



SOCIETA'
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

COVID-19

GUIDA MEDICA CLINICO-PRATICA

Edizione a cura del Gruppo Giovani FADOI

COVID-19 | GUIDA CLINICO-PRATICA FADOI

Rev. 5 | 16 aprile 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** *(Gabriele Vassallo, Carmela Melania Garante)*
 - 11c Gestione dei pazienti con Sindrome da Distress Respiratorio Acuto** *(Simone Mori)*
- 12 Accessi Vascolari**
(con il patrocinio IVAS) Piana Elena, Rampazzo Alessandra, Moresco Renato, Tezza Riccardo, (Gruppo Picc Team Medicina Generale, Ospedale "San Bortolo" Vicenza, AULSS8 Berica)
- 13 Approccio farmacologico nella polmonite da COVID-19**
(Ombretta Para, Lucia Maddaluni, Flavio Tangianu)
- 14 Approccio al paziente con molteplici comorbidità e COVID-19**
(Lorenzo Caruso, Ombretta Para)
- 15 Gestione delle procedure respiratorie in sicurezza e cenni di pronazione**
(Ombretta Para, Caterina Pestelli)
- 16 Prognosi** *(Emiliano Panizon)*
- 17 Misure di Sanità Pubblica per la Prevenzione della Diffusione del COVID-19**
(Tiziana Ciarambino)
- 18 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 armi 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, poi nominato COVID-19). 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. In base ai dati pubblicati dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC, (ECDC, European Center for Disease Prevention and Control), al 6 marzo 2020 sono stati notificati nel mondo 97993 (133860 al 13/03/2020) casi confermati di COVID-19, di cui 3381 decessi. Al 13 marzo 2020 in Italia si sono registrati 17660 casi confermati, di cui 1266 decessi.

In base ai dati pubblicati dall'OMS, nel mondo al 27/3/2020 ci sono 512.701 casi confermati e 23.495 morti; in Europa ci sono 287.062 casi confermati e 16.106 morti; in Italia ci sono Italia 86.498 casi, 9.134 morti.

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 [1]

la saliva, tossendo e starnutando,

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 inoltre della possibile trasmissione del virus da persone infette, ma ancora asintomatiche. In un piccolo studio condotto in donne al terzo trimestre di gravidanza, contagiate dal 2019-nCoV non ci sono evidenze circa la trasmissione madre-figlio. Il virus non è stato rilevato nel liquido amniotico né nel sangue neonatale prelevato da cordone ombelicale.

Secondo alcuni dati preliminari (vari case report [3, 4, 5]), il COVID-19 infetterebbe le cellule dell'epitelio gastrointestinale (GI) e si potrebbe trasmettere ipoteticamente anche per via oro-fecale.

L'infezione virale del tratto GI e la potenziale trasmissione oro-fecale potrebbero persistere anche dopo la clearance del virus nel tratto respiratorio. Per controllare la diffusione del virus, potrebbero essere necessari accorgimenti aggiuntivi atti a prevenire la trasmissione oro-fecale.

Se venisse confermato che l'infezione virale nel tratto GI è più duratura di quella nel tratto respiratorio, potrebbe essere necessario attendere la negativizzazione del campione fecale per dichiarare la guarigione del paziente [6].

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. 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).
3. Xiao F, Tang M, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology 2020 Mar 3. doi:10.1053/j.gastro.2020.
4. Gu J, Han B, et al. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology 2020 Mar 3. doi:10.1053/j.gastro.2020.
5. Holshue ML, DeBolt C, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States 2020 Jan 31. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/.

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 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 [3-4]. Infine, va considerato che il risultato del tampone può largamente essere influenzato da variabili quali:

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

Più specificatamente, un soggetto che risulta essere negativo, andrebbe serialmente seguito per 2 settimane per essere certi della sua reale negatività. 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). In assenza di sintomi, pertanto, il test non dovrà essere effettuato [4-5].

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 [6], 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.

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 febbre di basso grado
- 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 febbre di basso grado, 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 PaO_2/FiO_2 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. Cheng PKC et al, Lancet 2004; Hail M. Al-Abdely, Emerging Infect Dis; 2019.
4. Nota del Ministero della Salute 5443-22/02/2020-DGPRES COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Nota 5889-25/02/2020-DGPRES Richiamo in ordine a indicazioni fornite con la circolare del 22 febbraio 2020. Parere del Consiglio Superiore di Sanità.
5. Ministero della Salute e ribadite nella circolare prot. n. 0005443 – 22/02/2020- DGPRES/DGPRES-P.
6. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.

