercare di evitare l'intubazione in modo che non risulti una procedura affrettata potenzialmente causa di complicanze e peggioramento del danno polmonare.
- I pazienti più gravi con distress respiratorio e fenotipo H vanno invece gestiti in maniera invasiva secondo le linee guida per l'ARDS, quindi il ruolo della non invasiva è marginale e non va dilazionata l'intubazione.
- Ventilare in maniera "gentile" con basse pressioni (PEEP 8-10 cm H2O) anche in NIV i pazienti con fenotipo L.
- Utilizzare, se possibile, sistemi, interfacce e filtri che limitino al massimo la dispersione ambientale del virus.

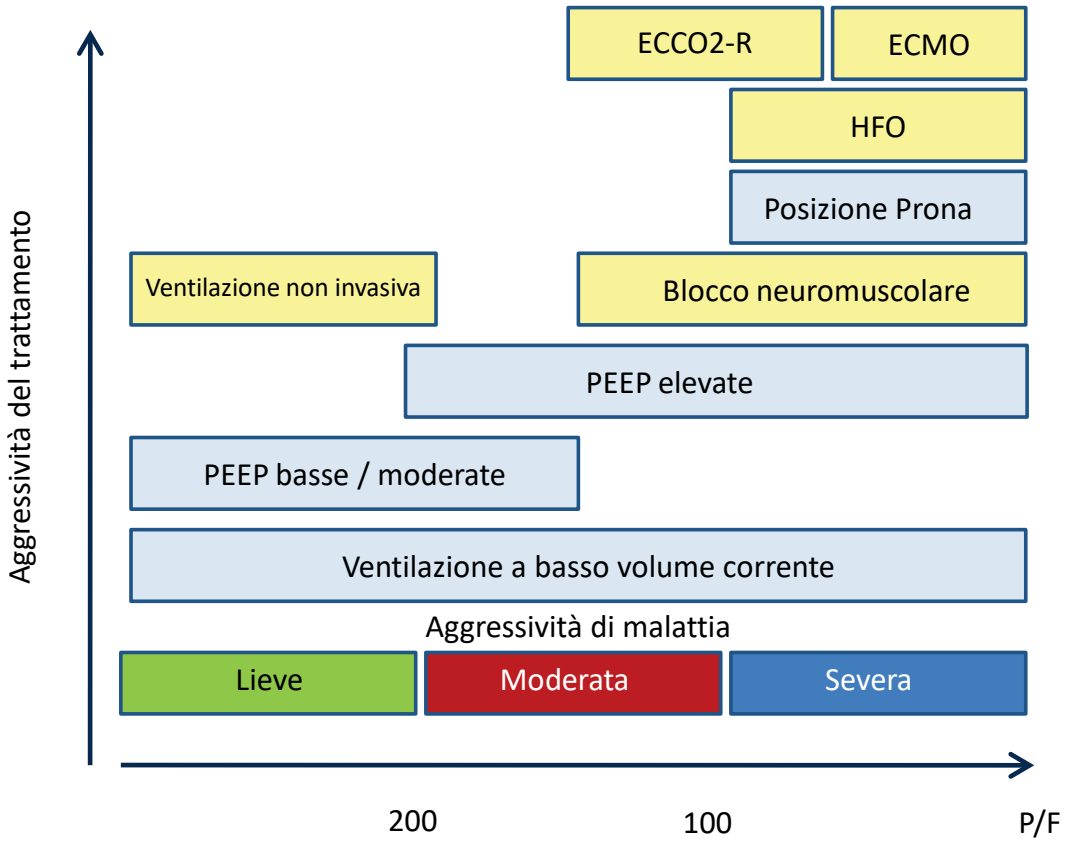


Figura 1: supporto respiratorio in corso di ARDS. Valori di PaO2 / FiO2 (P/F) ottenuti in CPAP (pressione positiva continua nelle vie aeree).

BIBLIOGRAFIA:

- *Gestione pneumologica dei pazienti con infezione respiratoria da COVID-19-AIPO-SIP-ITS*
- *Caratteristiche, valutazione e trattamento Coronavirus (COVID-19) Marco Cascella ; Michael Rajnik ; Arturo Cuomo ; Scott C. Dulebohn ; Raffaela Di Napoli .*
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2019 Novel Coronavirus. https://www cdcgov/coronavirus/2019-ncov/about/ index.html*
- *European Centre for Disease Prevention and Control https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china*
- *Istituto superiore di sanità. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/*
- *World Health Organization (WHO). https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situationreports*
- *Zhang Y, Xu J, Li H, Cao B. A novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a call for action. CHEST. 2020 Feb 14.*
- *Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Jan 24.*
- *Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Feb 17.*
- *Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Jan 24.*
- *Spina S, Marrazzo F, Migliari M, et al. The response of Milan's Emergency Medical System to the COVID-19 outbreak in Italy. Lancet Respir Med. 2020 Feb 18.*
- *Gattinoni L. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? (2020) Intensive Care Medicine; DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2*
- *SIAARTI Versione Percorso assistenziale per il paziente affetto da COVID-19 Sezione 2 – Raccomandazioni*
- *Roca O. et al, An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of nasal high flow therapy, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2019 Jun*

18. COVID-19: Utilizzo degli SCORE clinici

INTRODUZIONE

Durante la pandemia da Covid- 19 sono stati numerosi i modelli utilizzati e proposti nei pazienti critici per la rapida identificazioni dei soggetti a maggior rischio di complicanze. La recente letteratura afferma che alcuni di questi modelli siano stati validati, tuttavia gli studi sono ancora pochi e limitati nei numeri. Esistono anche alcuni score già esistenti che sono stati adattati ed utilizzati nei pazienti affetti da polmonite Covid-19.

Il forte aumento recente delle infezioni da Covid-19 ha messo a dura prova i sistemi sanitari di tutto il mondo; c'è un bisogno urgente per un'efficace diagnosi precoce, in pazienti con sospetto di malattia e soprattutto una stima della prognosi di in pazienti con malattia confermata.

Il test dell'acido nucleico virale e la tomografia computerizzata al torace (CT) sono standard

metodi per diagnosticare covid-19, ma richiedono tempistiche non rapide.

Sappiamo inoltre che i pazienti anziani e con comorbidità (malattia polmonare ostruttiva, malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete mellito) sono più vulnerabili e con alto rischio di mortalità dopo aver contratto infezione da Covid-19.

Allo stato dell'arte tutti i modelli studiati presentano un elevato rischio di parzialità, suscitando preoccupazione che le loro previsioni potrebbero essere inaffidabili se applicate nella pratica quotidiana.

Ancora molti dati devono emergere sulla validità di tutti questi punteggi nei pazienti con COVID-19 prima che le raccomandazioni sul loro uso possano essere adeguatamente formulate.

Proponiamo di seguito alcuni SCORE (BRESCIA-BECLAP-NEWS-qSOFA- FADOI-COMPLIMED) tra quelli più comunemente usati nella pratica clinica e più facilmente somministrabili ai pazienti già ricoverati ai fini di un più rapido approccio prognostico.

BRESCIA SCORE

Questo algoritmo è un approccio graduale alla gestione dei pazienti con polmonite DA COVID-19 confermata/presunta. (1)

PREMESSE

- In Italia, questo punteggio viene utilizzato in pazienti affetti da POLMONITE COVID-19 che hanno avuto sintomi di COVID-19 nei 7 giorni precedenti, con PCR elevata o alto sospetto clinico per COVID-19.
- È uno score utilizzato per ogni singolo paziente con queste diagnosi, nell'ospedale di Brescia, Italia, dove è stato sviluppato per confrontare e riassumere rapidamente la severità clinica di un paziente durante questa pandemia.

- È stato rapidamente sviluppato in Italia durante la crisi COVID-19 e non è stato convalidato o testato in altre popolazioni; è stato anche sviluppato mentre il mondo sta ancora imparando ogni giorno qualcosa in più su COVID-19.

- È pensato per essere dinamico e frequentemente rivalutato dopo gli interventi; la frequenza di rivalutazione è per giudizio clinico. Un paziente nuovo instabile potrebbe aver bisogno di essere rivalutato ogni 15 minuti, per esempio, mentre un paziente stabile dal punto di vista medico può aver bisogno di rivalutazione ogni 6-12 ore. Se a un paziente viene assegnato un nuovo punteggio in base a questi criteri, anche la gestione medica e respiratoria dovrebbe cambiare.