4. Sierologia

I sistemi di rilevazione qualitativi e quantitativi per la rapida determinazione della presenza o assenza di anti-SARS-CoV-2-IgM ed anti-SARS-CoV-2-IgG in campioni umani (sangue intero, siero e plasma) possono essere utilizzati come test di laboratorio aggiuntivo per la individuazione precoce dei casi di COVID-19, fermo restando l'utilizzo del test RT PCR su Tampone nasofaringeo. Trattandosi il COVID-19 di un nuovo patogeno, al momento dello scoppio dell'epidemia non erano disponibili test sierologici specifici nei confronti dello stesso ed a distanza di mesi sono emersi numerosi test per la rilevazione ed il dosaggio di anticorpi anti-SARS-CoV-2. Allo stato attuale non esistono metodiche validate e pertanto utilizzabili con sicurezza in alternativa alla diagnostica molecolare, che rimane ancora il gold standard.

Il principio di questi test si basa su un meccanismo comune a tutte le altre patologie infettive: 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 permanente non è ancora stato definito.

I principali bersagli di questi anticorpi sono:

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

Questi test possono utilizzare diverse metodiche e i risultati possono essere di tipo:

- qualitativo: ad esempio i test in immunocromatografia, che non necessitano di analisi laboratoristica e possono dare un risultato positivo o negativo, sono i test più rapidi a disposizione.

- quantitativi: come ad esempio le metodiche in chemiluminescenza o i test immunoenzimatici, che permettono la titolazione degli anticorpi rilevati.

Questi test 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. I test rapidi qualitativi non necessitano di analisi laboratoristica e possono dare un risultato positivo o negativo in 15 minuti.

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 in uno studio di Li ed altri la sensibilità e la specificità di test con metodica immunocromatografica impiegati è stimata intorno all'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

Zhao e coll. Hanno analizzato un campione di 173 pazienti (età media 48 anni) con test molecolare positivo per COVID-19 rilevando gli anticorpi totali, IgM ed IgG anti SARS Cov2 attraverso metodica immunoenzimatica. 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. Secondo quanto detto, in accordo con le attuali raccomandazioni al momento i test sierologici non dovrebbero essere utilizzati al posto della diagnostica molecolare per diagnosticare o escludere la patologia da SARS CoV 2, tuttavia potrebbero avere un ruolo nell'integrare la diagnostica molecolare

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.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1))

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.

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. Tale decreto è stato integrato con il DPCM del 9/03/2020 che estende le norme applicate nelle suddette province, a tutto il territorio italiano con divieto di allontanarsi dal proprio comune di residenza se non per ragioni di comprovata necessità. Nel decreto non vengono specificati i criteri di isolamento fiduciario che restano da valutare caso per caso ad appannaggio degli operatori sanitari e secondo i protocolli che seguiranno in questo testo.

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, per avere notizie sulle condizioni di salute, la persona in sorveglianza. 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.

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>

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 >5µm 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 ECDC (European Center for Disease 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, poichè 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].

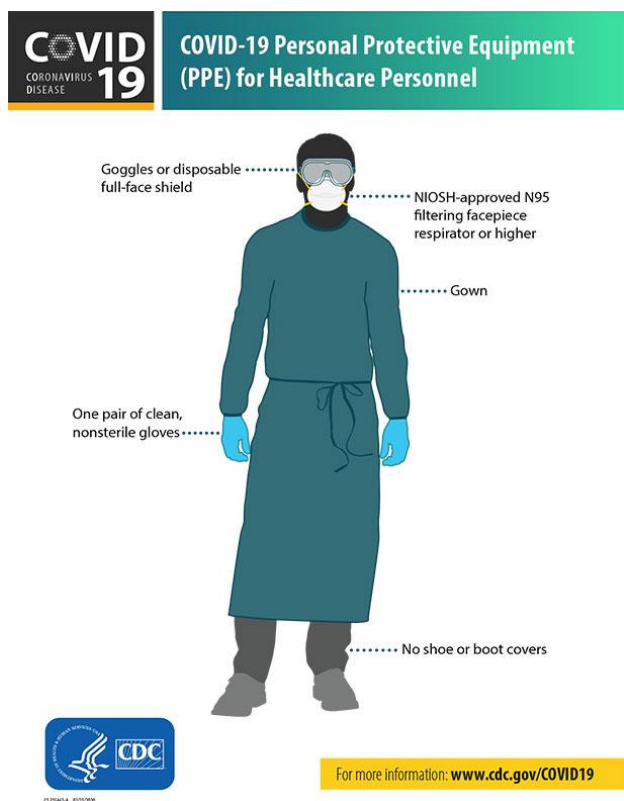
In particolar modo, nelle strutture di degenza ospedaliera tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza clinica diretta a pazienti affetti da COVID-19 dovrebbero indossare il kit DPI composto come segue:

- 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)- february 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 coronaviru (COVID-19) disease commodity packages (<http://www.who.int/emergencies/what-we-do/prevention-readiness/disease-commodity-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 socio-sanitarie (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 comorbidità 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 et 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 Wenzhou [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.

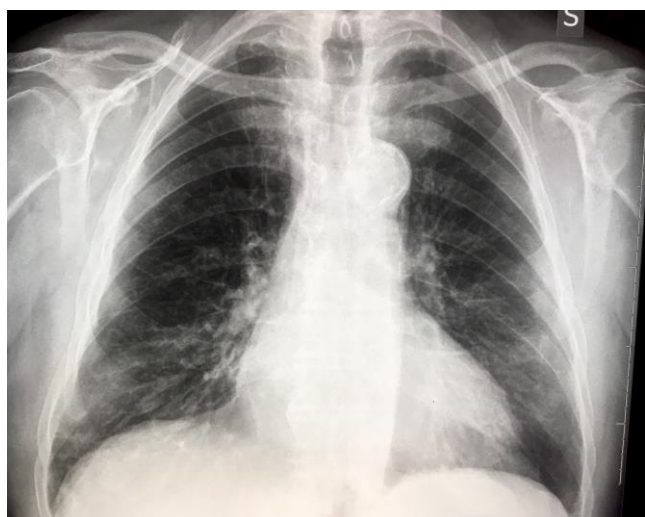
Nelle fasi più avanzate della patologia, si assiste ad un incremento delle aree consolidative. Uno studio su 81 pazienti di Wuhan ha provato a suddividere i pazienti in gruppi in base alla distanza temporale tra comparsa dei sintomi ed esecuzione della TC torace [4]. In fase subclinica, con paziente 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 **linfadenopatie** (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.

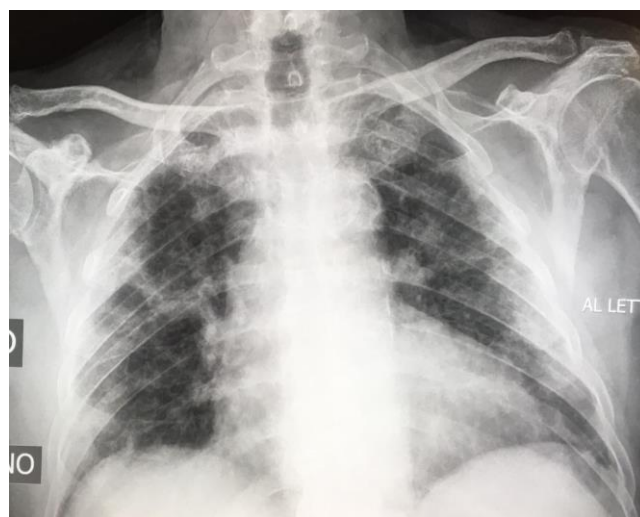
L'esperienza dei centri italiani che per primi hanno affrontato il propagarsi dell'epidemia conferma le osservazioni descritte negli studi precedenti.

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 HRCT 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.

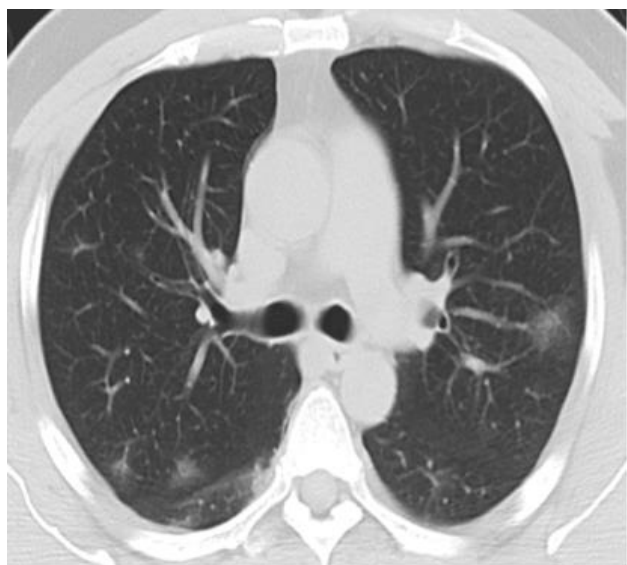


1a



1b

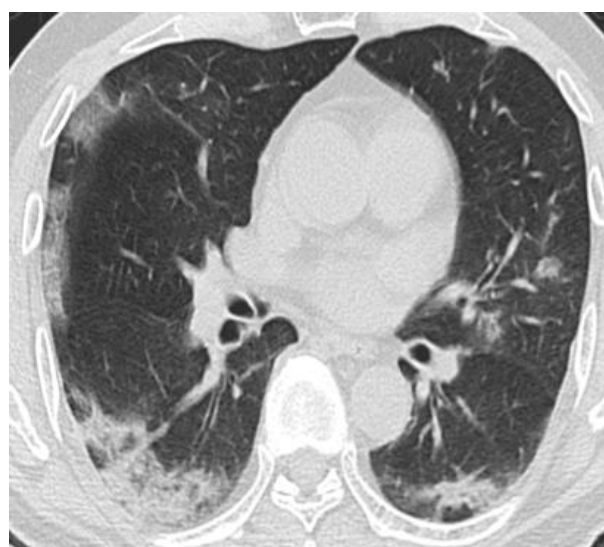
Fig.re 1a, 1b. La radiografia 1a mostra minime alterazioni periferiche, in sede basale bilaterale, riconducibili a focali aree di tenue ipodiafania. La radiografia 1b, a pochi giorni di distanza dalla 1a, mostra la comparsa di multiple e bilaterali opacità parenchimali, oltre che a diffuse e bilaterali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