- Ai pazienti viene inoltre assegnato un sotto-punteggio utilizzando i risultati degli Rx torace giornalieri per aiutare a stratificare ulteriormente i pazienti; A 3 quadranti di ogni polmone viene assegnato un punteggio, 0-3, dove 0 punti indica assenza di opacamento, 3 punti, invece, opacamento completo. I vari punteggi vengono quindi sommati. Ad esempio, un paziente al "Livello 3 con 12 punti su Rx torace" sarebbe molto più grave di un paziente a "Livello 3 con 2 punti su Rx torace".

- Nota: mentre molti Colleghi in Nord America hanno sollevato preoccupazioni circa il rischio di diffusione di particelle virali data dall'utilizzo delle NIV/HFNC a carico degli operatori sanitari, i medici italiani hanno incluso queste strategie di ventilazione nei loro percorsi perché semplicemente non hanno abbastanza ventilatori per accogliere tutti i pazienti e l'unica altra alternativa per questi pazienti sarebbe stata la morte.

Perché utilizzarlo

Questo punteggio utilizza sia le caratteristiche dell'esame del paziente sia la necessità di aumentare i livelli di supporto respiratorio (NIV, intubazione, pronazione) per aumentare le raccomandazioni di trattamento.

Semplifica drasticamente il riepilogo clinico dello stato di un paziente e rende incredibilmente facile confrontare i pazienti tra loro e l'andamento nel tempo. Consente inoltre agli operatori sanitari di monitorare i pazienti che si avvicinano a un punto critico (esempio: Livello 3, probabilmente avvicinandosi alla necessità di intubazione).

Criteri da valutare per lo score in paziente con polmonite COVID-19 oppure sintomi da 7 giorni e PCR elevata e/o alto sospetto di COVID-19

1. **Paziente dispnoico, incapace di parlare, dispnea a riposo / con il minimo sforzo**
2. **Frequenza respiratoria > 22 atti/minuto**
3. **PaO2 <65 mmHg oppure SpO2 < 90%**
4. **Ripetizione della Rx torace sta peggiorando significativamente**

POSSIBILITÀ

LIVELLO 0: cioè nessun riscontro dei 4 criteri.

Gestione livello 0: monitorizzare il paziente con saturimetria periferica e valutazione clinica.

LIVELLO 1: positività solamente di uno dei 4 criteri

Gestione Livello 1: fornire O2-terapia, mantenere il paziente monitorato con saturimetria periferica e valutazione clinica.

LIVELLO 2: positività di 2 dei 4 criteri

Gestione Livello 2: Eseguire RX torace e antibiogramma (ABG), fornire O2-terapia, mantenere il paziente monitorato con saturimetria periferica e valutazione clinica.

LIVELLO 3: positività di 3 dei 4 criteri

Gestione Livello 3: Si raccomanda una prova di ventilazione non invasiva (CPAP/BiPAP) oppure O2-terapia ad alto flusso (HFNC). Se si verifica peggioramento delle condizioni cliniche del paziente nonostante il supporto respiratorio non invasivo è raccomandata intubazione. In caso contrario, eseguire RX torace ogni 2 giorni e ABG due volte al giorno.

LIVELLO 4: positività di > di 2 criteri ma paziente non intubato

Gestione Livello 4: seguire i protocolli di terapia intensiva

LIVELLO 5: paziente intubato in CMV ma con P/F> 150 mmHG

Gestione Livello 5: cercare di ridurre al minimo la sedazione (RASS da -1 a 0). Eseguire SBT tutti i giorni.

LIVELLO 6: paziente intubato in CMV, con P/F < 150 mmHg

Gestione Livello 6: cercare di ridurre al minimo la sedazione (RASS da -1 a 0).

LIVELLO 7: paziente intubato in CMV, P/F < 150 mmHG, in blocco neuromuscolare (NMBA)

Gestione Livello 7: ottimizzare PEEP, provare a sospendere NMBA, ottimizzare volemia.

LIVELLO 8: tutti i precedenti cui si aggiunge pronazione ed ECMO

Gestione Livello 8: Livello di estrema complessità medica dato il fallimento di altre opzioni di gestione; rinviare alle competenze specialistiche.

Note: la gestione terapeutica è in continua evoluzione; pertanto si rimanda ai clinici la scelta del trattamento specifico del paziente.

BECLAP-D SCORE

È un indicatore accurato di mortalità precoce (a 3 mesi) in pazienti non oncologici, che permette ai medici di identificare precocemente delle priorità gestionali. (2)

La prognosi ha un ruolo centrale nelle decisioni, ma molti studi considerano prognosi a lungo termine (ad esempio 1 anno).

Tale score deriva da uno studio osservazionale che ha coinvolto 5 unità di Medicina Interna italiane, con un totale di 2788 pazienti da cui sono stati esclusi i pazienti oncologici (644).

I restanti 2144 pazienti, di cui 1021 donne, sono stati eseguiti per 6 mesi.

Il BECLAP-D score è un calcolatore validato che include 6 fattori, il cui risultato fornisce una probabilità di morte a 3 mesi in pazienti non oncologici

1. **ETA'**
2. **SESSO**
3. **ALLETTAMENTO**
4. **CLEARANCE DELLA CREATININA**
5. **ALBUMINEMIA**
6. **DISFAGIA**

ESEMPIO:

Uomo di 74 anni, allettato, disfagico, con clearance creatininemia di 33.6, albuminemia di 3 avrà un BECLAP score di 67.1%

Una donna con identiche caratteristiche (compreso peso corporeo) avrà BECLAP score di 60.5.

N.E.W.S. (National EarlyWarning Score)

È uno strumento di sorveglianza elaborato dalla comunità scientifica internazionale come indicatore preventivo del degradarsi delle condizioni dei pazienti. (3)

Nell'ultimo decennio sono state effettuate varie ricerche in ambito clinico e sanitario per trovare dei metodi standard per valutare e migliorare tre importanti fattori:

1) Riconoscere precocemente gli stati di deterioramento delle condizioni del paziente

2) Creare delle procedure standard, sicure e tempestive, per le cure

3) Aumentare la qualità di assistenza al paziente

Tutto questo perché da alcuni studi svolti dall'agenzia sanitaria NCEPOD britannica, iniziati nel 2006, è emerso che il tempo intercorso tra l'inizio del peggioramento delle condizioni cliniche e il trasferimento di un paziente in reparti di terapia intensiva era troppo lungo.
La conclusione che ne derivò fu che migliorando le situazioni assistenziali inadeguate, si sarebbe potuto evitare un numero importante di decessi. A questo scopo sono nate molte versioni di un semplice strumento di controllo delle funzioni vitali, il cosiddetto EWS: Early Warning Score.

Il concetto alla base di EWS è la raccolta di parametri vitali in una scala a punteggi che fornisca un indice chiaro, standard e di immediata comprensione al fine di mettere in atto una risposta clinica prestabilita e uniformata. Nel 2012 il Royal College of Physicians (RCP) ha sviluppato e redatto un EWS Nazionale che ha lo scopo di essere condiviso da tutti i servizi assistenziali e che è presente nelle direttive regionali italiane, il N.E.W.S.

IL NEWS prevede la valutazione di 6 parametri vitali:

1. **Frequenza respiratoria**
2. **Frequenza cardiaca**
3. **Temperatura corporea**
4. **Pressione arteriosa sistolica**
5. **Stato di coscienza**
6. **Saturazione d'ossigeno**

Al risultato delle misure si attribuisce un numero per ciascun parametro.

Tabella 1

PARAMETRI FISIOLOGICI	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza del respiro	≤ 8		9-11	12-20		20-24	≥ 25
Saturazione d'ossigeno	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Ossigeno supplementare		SI		NO			
Temperatura corporea	≤ 35,0		35,1 - 36,0	36,1 - 38,0	38,1 - 39,0	≥ 39,1	
Pressione sistolica	≤ 90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥ 220
Frequenza Cardiaca	≤ 40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥ 131
Stato di coscienza				Vigile			Richiamo verbale dolore provocato coma

La somma dei singoli punteggi determina il valore del N.E.W.S., ovvero l'indice di severità delle condizioni cliniche.

In base al valore N.E.W.S. rilevato, si devono attuare le risposte cliniche descritte nella tabella 2.