2a



2b

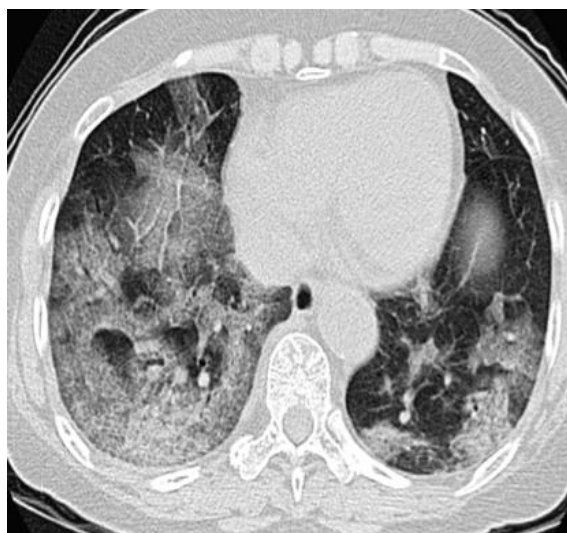


2c

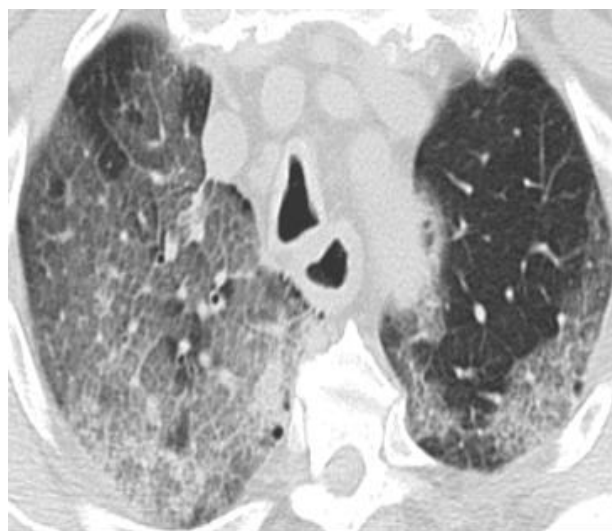
Fig.re 2a, 2b e 2c. Le immagini 2a e 2b documentano focali aree ground glass in entrambi i lobi superiori, a disposizione periferica. L'immagine 2c mostra grossolana consolidazione parenchimale nel LID e più piccola consolidazione parenchimale nel LIS.



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



4a



4b

Fig.re 4a, 4b. L'immagine 4a 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. Wu, Zhao X, Ma X et al (2020) A novel coronavirus genome identified 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 positività per COVID-19 o il suo sospetto è considerata una controindicazione relativa all'esecuzione della broncoscopia 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-purifying respirator (PAPR), visiera, co-precipito, camice impermeabile, doppi guanti
- Prevedere una zona di svestizione e seguire le corrette procedure di vestizione/svestizione e smaltimento.
- 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. Respiriology. 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 riprodurre 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 fanno sì 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 lì vi è un forte salto di densità tra due tessuti (molta riflessione).

L'esame ecografico deve essere 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 dagli ecografi che sono in grado di interpretare ultrasuoni che viaggiano a 1540mm/s, mentre nel polmone la velocità è 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 atelettasie, 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 interstiziali 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 glutaraldeide 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 pagine facebook [Pleural-HUB](#) e [AdET \(Accademia di Ecografia Toracica\)](#) per il prezioso materiale.
2. Qian-Yi Peng¹, Xiao-Ting Wang^{2*}, Li-Na Zhang^{1*} 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/ICPPE_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 SpO₂ in aria ambiente >90% e/o PaO₂/FiO₂>300 (pazienti gravide >92% e/o PaO₂/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.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO PER PAZIENTI NON COMPLICATI [4,5,6]:

CATEGORIA	PROTOCOLLO CLINICO-TERAPEUTICO
<p>Paziente positivo per COVID-19 di età < 70 anni</p> <ul style="list-style-type: none"> - asintomatico o con sintomi lievi, senza dispnea - RX torace negativo - senza fattori di rischio (comorbidità: BPCO, diabete e cardiopatia) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. terapia di supporto e osservazione clinica 2. imposizione al soggetto del rispetto delle norme igieniche e di prevenzione della diffusione del contagio (es: isolamento fiduciario a domicilio, mascherina chirurgica)
<p>Paziente positivo per COVID-19 di età > 70 anni</p> <ul style="list-style-type: none"> - con sintomi respiratori lievi e/o con fattori di rischio (comorbidità: BPCO, diabete e cardiopatia) <p><u>oppure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sintomatico o con sintomi lievi (Febbre (>37,5°C), tosse, dispnea da lieve a moderata) e Rx torace con quadro di polmonite: 	<ol style="list-style-type: none"> 1. lopinavir/ritonavir* cps 200/50 mg, 2 x 2/die (In alternativa: darunavir/ritonavir 800/100 mg 1 cp/die o darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 cp/die) + cloroquina 500 mg, 1 x 2/ die o idrossicloroquina cp 200 mg, 1 x 2/die [5] *a stomaco pieno, se possibile. 2. O₂terapia, terapia di supporto <p>note: durata della terapia da 5 a 20 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica, possibile isolamento ospedaliero</p>

Note aggiuntive:

1. Si raccomanda massima attenzione alle possibili interazioni farmacocinetiche, in particolare di Lopinavir/ritonavir con altre classi di farmaci. In caso di necessità consultare <http://www.covid19-druginteractions.org/>
2. La terapia steroidea non sembra aggiungere benefici in termini di outcome clinico nel trattamento dell'infezione da COVID-19. Al contrario, la terapia steroidea potrebbe rallentare la clearance del virus. Considerare l'impiego di desametasone esclusivamente in pazienti con ARDS confermata e su indicazione intensivistica (generalmente impiegato desametasone 20 mg/die)
3. La terapia antibiotica e/o antivirale va utilizzata solo in caso non si possa escludere una sovra infezione batterica o virale. I pazienti con sintomatologia lieve possono assumere farmaci antibatterici per forme di polmonite acquisita in comunità, come amoxicillina, azitromicina o fluorochinoloni. Nel caso di sospetta sovrainfezione virale si può valutare l'aggiunta di Oseltamivir
4. Fino al 20% delle infezioni definite lievi-moderate possono evolvere in ARDS, con necessità di ventilazione meccanica nel 12% del totale. In caso di peggioramento clinico in corso di trattamento antivirale standard, può essere opportuno ricorrere a REMDESIVIR (ad uso compassionevole). Al momento della sua disponibilità sospendere LPV/RTV e proseguire con:
 - Remdesivir fiale 150 mg: 1 giorno 200 mg ev in 30 minuti poi 100 mg ev /die per altri 9 giorni in associazione a cloroquina 500 mg, 1 x 2/ die o idrossicloroquina 200 mg, 1 x 2/die (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica).

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 sovrinfezione batterica [1]. Nella seguente tabella vengono elencati i principali per distinguere tra polmonite virale o da sovrinfezione 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:

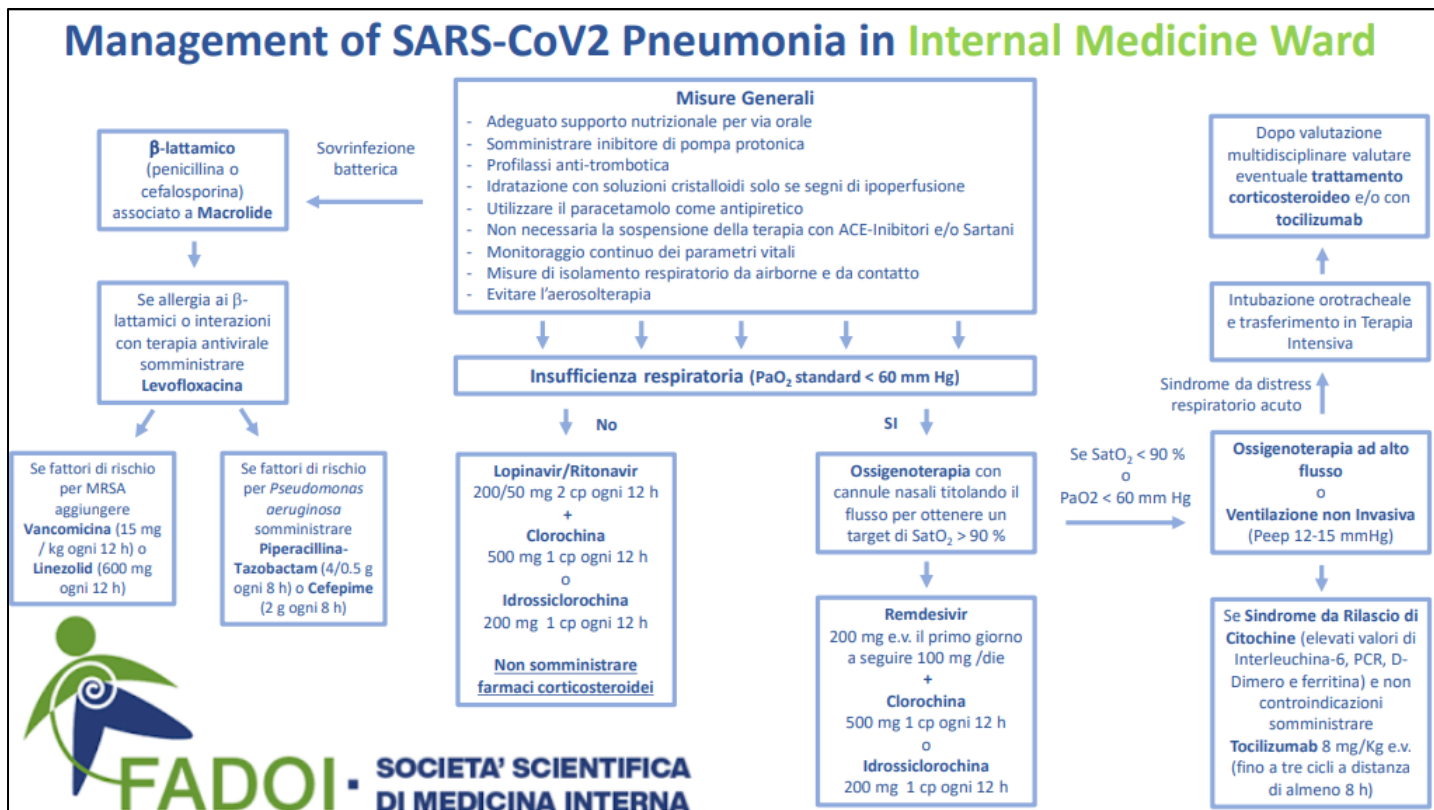
- Monitoraggio continuo dei parametri vitali.
- Monitoraggio dell'emocromo, degli indici di flogosi e citonecrosi, degli indici di funzionalità renale ed epatica, della coagulazione.
- Correzione di eventuali alterazioni dell'equilibrio idrico, acido-base e degli elettroliti plasmatici
- Profilassi antitrombotica secondo Padua Prediction Score a meno che non controindicata. Nei pazienti con controindicazione alla profilassi antitrombotica farmacologica usare i mezzi di profilassi meccanica
- Evitare l'utilizzo di acido acetilsalicilico come antiapiretico, per prevenire l'insorgenza della Sindrome di Reye, prediligendo l'utilizzo di paracetamolo.
- Adeguato supporto nutrizionale per via orale od enterale. Evitare la nutrizione parenterale [2]
- Somministrare inibitori di pompa protonica per ridurre l'incidenza di ulcere da stress e sanguinamenti gastrointestinali [3]

- Evitare la somministrazione di soluzioni ipotoniche. Evitare anche la somministrazione eccessiva di soluzioni cristalloidi isotoniche in assenza di segni di ipoperfusione per il rischio di sovraccarico e di peggioramento del quadro di insufficienza respiratoria [4]
- Se presenza di 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 in cui la somministrazione di ossigeno tramite maschera di venturi o cannule nasali non sia sufficiente, ma sono emodinamicamente stabili e non presentano alterazioni del sensorio 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 somministrazione routinaria di corticosteroidi deve essere evitata nei pazienti affetti da polmonite da SARS-Cov2 a meno che non indicata per altre ragioni [8].

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

Per quanto riguarda la terapia antibiotica è necessario fare alcune considerazioni: lo *Staphylococcus aureus* è uno dei più comuni patogeni implicati nella co-infezione di pazienti con polmonite virale, seguito dallo *Streptococcus pneumoniae* 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.



NB: ossigenoterapia ad alto flusso e ventilazione non invasiva sono altamente sconsigliate per l'elevato tasso di fallimento e l'elevato rischio per gli operatori sanitari legato all'aerosolizzazione prodotta e dovrebbero essere effettuate solo in ambiente a pressione negativa.

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

I casi sospetti e/o confermati è necessario che vengano trattati in reparti ospedalieri attrezzati per garantire condizioni di protezione, in stanze dedicate all'isolamento singolo o di coorte, per prevenire la trasmissione aerea, attraverso droplets e da contatto.

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, PCR, procalcitonina, funzioni d'organo (epatica e renale), EGA per valutare pH, scambio dei gas (P/F), bicarbonati, GAP anionico e dosaggio dei lattati, coagulazione ematica (PT, PTT, fibrinogeno e fattori di degradazione -> D-dimero).

Radiografia del torace ed eventuale approfondimento TAC.

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 $\geq 90\%$, SpO₂ $\geq 92-95\%$ se pazienti gravide, SpO₂ $\geq 94\%$ nei bambini. Applicare comunque al paziente una maschera facciale chirurgica protettiva Type IIR, da applicare sotto la venti mask o in associazione alla cannule nasali.