La frequenza oraria delle misurazioni indicata nello strumento N.E.W.S. è uno dei fattori fondamentali per garantire l'efficacia di monitoraggio e quindi delle cure.

PUNTEGGIO NEWS	FREQUENZA DEL MONITORAGGIO	RISPOSTA CLINICA
0	Minimo ogni 12 ore	Continuare l'uso della carta NEWS
Totale: 1-4	Minimo ogni 4-6 ore	Allertare il personale infermieristico direttamente responsabile del paziente. Il personale decide il livello di allerta necessario.
Totale: ≥ 5 3 in un solo parametro	Almeno ogni ora	L'infermiere informa il team medico. Il medico responsabile valuta urgentemente il paziente. Il livello assistenziale deve essere adeguato alla gravità clinica.
Totale: ≥ 7	Monitoraggio continuo	L'infermiere chiama in emergenza il team medico. Il team medico provvede alle cure ed eventualmente chiama lo specialista. Viene preso in considerazione il trasferimento in un reparto subintensivo o intensivo.

Tabella 2

Per quanto l'utilizzo del NEWS possa migliorare la qualità del lavoro e di riflesso dell'intera struttura sanitaria, tale indice ha purtroppo un costo in termini di tempo lavorativo elevato; per tale motivo non è cosi diffuso nella quotidianità lavorativa. Il carico di lavoro principale per l'utilizzo del NEWS, non è determinato dal calcolo dell'indice, ma dalla rilevazione dei parametri vitali.

SOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment)

La sepsi è una patologia "tempo dipendente", il cui esito clinico dipende dalla rapidità del riconoscimento e dall'efficacia della gestione clinica a partire dalla prima ora.

Il *SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment score) viene utilizzato per monitorare le condizioni di un paziente ricoverato in un reparto di terapia intensiva in condizioni di sepsi. (6,7)

Il SOFA è un sistema a punteggio per determinare l'entità della funzione d'organo di un paziente.

Il punteggio finale si basa sulla valutazione di sei diverse categorie cliniche:

1. **sistema respiratorio**
2. **cardiovascolare**
3. **neurologico**
4. **coagulazione**
5. **funzione renale**
6. **funzione epatica**

Pertanto, le linee guida propongono di utilizzare il quick-SOFA (o qSOFA), uno strumento pensato per l'identificazione rapida dei pazienti con sospetta infezione a rischio di evoluzione negativa (decesso o ricovero prolungato in rianimazione).

Il *qSOFA* è "positivo" se almeno due dei seguenti criteri sono soddisfatti:

- Frequenza respiratoria = 22 atti/min
- Alterazione dello stato di coscienza
- Pressione arteriosa sistolica minore o uguale a 100 mmHg

Nelle coorti di pazienti utilizzate per validarlo, il qSOFA è risultato positivo nel 25% circa dei pazienti;
la mortalità è pari a circa l'1% per un punteggio pari a 0 e supera il 20% quando i punti sono 3. (Tabella3,4)

Questo score ha una performance migliore per predire la mortalità nei pazienti con infezione rispetto ai criteri SIRS e permette una semplice e precoce identificazione dei pazienti a maggior rischio di evoluzione negativa. (8)

L'introduzione del SOFA score e del qSOFA come criteri per il riconoscimento e la diagnosi di sepsi ha provocato un ampio dibattito nella comunità scientifica. In particolare, è stata contestata la sensibilità dei nuovi parametri rispetto ai criteri SIRS e rispetto ai criteri NEWS, utilizzata come standard per il riconoscimento precoce nei progetti della UK Sepsis Trust. Nonostante l'ampio dibattito ed alcuni studi che ne hanno messo in dubbio la validità, recenti studi prospettici hanno confermato la validità del qSOFA nel riconoscimento precoce del paziente settico.

qSOFACriteria	Point
Respiratory rate≥22/min	1
Change in mental status	1
Systolic blood pressure≤100 mmHg	1

Tabella 3

0= Mortality< 1%
1= Mortality 2-3%
≥2= Mortality ≥10%

Tabella 4 (Jama 2016;315(8):762-774)

COMPLIMED SCORE

Il FADOI-COMPLIMED score è un metodo semplice e user-friendly per la valutazione del rischio di morte in pazienti anziani ospedalizzati, in grado di predire il rischio di mortalità al ricovero ed a vari time points (1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi) dopo il ricovero. Un recente studio ne ha dimostrato l'efficacia predittiva, risultata addirittura superiore rispetto a quella del Multidimensional Prognostic Index, score più largamente diffuso ed utilizzato a tal fine. (9,10)

Il COMPLIMED score è diviso in due parti: il COMPLIMED score 1 è dato dalla media ricalibrata e standardizzata fra Bath index(BI) e lo score Exton Smith (ES), mentre il COMPLIMED score 2 è dato dalla valutazione e ricalibrazione dello score di Charlson (CS). Di conseguenza, il COMPLIMED utilizza solo tre questionari e 34 items per la sua valutazione, rendendolo uno score agile e pratico.

Lo studio dei domini di dipendenza/fragilità e di comorbidità permette un approccio a due variabili, che è ovviamente più completo degli approcci finora proposti, basati su una sola variabile.

I questionari utilizzati vengono calibrati come segue:

- FADOI-COMPLIMED score 1 =media fra BI' e ES1, con BI' = 100-BI, ES' = [(20-ES)/(20-5)]x100
- FADOI-COMPLIMED score 2 = CS', con CS' elaborato come segue: se CS<14 allora CS' = (CS-14)x100, mentre se CS > 14, allora CS'=100

È stato dimostrato come un incremento di 10 punti nei COMPLIMED 1 e 2 sia associato a un incremento del rischio di morte a 1 anno pari al 25% ed al 27,1% rispettivamente.

La grande facilità di utilizzo e la rapidità nell'assessment rendono il COMPLIMED score un eccellente mezzo per la stratificazione del rischio dei pazienti ospedalizzati.

Bibliografia:

1) *Brescia-COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS)/Algorithm Step-wise management approach to COVID-19 patients based on clinical severity as of March 27, 2020*
2) *Brucato et al. Eur J IntMed 2019*
3) *National EarlyWarning Score (NEWS) Misurazione standardizzata della gravità della malattia, Tradotto e adattato dalla linea guida originale della Royal College of Physicians da Giancarlo Berni, Cesare Francois e Luigi Tonelli LINEA GUIDA Consiglio Sanitario Regionale 24 SNLG Regioni Data di pubblicazione: 2014 Data del primo aggiornamento: 2016*
4) *Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345(19):1368-1377.*
5) *La Sepsi: nuova definizioneed evoluzione nei criteri di gestione 3/2017-Ottobre Supplemento ISSN 2532-1285 https://doi.org/10.23832/ITJEM.2017.032 Coordinamento: Mario Calci Editing: Francesco Cugini, Mario Calci, Marina Della Pietra*
6) *The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee (Bone RC, Balk RA, et al), Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, Chest, June 1992,101(6):1644-1655.*
7) *Levy MM, Fink MP, et al, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference, Intensive Care Med, April 2003, VOL. 29:530-538; Critical Care Med 2003, VOL. 31:1250-1256.*
8) *Raith EP et al Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit JAMA.2017 Jan 17;317(3):290-300. doi: 10.1001/jama.2016.20328.*
9) *The Complexity of Patients Hospitalized in Internal Medicine Wards Evaluated by FADOI-COMPLIMED Score(s). A HypotheticalApproach; Erminio Bonizzoni 1, Gualberto Gussoni 2, Giancarlo Agnelli 3, Raffaele Antonelli Incalzi 4, Moira Bonfanti 5, Franco Mastroianni 6, Marco Candela 7, Carlotta Franchi 8, Stefania Frasson 2, Antonio Greco 9, Micaela La Regina 10, Roberta Re 11, Giorgio Vescovo 12, Mauro Campanini MulticenterStudy, PLoSOne 2018 Apr 16;13(4):e0195805. doi: 10.1371/journal.pone.0195805. eCollection 2018*
10) *Prognostic value for mortality of the new FADOI-COMPLIMED score(s) in patients hospitalized in medical wardsRoberto Nardi, Carlo Nozzoli, Franco Berti, Erminio Bonizzoni, Leonardo M. Fabbri, Stefania Frasson, Maurizia Gambacorta, Marilisa Martini, Antonino Mazzone, Carlo Lorenzo Muzzulini, Alessandro Nobili, Mauro Campanini. PLoS One. 2019; 14(7): e0219767. Published online 2019 Jul 24. doi: 10.1371/journal.pone.0219767 PMCID: PMC6656348.*

19. COVID-19 e Gender

Introduzione

L'Istituto superiore di Sanità (ISS) raccomanda, con il rapporto ISS-Covid-19 n.18/2020 del 26/4/2020, la raccolta ed analisi dei dati disaggregati per sesso, relativi a incidenza, manifestazione clinica, risposta alle terapie e out-come dei pazienti Covid-19. L'Italia è stata tra le poche nazioni che ha reso disponibili dati disaggregati per genere in relazione alla pandemia da Covid-19 (1). Dall'analisi Global Health 50/50, in quasi tutti i Paesi del mondo, oltre al tema dell'under-reporting dei dati disaggregati per sesso, emerge rispetto alle donne, un più elevato numero di morti per Covid-19 tra gli uomini (2). A tale riguardo, secondo i dati del bollettino dell'ISS (1), in Italia, il tasso di letalità per gli uomini è circa il doppio rispetto a quello delle donne. Differenze simili sono riportate in molti altri Paesi europei (fra cui Grecia, Olanda, Danimarca, Belgio e Spagna) ed extraeuropei (come Cina e Filippine). Attualmente il genere maschile rappresenta il 73% dei decessi in Cina (2), il 59% in Corea del Sud (3) ed il 70% in Italia (1-5).

Sistema immunitario e genere

Channappanavar e coll., già nel 2017 (6), hanno dimostrarono che i topi maschi sono più suscettibili alle infezioni da coronavirus rispetto alle femmine, accoppiati per età. Diversi studi in letteratura, riportano che le donne, rispetto agli uomini, sono meno suscettibili alle infezioni virali a causa delle diversità riguardanti l'immunità innata, gli ormoni steroidei e alcuni fattori correlati ai cromosomi sessuali. In particolare, nelle donne si rilevano livelli di carica virale più bassi, ridotti livelli di infiammazione e livelli più elevati di anticorpi (7). Il cromosoma X influenza il sistema immunitario agendo su proteine (come TLR8, CD40L e CXCR3) che possono essere sovra-espresse nelle donne, delineandone la risposta alle infezioni virali e la risposta alle vaccinazioni (8), con un ruolo maggiore dei fattori infiammatori nel maschio, rispetto a quelli protettivi della femmina (figura 1) (7).

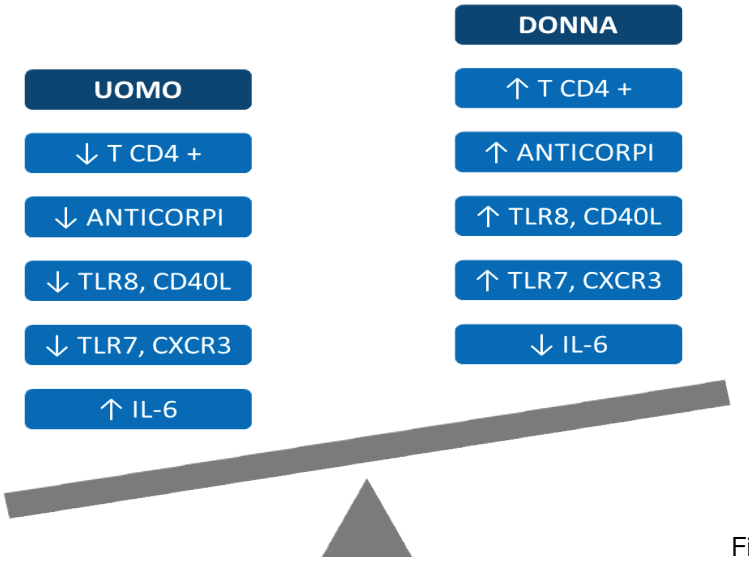


Figura 1

ACE2 e genere

L'espressione aumentata dell'ACE2 nei maschi, descritta da Zhao nei primi casi a Wuhan, potrebbe essere la ragione della maggiore prevalenza di Covid-19 in questo sottogruppo di pazienti rispetto alle donne (9). Come per gli altri Coronavirus, anche per il SARS-CoV-2, l'ingresso nelle cellule bersaglio è mediato dal riconoscimento di un recettore specifico rappresentato dall'ACE2 (Figura 2), (10-11). Nel polmone umano normale, l'ACE2 è espresso sulle cellule epiteliali alveolari di tipo I e II. In particolare, l'83% delle cellule alveolari di tipo II esprime l'ACE2. L'ACE2 come è noto, promuove la degradazione dell'Angiotensina II in Angiotensina 1-7 che presenta un'azione vasodilatrice ed antinfiammatoria (12). La proteina S, presente sulla superficie del Covid-19, può down-regolare l'ACE2 (13) con conseguente produzione incontrollata dell'angiotensina II ed eccessiva stimolazione del recettore dell'angiotensina 1 (AT1), che contribuisce alla lesione polmonare (14). È noto che l'ACE2 è espresso anche nelle cellule di Leydig del topo, nelle cellule umane e nelle cellule della granulosa ovarica e che l'espressione e l'attività dell'ACE2 siano influenzate dagli ormoni sessuali (15-16). Nel miocardio inoltre, gli androgeni modulerebbero l'espressione dell'ACE2 (17). Non può quindi essere escluso un ruolo per i polimorfismi del gene del recettore degli androgeni (AR) nella patogenesi di eventi avversi cardiovascolari nel maschio affetto da Covid-19. Un recente lavoro descrive la presenza di livelli di ACE2 circolanti in forma solubile, con un ruolo di possibile alleato in caso di infezione. La forma solubile del recettore ACE2 infatti, potrebbe intercettare il virus in circolo e prevenire o attenuare il suo legame con la cellula bersaglio (18).

TEV e genere

Nei pazienti Covid-19 positivi, si assiste ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari (CVD). In particolare, il tromboembolismo venoso (TEV) è descritto nel 25% dei casi Covid-19 (19). La terapia anticoagulante, principalmente con eparina a basso peso molecolare, sembra associarsi a una migliore prognosi nei pazienti Covid-19 che presentano quadri di coagulopatia indotta da sepsi o livelli marcatamente elevati di D-dimero (20). Il dibattito scientifico sul rischio di TEV nei pazienti trattati con testosterone è molto attuale. La terapia sostitutiva con testosterone è stata associata ad un rischio più elevato di TEV negli uomini (21). Anche l'ovariectomia o il trattamento di topi femmine con un antagonista del recettore degli estrogeni, sembra correlarsi ad un aumentato tasso di mortalità, suggerendo un effetto protettivo degli estrogeni nei topi con infezione da coronavirus (6).

Vitamina D e genere

La carenza di vitamina D sembrerebbe associata ad un aumentato rischio della gravità delle infezioni virali respiratorie (ARI), per la maggiore produzione di citochine e chemochine pro-infiammatorie. Il deficit di vitamina D non è valutato adeguatamente negli uomini: se la *carenza* [valori di 25 (OH) D <20 ng / ml] ne colpirebbe il 26%, l'*insufficienza* (<30 ng /

ml) è presente nel 72% di questi soggetti (22). L'integrazione alimentare con vitamina D nella prevenzione dell'ARI, riducendo la risposta infiammatoria alle infezioni virali, potrebbe avere moderati effetti protettivi (23,24).

Fumo e genere

L'espressione dell'enzima ACE2 risulta essere significativamente più alta nei fumatori rispetto ai *non* fumatori di etnia asiatica (25). In particolare, Guan et al., riportano che l'11.8% dei pazienti con malattia non grave era fumatore, rispetto al 16.9% dei fumatori con malattia grave (26). In Italia sono presenti 11,6 milioni di fumatori, di cui oltre 7 milioni sono i maschi e 4.5 milioni sono le femmine (1). Questi dati potrebbero suggerire il ruolo del fumo nella severità della malattia nei maschi.