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 d'atelettasia

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: $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ (non ventilati o con PEEP o CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$)

ARDS moderata: $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ (non ventilati o con PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$)

ARDS severa: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100\text{mmHg}$ (non ventilati o con PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$)

Nei contesti in cui la PaO₂ non è misurabile, SpO₂/FiO₂ $\leq 315\text{mmHg}$ 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 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'aerosolizzazione 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 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, 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 almeno 12h 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 \geq 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 sintomi severi (*ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, insufficienza multi organo*)

- ➔ Debole raccomandazione ad iniziare trattamento antivirale (uso compassionevole compilando apposita modulistica e previa approvazione comitato etico):

Remdesivir dose da carico 200mg/ev il primo giorno, seguito da dose di mantenimento 100mg/ev/die da giorno 2 a giorno 10 + cloroquina 500mg bid per 20 giorni o idrossicloroquina 200mg bid per 5-20 giorni secondo evoluzione clinica

Oppure (off label ma possibile previo consenso informato scritto)

Lopinavir/ritonavir 200/50mg 2 cp bid (durata del trattamento secondo evoluzione clinica) + cloroquina 500mg bid per 20 giorni o idrossicloroquina 200mg bid per 5-20 giorni secondo evoluzione clinica, alternativa: darunavir/ritonavir 800/100mg 1 cp/die (o darunavir/cobicistat 800/150mg 1cp/die) + cloroquina 500mg bid per 20 giorni o idrossicloroquina 200mg bid per 5-20 giorni secondo evoluzione clinica

Terapia Antibiotica

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

Se non può essere ragionevolmente esclusa una sovrapposizione batterica è indicato comunque iniziare antibiotico terapia empirica ragionata per le polmoniti acquisite in comunità.

Corticosteroidea

L'uso dei corticosteroidi per i pazienti in distress respiratorio è controverso e va considerato prudentemente. Riportati in letteratura solo benefici sintomatici, ma non sulla sopravvivenza, né sui tempi di ospedalizzazione. Va inoltre considerato il rapporto rischi/benefici (necrosi avascolari, psicosi, diabete metasteroideo, ritardata clearance virale, infezioni batteriche secondarie).

Protocollo applicabile se ARDS severa e/o rapida progressione clinica

- ➔ Metilprednisolone (urbason) 40 -> 80mg/die. Il dosaggio giornaliero massimale 2mg/kg. Durata del trattamento non superiore a 3-5 giorni.

Terapia inalatoria

Evitare aerosolterapia per elevato rischio aerosolizzazione.

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

- ➔ anticolinergici selettivi per recettori M1 ed M3 (es. ipratropio) utilizzando device inalatori al posto dell'aerosol per evitare la dispersione nell'ambiente circostante delle particelle virali
- ➔ Anti H2 o PPI endovena

Trattamento nutrizionale di supporto, per via enterale tramite sng se il paziente è impossibilitato all'alimentazione per os o via parenterale se paziente ventilato

Profilassi del tromboembolismo venoso con Eparina a basso peso molecolare sc o eparina calcica se insufficienza renale in paziente senza controindicazioni.

Considerare infine la possibilità di una complicazione del quadro generale per insorgenza di linfocitopenia emofagocitica (sHLH), sindrome iperinflammatoria secondaria a massivo rilascio di citochine indotta dall'attività virale, che può condurre 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 biomorali. 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. In caso di sHLH andrà valutata somministrazione di steroidi, Ig endovena e/o immunoterapia (bloccanti selettivi recettore IL 6 -> tocilizumab).

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. Clark D Russel, Jonathan E Millar, J Kenneth Baillie "Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury" The lancet Vol 395 February 15, 2020
6. 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](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
7. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24 Feb 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 **VASCOVID**: 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 è consentito dall'AIFA nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19.

Studi in vitro hanno dimostrato che una terapia antivirale precoce è in grado di migliorare il decorso della patologia, soprattutto di ridurre lo sviluppo di insufficienza respiratoria acuta. Secondo le linee guida SIMIT [6] il trattamento è indicato nei pazienti con diagnosi virologica accertata (vedi tabella allegata):

1. **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).**
2. **Con manifestazioni cliniche di malattia moderata o severa**

Il gruppo di lavoro si esprime a favore di un inizio il più precoce possibile della terapia antivirale e comunque entro 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Oltre tale periodo il beneficio clinico atteso è molto ridotto. In caso di ritardo di refertazione del tampone per COVI-19 ma con quadro clinico suggestivo (polmonite interstiziale) è ragionevole iniziare il trattamento antivirale con la massima precocità anche senza il referto del tampone (es. direttamente durante l'attesa del paziente in Pronto Soccorso).

Tra i farmaci antivirali che hanno trovato 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. Il farmaco è in grado di modulare l'apoptosi cellulare e viene utilizzato per il trattamento dell'infezione da HIV.

Questo agente combinato ha attività in vitro contro SARS-CoV [7] e sembra avere una certa attività contro MERS-CoV negli studi sugli animali, con miglioramento clinico e radiologico [8]. Tale trattamento è l'unico attualmente raccomandato da tenere in considerazione per il COVID19 al dosaggio di 400/100mg x 2 volte al giorno per 7-14gg [9].