Donna in gravidanza

Le donne in gravidanza sono tra i gruppi più vulnerabili durante le emergenze sanitarie, con una maggiore suscettibilità ad alcune infezioni respiratorie. Nelle infezioni da coronavirus emergenti, come quelli responsabili della sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e della sindrome respiratoria mediorientale (MERS), le donne in gravidanza avrebbero presentato complicanze più gravi rispetto alle donne non gravide (27). Nella seconda fase della gravidanza si assiste ad un aumento dei livelli di ACE2 in forma solubile, con un'azione verosimilmente protettiva nei confronti del feto (18). L'ipotesi spiegherebbe anche il minor impatto del Covid-19 nei bambini. Infatti, solo l'1% della popolazione in età pediatrica, in Italia, è stata colpita dal Covid-19. Gli elevati livelli circolanti di ACE2 nei bambini potrebbero quindi rappresentare un motivo di ridotta diffusione della malattia, in questa fascia di età (18).

Violenza di genere in corso di pandemia

L'impatto socioeconomico della pandemia da Covid-19: quarantena con isolamento sociale, lavoro domestico, cura e sostegno di figli/partner/anziani, home working / mancata ripresa del lavoro, spazi ridotti di convivenza, crisi economica etc., è particolarmente gravoso sulla quota femminile della popolazione, figura 3 (28-30). La violenza di genere in Italia, durante la pandemia da Covid-19, è aumentata del 59% rispetto al 2019 (31). In particolare, nel 93.4% dei casi la violenza si consuma tra le mura domestiche e nel 64.1% si riportano anche casi di violenza assistita (31).

Figura 3. Cause di violenza domestica durante la pandemia

Covid-19: genere e lavoro

In Italia il 66% dei sanitari è donna (1). Dati simili sono riportati negli USA, Spagna e Germania (73%, 72%, 75% rispettivamente) (32-33). Le donne inoltre, sono più frequentemente *caregivers*, il che può aumentare ulteriormente il rischio di contagio all'interno della famiglia (32-33).

Conclusioni

La conoscenza delle differenze di genere in termini di incidenza e letalità della malattia legata all'infezione da Covid-19, rappresenta il primo passo per identificare strategie preventive e bersagli terapeutici *specifici* per uomini e donne. Ad esempio, politiche di intervento che prendano in considerazione le donne che lavorano in prima linea, come le operatrici sanitarie, potrebbero aiutare a prevenire i più alti tassi di infezione rilevati, rispetto agli operatori maschi. La valutazione di come il sesso ed il genere impattano sulla salute di una popolazione non è una componente aggiuntiva e/o opzionale, ma un aspetto necessario a garantire ai cittadini, l'efficacia e l'equità del sistema sanitario del proprio Paese.

Messaggi chiave

Nell'infezione da virus Covid 19:

- **il genere e l'età sono fattori di rischio per la severità della malattia,**
- **le donne presentano un tasso di letalità minore e forme meno severe di malattia,**
- **la mortalità nelle donne aumenta dopo gli 85 anni,**
- **non sono stati ancora completamente definiti i meccanismi fisiopatologici che sottendono alle differenze di genere, relative alla maggiore gravità e letalità nel maschio (ACE, ormoni, immunità, etc),**
- **la carenza di vitamina D potrebbe rappresentare un fattore di rischio per l'infezione, soprattutto per i maschi anziani,**
- **il fumo potrebbe avere un ruolo determinante nella gravità della malattia,**
- **gli operatori sanitari (principalmente donne) sono la principale fonte di contagio dei familiari,**
- **l'impatto sia *socio-economico* che di *violenza di genere* ha un risvolto negativo sulle donne,**
- **Il reporting e l'analisi dei dati relativi alle differenze genere-specifiche della malattia è mandatario per l'identificazione di strategie di prevenzione e percorsi di cura appropriati.**

Bibliografia:

1. Epicentro.ISS.it
2. http://globalhealth5050.org/covid19; accessed April 18, 2020.
3. Chen, T.; Wu, D.; Chen, H.; Yan, W.; Yang, D.; Chen, G.; Ma, K.; Xu, D.; Yu, H.; Wang, H.; et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. BMJ 2020, 368, m1091.
4. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. J. Korean Med. Sci. 2020, 35, e112.
5. Borges do Nascimento, I.J.; Cacic, N.; Abdulazeem, H.M.; von Groote, T.C.; Jayarajah, U.; Weerasekara, I.; Esfahani, M.A.; Civile, V.T.; Marusic, A.; Jeroncic, A.; et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. J. Clin. Med. 2020, 9, 941.
6. Channappanavar, R.; Fett, C.; Mack, M.; Ten Eyck, P.P.; Meyerholz, D.K.; Perlman, S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. J. Immune. 2017, 198, 4046–4053.
7. Conti, P.; Younes, A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: Clinical response to viral infection. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 2020, 34.
8. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effect in infectious disease susceptibility. Human Genomics 2019;13:2.
9. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, zuo W. Single-cell RNA expression pro ling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. bioRxiv 2020; published online Jan 26.
10. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: dalla vasopeptidasi al recettore del virus SARS. Trends Pharmacol Sci. 2004; 25 (6): 291- 4.
11. Sun P, Lu X, Xu C, et al. Comprensione di COVID-19 basata su prove attuali. J Med Virol 2020; 1-4 DOI: 10.1002 / jmv.25722.
12. Patel V.B., Bodiga S., Basu R., Das S.K., Wang W., Wang Z. et al. La perdita dell'enzima-2 che converte l'angiotensina aggrava le complicanze cardiovascolari diabetiche e porta alla disfunzione sistolica e vascolare: un ruolo critico dell'asse del recettore dell'angiotensina II / AT1. Circ Res. 2012; 110: 1322-1335.
13. Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfefferle S, Steffen I, Muench MO, Simmons G, Hofmann H, Kuri T, Weber F, Eichler J, Drosten C, Pöhlmann S. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. J Virol. 2010 Jan;84(2):1198-205.
14. Imai Y, Kuba K, Rao S e altri. L'enzima 2 che converte l'angiotensina protegge da gravi insufficienza polmonare acuta Natura 2005; 436: 112-116.
15. Honorato-Sampaio, K.; Pereira, V.M.; Santos, R.A.; Reis, A.M. Evidence that angiotensin-(1–7) is an intermediate of gonadotrophin-induced oocyte maturation in the rat preovulatory follicle. Exp. Physiol. 2012, 97, 642–650.
16. Menini, S.; Zheng, W.; Pesce, C.; Wu, X.; Sandberg, K. Role of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin(1–7) in 17-beta-oestradiol regulation of renal pathology in renal wrap hypertension in rats. Exp. Physiol. 2008, 93, 648–657.
17. Dalpiaz, P.L.; Lamas, A.Z.; Caliman, I.F.; Ribeiro, R.F.J.; Abreu, G.R.; Moyses, M.R.; Andrade, T.U.; Gouvea, S.A.; Alves, M.F.; Carmona, A.K.; et al. Sex hormones promote opposite effects on ACE and ACE2 activity, hypertrophy and cardiac contractility in spontaneously hypertensive rats. PLoS ONE 2015, 10, e0127515.
18. Ciaglia E., Vecchione C., Puca AA., COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. Front Pediatr 2020 Apr 23;8:20.
19. Cui, S.; Chen, S.; Li, X.; Liu, S.; Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020.
20. Tang, N.; Bai, H.; Chen, X.; Gong, J.; Li, D.; Sun, Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J. Thromb. Haemost. 2020.
21. Walker, R.F.; Zakai, N.A.; MacLehose, R.F.; Cowan, L.T.; Adam, T.J.; Alonso, A.; Lutsey, P.L. Association of testosterone therapy with risk of venous thromboembolism among men with and without hypogonadism. JAMA Intern. Med. 2019.
22. Orwoll, E.; Nielson, C.M.; Marshall, L.M. Vitamin D deficiency in older men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 94, 1214–1222.
23. Bergman, P.; Lindh, A.; Björkhem-Bergman, L.; Lindh, J. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE 2013, 8, e65835.
24. Hansdottir, S.; Monick, M.; Lovan, N.; Powers, L.; Gerke, A.; Hunninghake, G. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. J. Immunol. 2010, 184, 965–974.
25. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. medRxiv 2020.
26. Guan W, Ni Z, Liang W, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; published online Feb 28.
27. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: What about pregnancies? Lancet 2020;395:e40.
28. Gasseer, N. A., Dresden, E. Keeney, G. B., Warren, N. (2004). Status of women and infants in complex humanitarian emergencies. The Journal of Midwifery & Women's Health, 49(S1), 7-13.
29. Neetu John, Sara E Casey, Giselle Carino, Terry McGover. Lessons Never Learned: Crisis and gender-based violence. Wiley 08 April 2020.
30. Wanqing Z. (2020) "Domestic violence cases surge during COVID-19 epidemic", Sixth Tane, March 2 2020, Retrieced March 20, 2020.
31. Dati ISTAT del 13 maggio 2020.
32. Langer A, Meleis A, Knaul FM, et al. Women and health: The key for sustainable development. Lancet 2015;386: 1165–1210.
33. Feinberg L, Reinhard SC, Houser A, Choula R. Valuing the invaluable: 2011 update, the growing contributions and costs of family caregiving. Washington, DC: AARP Public Policy Institute, 2011:32.

20. Prognosi

La nostra capacità di stabilire con sicurezza e precisione la prognosi del contagio e dell'infezione da covid19 è limitata dalla natura in evoluzione dell'epidemia, dalla disparità dei contesti socio-sanitari in cui si è manifestata, e dai possibili bias di selezione che dipendono dalla maggiore o minore intensità diagnostica sulle popolazioni in esame.

Secondo i dati presi in considerazione dal rapporto dell'OMS (1), l'80% dei casi sviluppa una forma lieve o moderata, il 13,8% una forma severa (FR superiore a 30/minuto, satO2 < 30%, PaO2/FiO2 <300, infiltrati polmonari in più del 50% del parenchima dopo 48 ore dall'esordio dei sintomi), il 6,1% è definito come critico (shock settico, necessità di IOT, MOF). La percentuale di soggetti contagiati che rimangono asintomatici, inizialmente ritenuta trascurabile, è probabilmente considerevole essendo stata stimata al 17,9% nei passeggeri della nave da crociera Diamond Princess e al 33% nei giapponesi evacuati da Wuhan (10).

L'età risulta essere uno dei fattori prognostici più importanti. La malattia risulta colpire meno frequentemente i soggetti inferiori ai 19 anni (2,4% della casistica OMS), e in chi di loro si ammala sono rare le forme severe e i quadri critici (2,5% e 0,2% rispettivamente). Al contrario, il rischio di sviluppare una forma severa aumenta in maniera importante dopo i 60 anni.

Anche le comorbidità risultano avere un significativo impatto prognostico, in particolar modo si segnala la prevalenza dell'ipertensione arteriosa (oltre che diabete mellito, BPCO, patologia cardiovascolare e neoplastica) (2) (3). Uno studio osservazionale cinese che ha seguito paziente infettati da COVID19 con diagnosi di polmonite ha evidenziato un ruolo prognostico importante per il fumo di sigaretta (OR 14,285), presente nel 27,3% dei pazienti con malattia che è progredita nel corso del follow-up e solo nel 3% dei pazienti che si sono stabilizzati o sono migliorati clinicamente (4). Tra i predittori della progressione di malattia e della mortalità si segnalano la temperatura all'esordio, il grado di insufficienza respiratoria, il riscontro di bassi livelli di albumina (4), l'elevazione degli indici di infiammazione (5, 8) il D-Dimero (9). Una meta-analisi eseguita su studi cinesi ha mostrato che anche l'incremento della procalcitonina rappresenta un predittore di progressione verso patologia severa, evidenziando un possibile ruolo prognostico delle sovrainfezioni batteriche (5). Altri

Il tasso di letalità grezzo calcolato dall'OMS è del 3,8%, dato che però si modifica significativamente in base alla fase dell'epidemia (dal 17,3% nei pazienti che hanno sviluppato sintomi tra l'1 e il 10 gennaio allo 0,7% dei pazienti che hanno esordito dopo il 1° febbraio) e alla localizzazione geografica (5,8% a Wuhan, inferiore in altre zone della Cina). Questa variazione suggerisce che la probabilità di sopravvivenza sia fortemente influenzata dalla disponibilità della terapia intensiva, dagli standard del trattamento e dall'esperienza degli operatori.

La mortalità è fortemente legata all'età ed è del 21,9% nei soggetti superiori a 80 anni, aumenta nel il sesso maschile (4,7% rispetto al 2,8%), e nei pazienti con comorbidità (13,2% nei pazienti con malattia cardiovascolare, 9,2% nei diabetici, 8,4% negli ipertesi, 8% negli pneumopatici cronici, 7,6% nei pazienti oncologici).

I dati italiani sui pazienti deceduti forniti dall'istituto superiore di sanità (aggiornati al 26 marzo) mostrano un'età media di 78 anni con il 48% dei casi superiori ad 80 anni, con elevato tasso di comorbidità (in media 2,7 patologie per paziente); solo l'1,2% dei casi aveva età inferiore a 50 anni; i soggetti di sesso maschile più rappresentati di quelli di sesso femminile (il 29,6%). Al momento (dati aggiornati al 30 marzo) il tasso di letalità grezzo documentato in Italia è dell'11,39%, un valore estremamente elevato e quasi sicuramente condizionato dai limiti della capacità diagnostica nelle regioni più duramente colpite dalla pandemia, oltre che dall'età dei pazienti contagiati nel nostro paese.

I dati sui pazienti con malattia critica finora disponibili mostrano un'elevata mortalità nel paziente criticamente malato, pari al 61% in uno studio (6) osservazionale retrospettivo che ha anche evidenziato un'elevata incidenza di complicanze in questi pazienti (ARDS 67%, IRA 29%); una prognosi solo leggermente più favorevole (mortalità 47,9%) è stata più recentemente riportata da una comunicazione dell'Intensive Care National Audit & Research Centre dal Regno Unito (7).

Bibliografia:

1. https://wwwwho.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf
2. Allergy 2020, Zhang et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 inWuhan, China
3. Lancet 2020, Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.
4. Chinese Medical Journal 2020, Liu et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease
5. Clinical Chimica Acta 2020, Lippi et al. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis
6. Lancet Respiratory Medicine 2020, Yang et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study
7. ICNARC report on COVID-19 in critical care (disponibile al sito https://www.icnarc.org/About/Latest-News/2020/03/27/Report-On-775-Patients-Critically-Ill-With-Covid-19)
8. Intensive Care Medicine 2020, Ruan et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China
9. Lancet 2020, Zhou et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study
10. Euro Surveillance 2020, Mizumoto et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship.

21. Misure di prevenzione in Italia

Le misure di salute pubblica introdotte hanno lo scopo di evitare una grande ondata epidemica, con un picco di casi concentrato in un breve periodo di tempo. Per misure di distanziamento sociale si intendono diversi tipi di intervento, che vanno ad aggiungersi ad altri provvedimenti, quali ad esempio la promozione di una maggiore igiene delle mani o l'utilizzo di mascherine (www.istitutosuperioresanità.it; epicentro). Si riportano in seguito le principali disposizioni Ministeriali al fine di prevenire la diffusione del 2019-nCoV.

- Il 22 gennaio 2020, il Ministero della salute ha fornito la definizione di caso sospetto, ha istituito la *task-force* con il compito di coordinare 24 ore su 24 le azioni da mettere in campo per evitare la diffusione dell'epidemia nel nostro Paese.
- Il 31 gennaio, su disposizione delle Autorità sanitarie nazionali si è provveduto a sospendere tutti i collegamenti aerei tra l'Italia e la Cina. Il Consiglio dei Ministri ha dichiarato lo stato di emergenza per sei mesi in conseguenza del rischio sanitario.
- L'8 febbraio è stato disposto che i minori di ogni nazionalità arrivati in Italia, dopo essere stati nelle aree interessate dall'epidemia, rimangano in "permanenza volontaria fiduciaria" a casa sino al completamento di un periodo di 14 giorni dalla loro partenza dalla Cina.
- Il 21 febbraio (Ordinanza 21 febbraio 2020) le Autorità sanitarie territorialmente competenti ricevono l'obbligo di applicare la misura della quarantena con sorveglianza attiva, per 14 giorni, agli individui che abbiano avuto contatti stretti con casi confermati di malattia infettiva COVID-19.
- Il 22 febbraio (Circolare 5443 del 22/02/2020), vengono disposte nuove indicazioni per gli operatori sanitari sulla definizione di "caso sospetto" di contagio da COVID-2019, includendovi anche i decorsi insoliti o peggioramenti improvvisi ovvero scarsa risposta alle terapie.
- Il 27 febbraio, la Protezione civile ha affidato la sorveglianza epidemiologica e microbiologica all'Istituto superiore di sanità, deputato a gestire una piattaforma dati, che regioni e province autonome sono tenute ad alimentare, e a raccogliere campioni biologici positivi delle persone sottoposte ad indagine epidemiologica.
- Il 1° marzo (Circolare n.2627 e DPCM 1° marzo 2020), sono state disposte indicazioni per l'incremento delle disponibilità di posti letto per i reparti di terapia intensiva, malattie infettive e tropicali e pneumologia.
- Il 3 marzo (DL. 9 del 2020) è stato applicato lo stazionamento di risorse a sostegno delle famiglie, dei lavoratori e delle imprese colpite dall'emergenza epidemiologica in corso.
- **Il 4 marzo (DPCM del 4 marzo 2020) vengono disposte misure riguardanti il contrasto e il contenimento sull'intero territorio nazionale del diffondersi del Coronavirus, con le seguenti indicazioni:**

- ✓ sospensione di congressi, riunioni, eventi sociali nei quali sia coinvolto personale sanitario o incaricato di servizi di pubblica utilità, nonché delle manifestazioni, degli eventi e degli spettacoli di qualsiasi natura, che comportano affollamento di persone tale da non consentire il rispetto della distanza di sicurezza interpersonale di almeno un metro,
- ✓ sospensione di eventi e competizioni sportive svolte in luoghi pubblici e privati, salvo, per i comuni non compresi nella zona rossa, la facoltà di svolgere tali eventi a porte chiuse, senza la presenza di pubblico, e previa effettuazione dei controlli idonei a contenere il rischio di diffusione del virus COVID-19,
- ✓ sospensione dei servizi educativi per l'infanzia e delle attività didattiche nelle scuole di ogni ordine e grado, nonché la frequenza delle attività scolastiche e di formazione superiore, comprese le Università e le Istituzioni di Alta Formazione Artistica Musicale e Coreutica, di corsi professionali, master e università per anziani,
- ✓ sospensione dei viaggi d'istruzione, delle iniziative di scambio o gemellaggio, delle visite guidate e delle uscite didattiche comunque denominate, programmate dalle istituzioni scolastiche di ogni ordine e grado,
- ✓ divieto agli accompagnatori dei pazienti di permanere nelle sale di attesa dei dipartimenti emergenze e accettazione e dei pronto soccorso (DEA/PS),
- ✓ limitazione delle visite di parenti a strutture di ospitalità e lungo degenza, residenze sanitarie assistite (RSA) e strutture residenziali per anziani, autosufficienti e non, consentite ai soli casi indicati dalla direzione sanitaria della struttura, che è tenuta ad adottare le misure necessarie a prevenire possibili trasmissioni di infezione,
- ✓ facoltà per i datori di lavoro di applicare a ogni rapporto di lavoro subordinato la modalità di lavoro agile,
- ✓ misure di informazione e prevenzione per tutto il territorio nazionale, tra le quali la raccomandazione a tutte le persone anziane o affette da patologie croniche o con multimorbilità ovvero con stati di immunodepressione congenita o acquisita, di evitare di uscire dalla propria abitazione o dimora fuori dai casi di stretta necessità e di evitare comunque luoghi affollati nei quali non sia possibile mantenere la distanza di sicurezza,
- ✓ diffusione nei diversi luoghi delle informazioni sulle misure di prevenzione igienico-sanitarie, e di comunicazione a carico dei soggetti che nei 14 giorni antecedenti all'entrata in vigore del decreto abbiano soggiornato o transitato in zone a rischio epidemiologico.

- **Il DPCM del 8/03/2020 prevede che:**

- ✓ tutti gli individui che hanno fatto o faranno ingresso in regione Campania, con decorrenza dalla data del 7/03/2020 e fino al 3 aprile 2020, provenienti dalla Regione Lombardia e dalle province di Modena, Parma, Piacenza, Reggio nell'Emilia, Rimini, Pesaro e Urbino, Alessandria, Asti. Verbano-Cusio-Ossola. Vercelli. Padova, Treviso e Venezia, hanno l'obbligo:
- ✓ di comunicare tale circostanza al Comune e al proprio medico di medicina generale ovvero al pediatra di libera scelta o all'operatore di sanità pubblica del servizio di sanità pubblica territorialmente competente;

- ✓ di osservare la permanenza domiciliare con isolamento fiduciario, mantenendo lo stato di isolamento per 14 giorni dall'arrivo con divieto di contatti sociali;
- ✓ di osservare il divieto di spostamenti e viaggi;
- ✓ di rimanere raggiungibile per ogni eventuale attività di sorveglianza;
- ✓ in caso di comparsa di sintomi, di avvertire immediatamente il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta o l'operatore di sanità pubblica territorialmente competente per ogni conseguente determinazione.
- ✓ ai concessionari di servizi di trasporto aereo, ferroviario e autostradale è fatto obbligo di acquisire e mettere a disposizione delle Forze dell'Ordine e dell'Unità di Crisi regionale istituita con decreto del Presidente della Giunta Regionale n.45/2020, dei Comuni e delle AASSLL i nominativi dei viaggiatori, relativamente alle tratte provenienti da Milano o dalle Province indicate al comma 1 con destinazione aeroporti e le stazioni ferroviarie, anche dell'Alta velocità del territorio regionale.
- ✓ è disposta con decorrenza immediata e fino al 3 aprile 2020, in aggiunta alle misure di cui al DPCM 8 marzo 2020, la sospensione sul territorio regionale delle seguenti attività: piscine, palestre, centri benessere.
- ✓ secondo il DPCM del 8/03/2020, dalla data di adozione della presente Ordinanza e fino al 3 aprile 2020, è disposta, con riferimento ai centri di riabilitazione per soggetti disabili, la facoltà di differimento delle terapie, su richiesta del tutore o legale rappresentante, senza che ciò comporti decadenza dal diritto alla prestazione.
- ✓ sono confermate le disposizioni di cui alle Ordinanze n.6 e n.7 del 6 marzo 2020, con efficacia fino al 3 aprile 2020.
- ✓ salvo che il fatto costituisca più grave reato, il mancato rispetto degli obblighi di cui al presente provvedimento è punito ai sensi delfart.650 del codice penale.
- ✓ i Prefetti territorialmente competenti assicurano l'esecuzione delle misure disposte con la seguente ordinanza.

- **Il DPCM del 9 marzo 2020** allo scopo di contrastare e contenere il diffondersi del virus Covid-19, prevede che le disposizioni di cui all'articolo 1, comma 1, lettera f) del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 8 marzo 2020 si applicano all'intero territorio nazionale.
- Il 11 marzo 2020 sono introdotte ulteriori misure in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 sull'intero territorio nazionale. Il Presidente del Consiglio ha decretato la chiusura di tutte le attività commerciali, di vendita al dettaglio, ad eccezione dei negozi di generi alimentari, di prima necessità, delle farmacie e delle parafarmacie.
- Il 22 marzo 2020 viene vietato a tutte le persone fisiche di trasferirsi o spostarsi con mezzi di trasporto pubblici o privati in comune diverso da quello in cui si trovano, salvo che per comprovate esigenze lavorative, di assoluta urgenza ovvero per motivi di salute. Inoltre, prevede la chiusura delle attività produttive non essenziali o strategiche.
- Il 10 aprile 2020, il Presidente del Consiglio, ha annunciato di prorogare fino al 3 maggio le misure restrittive adottate per il contenimento dell'emergenza epidemiologica da Covid-19.

- **Il DPCM n. 44 del 9 maggio 2020**, introduce misure urgenti in relazione alla realizzazione di una indagine di siero-prevalenza sul SARS-COV-2 condotta dal Ministero della salute e dall'ISTAT. Inoltre, sono state introdotte misure urgenti in materia di detenzione domiciliare o differimento dell'esecuzione della pena, per motivi connessi all'emergenza sanitaria da COVID-19, di persone detenute o internate per delitti di criminalità organizzata di tipo mafioso o terroristico o per delitti di associazione a delinquere legati al traffico di sostanze stupefacenti o per delitti commessi avvalendosi delle condizioni o al fine di agevolare l'associazione mafiosa.
- **Il DPCM n. 46 del 15 maggio 2020** introduce ulteriori misure per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19. Infatti, con appositi decreti od ordinanze, statali, regionali o comunali, potranno essere disciplinati gli spostamenti delle persone fisiche e le modalità di svolgimento delle attività economiche, produttive e sociali.
- Il giorno 11 giugno 2020 viene autorizzata la ripresa di ulteriori attività a partire dal 15 giugno tra cui: centri estivi per i bambini, sale giochi, sale scommesse, sale bingo, così come le attività di centri benessere, centri termali, culturali e centri sociali. Riprendono, inoltre, gli spettacoli aperti al pubblico, le sale teatrali, sale da concerto, sale cinematografiche e in altri spazi anche all'aperto ma con alcune cautele/precauzioni. Restano invece sospese tutte le attività che abbiano luogo in sale da ballo, discoteche, locali assimilati sia all'aperto che al chiuso. A partire dal 12 giugno, riprendono invece gli eventi e le competizioni sportive a porte chiuse ovvero all'aperto senza la presenza del pubblico nel rispetto dei protocolli di sicurezza emanati dalle rispettive Federazioni sportive al fine di prevenire le occasioni di contagio.
- **Il DPCM del 30 luglio 2020** ha prorogato lo stato di emergenza dal 31 luglio al 15 ottobre 2020.
- **Il 7 ottobre 2020** con comunicato stampa del Consiglio dei Ministri n. 66 viene prorogato fino al 31 gennaio 2021, lo stato d'emergenza dichiarato in conseguenza della dichiarazione di "emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale" da parte della Organizzazione mondiale della sanità (OMS).

Il Ministero della Salute ha attivato il numero di pubblica utilità: 1500. Le Regioni hanno attivato numeri dedicati, di seguito riportati, per rispondere alle richieste di informazioni e sulle misure urgenti per il contenimento e la gestione del contagio del nuovo coronavirus in Italia:

- **Basilicata: 800 99 66 88**
- **Calabria: 800 76 76 76**
- **Campania: 800 90 96 99**
- **Emilia-Romagna: 800 033 033**
- **Friuli-Venezia Giulia: 800 500 300**
- **Lazio: 800 11 88 00**
- **Lombardia: 800 89 45 45**
- **Marche: 800 93 66 77**
- **Piemonte: 800 19 20 20 (attivo 24 ore su 24); 800 333 444 (attivo dal lunedì al venerdì, dalle ore 8 alle 20)**
- **Provincia autonoma di Trento: 800 867 388**
- **Provincia autonoma di Bolzano: 800 751 751**
- **Puglia: 800 713 931**
- **Sardegna: 800 311 377**
- **Sicilia: 800 45 87 87**
- **Toscana: 800 55 60 60**
- **Umbria: 800 63 63 63**
- **Val d'Aosta: 800 122 121**
- **Veneto: 800 462 340**

Inoltre, il Consiglio dei Ministri ha approvato un decreto-legge che ha introdotto misure urgenti per il sostegno e il rilancio dell'economia, da utilizzare per proseguire e rafforzare l'azione di ripresa dalle conseguenze negative dell'epidemia da COVID-19 e sostenere lavoratori, famiglie e imprese, con particolare riguardo alle aree svantaggiate del Paese.

Bibliografia:

Governo italiano. Presidenza del Consiglio dei Ministri.

22. La dimissione

Per le procedure di trasferimento a domicilio di caso COVID positivo, dopo ricovero ospedaliero, si rende necessario un percorso integrato con l'Ufficio di Igiene territoriale ed il medico di medicina generale.

In aggiunta ai normali criteri di dimissibilità, per i pazienti COVID si deve tener conto di:

- apiressia da almeno 48-72 ore
- indici di flogosi in calo
- sintomi insorti da almeno 7 giorni
- satO2 >94% in aria ambiente da almeno 48 ore o, in alternativa, P/F in aria ambiente>300 da almeno 48 ore (attenzione, soprattutto nei pazienti giovani sarebbe preferibile far riferimento alla PaO2, corretta per età!)
- FR < 22 atti/min a riposo

Il paziente COVID positivo una volta dimesso dovrebbe effettuare un tampone per la verifica della negativizzazione dopo 14 giorni dalla fine della sintomatologia e tale verifica è di competenza del SISP territoriale.
In previsione della dimissione è necessario valutare le condizioni logistiche dell'isolamento domiciliare che non potrà essere disposto in caso di sovraffollamento e/o in caso di indisponibilità di stanza dedicata.
Nel caso in cui non fosse possibile rientrare a domicilio è possibile attivare la "Procedura per l'isolamento fiduciario di casi di COVID-19 positivi presso strutture alberghiere di ospitalità protetta".
Al paziente dovrà essere consegnata la lettera di dimissione completa delle informazioni cliniche e delle motivazioni per cui è stato eseguito il tampone per COVID-19.
Il medico ospedaliero deve fare comunicare all'Ufficio di Igiene di competenza ed alla propria Direzione Sanitaria la dimissione del paziente in modo tale da migliorare la gestione domiciliare. I pazienti COVID positivi dimessi verranno infatti sottoposti a sorveglianza clinica domiciliare. In Lazio viene per esempio utilizzata l'App "Lazio DrCOVID" ed il supporto necessario a livello distrettuale.

Prima della dimissione è necessario istruire il paziente su:

- Comportamenti da seguire durante l'isolamento
- Mantenimento distanza di sicurezza14
- Corretta igiene delle mani e dei luoghi

Consegnando la scheda informativa "INDICAZIONI PER L'ISOLAMENTO DOMICILIARE".

Una volta rientrato a casa il paziente deve attenersi alle seguenti norme, evitando il più possibile i contatti con l'esterno e con altri soggetti:

- Posizionare il paziente in una stanza singola e ben ventilata
- Non consentire l'accesso ai visitatori
- Le persone che dovessero entrare in contatto con il paziente devono mantenere una distanza di almeno 1 metro dalla persona malata
- Se possibile il paziente dovrà avere un bagno ad uso esclusivo e consumare i pasti nella camera assegnata; qualora non sia possibile è necessario limitare i movimenti del paziente all'interno dell'abitazione e ridurre al minimo lo spazio condiviso.
- Assicurarsi che gli eventuali spazi condivisi siano ben ventilati
- Eseguire l'igiene delle mani dopo ogni contatto con il paziente o il suo ambiente di vita
- Evitare il contatto diretto con i fluidi corporei
- Il paziente deve coprirsi sempre bocca e naso durante tosse o starnuto con mascherina, fazzoletti o gomito flesso seguita da igiene delle mani
- Gettare i materiali usati per coprire bocca o naso o igienizzarli in modo appropriato dopo l'uso
- Gli utensili da cucina e i piatti usati dal paziente devono essere puliti con acqua e sapone dopo l'uso
- Pulire e disinfettare quotidianamente le superfici più spesso toccate dal paziente con comuni disinfettanti come ipoclorito di sodio (0,1%-0,5%), etanolo (62-71%) o perossido di idrogeno (0,5%) per un tempo di contatto adeguato
- Lavare vestiti, lenzuola, asciugamani ed altri effetti personali con normale detersivo in lavatrice a 60-90° e far asciugare bene.

Se possibile fare in modo che sia una sola persona della famiglia ad avere contatti ed entrare nella stanza. Quando si entra nella stanza le finestre devono essere aperte ed è necessario mantenere una distanza maggiore di un metro dalla persona in isolamento.

È necessario controllare la temperatura corporea due volte al giorno e comunicare immediatamente un eventuale rialzo febbrile o la ricomparsa di sintomatologia clinica.

In caso di comparsa di sintomi il soggetto in isolamento deve avvertire immediatamente il proprio Medico di Medicina Generale o i contatti della propria ASL di residenza, indossare una mascherina chirurgica ed in attesa del trasferimento in ospedale rimanere nella sua stanza con porta chiusa e finestra aperta.

FADOI

SOCIETÀ SCIENTIFICA DI MEDICINA INTERNA

www.fadoi.org

EDITORIAL BOARD:

Davide Carrara, Tiziana Ciarambino, Maria Gabriella Coppola, Francesca Di Felice, Carmela Melania Garante, Lucia Maddaluni, Fabrizio Mezzasalma, Simone Mori, Emiliano Panizon, Ombretta Para, Fabio Ragazzo, Pietro Sergio,Flavio Tangianu, Antonio Tamburello, Marco Trigiani, Gabriele Vassallo

DESIGN & LAYOUT:

Giuseppe Oteri