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 [9, 10]. La sua efficacia nel trattamento di COVID-19, eventualmente anche in associazione con interferon-β1b, è stata descritta in alcuni casi clinici [11, 12].

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

Nei pazienti con intolleranza gastrointestinale al lopinavir/ritonavir o in caso di non reperibilità, tale farmaco può essere sostituito con **darunavir/cobicistat** 800/150 mg 1 cp/die oppure **darunavir** 800 mg 1 cp/die + **ritonavir** 100 mg 1 cp/die per 7-10 giorni.

Alcuni casi clinici descritti in Cina [13, 14] 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 (4 ashp). 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. (1 ashp)

Dosaggio raccomandato per il trattamento di COVID-19 in Cina: adulti, 200 mg per via orale 3 volte al giorno per non più di 10 giorni (5, 7 ashp)

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 altro farmaco che ha mostrato una buona efficacia 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 [15, 16,17]. E' attualmente in corso di studio come terapia per l'Ebola su cui sembrerebbe avere una buona efficacia [18].

L'uso compassionevole di remdesivir è stato descritto in un caso clinico di uno dei primi pazienti con COVID-19 negli Stati Uniti [19) e sono attualmente in corso diversi studi randomizzati per valutare l'efficacia di remdesivir per COVID-19 moderato o grave [20-21].

Il dosaggio consigliato è di 200mg ev il primo giorno, poi 100mg/die per altri 9 gg. 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.

Per l'utilizzo di remdesivir, essendo il farmaco non registrato in Italia, è necessario chiedere l'uso compassionevole del farmaco, attraverso la compilazione di una apposita modulistica ad personam.

Il produttore (Gilead) sta cercando di estendere l'accesso al farmaco; al momento non è possibile accettare nuove richieste individuali di uso compassionevole, con la possibile eccezione delle richieste per donne in gravidanza e bambini <18 anni di età con infezioni confermate e manifestazioni gravi della malattia. (15 ashp)

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. (1-6 ashp)

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 [19].

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). (6 ashp)

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) (7 ashp)

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.

Cloroquina e Idrossicloroquina

Dai dati presenti in letteratura emerge che **cloroquina** e **l'idrossicloroquina** inibiscono SARS-CoV-2 in vitro, sebbene l'idrossicloroquina sembra avere un'attività antivirale più potente [115].

La **cloroquina**, 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 cloroquina potrebbe inoltre essere migliore in vivo poiché ha una buona distribuzione a livello polmonare dopo somministrazione orale, ma sono necessari ulteriori studi [22].

Negli attuali protocolli operativi si consiglia di utilizzare idrossicloroquina alla dose di 400 mg x 2/die il primo giorno, poi 200 mg x 2/die per 7-14 giorni.

Durante il loro utilizzo la possibilità di tossicità farmacologica (incluso il prolungamento dell'intervallo QTc, in particolare, nonché cardiomiopatia e tossicità retinica) e di interazioni farmacologiche deve essere presa in considerazione prima dell'uso, specialmente in soggetti che potrebbero essere più suscettibili a questi effetti e i pazienti devono essere attentamente monitorati per gli effetti avversi. In particolare si ricorda che sia l'idrossicloroquina 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.

L'American College of Cardiology ha suggerito i parametri di monitoraggio QTc [117 uptodate].

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 7-10 giorni) mostrano segni e sintomi di evoluzioni verso forme iper-infiammatorie e quadri assimilabili alla sindrome da rilascio di citochine. Pertanto, l'indicazione alla terapia immunomodulante si configura in caso di presenza contemporanea di:

1. alterazioni interstiziali e/o alveolari alla radiografia del torace e deterioramento progressivo della funzione respiratoria, identificato da una delle seguenti condizioni:

-- SatO₂ <93%

-- P/F <300 e/o perdita di 100 punti nelle 24h

-- peggioramento degli scambi tali da richiedere supporto ventilatorio – invasivo o non invasivo -

2. marcata alterazione o trend in aumento degli indici di flogosi, tra cui IL-6 e/o D-dimero e/o ferritina e/o PCR

La terapia immunomodulante può prevedere:

- a) terapia steroidea: **6-metilprednisolone 1-2 mg/kg/die** per almeno 5 giorni, e successivo *decalage*, in base ad evoluzione clinica
- b) **tocilizumab 8 mg/kg** (non superando la dose massima per singola infusione 800 mg), da infondere in almeno 60 minuti in 100 ml di soluzione fisiologica. Una seconda dose può essere ripetuta a 12-24 ore di stanza dalla prima (stesso dosaggio)
- c) in caso di indisponibilità o controindicazione di tocilizumab, valutare l'accesso a terapia di seconda linea - in regime off-label o uso compassionevole - attraverso **consulenza immunologica**.

Il ruolo dei glucocorticoidi resta ad oggi controverso. L'OMS sconsiglia l'utilizzo routinario dei corticosteroidi sistemici per SARS-CoV-2, permettendone l'impiego per altre condizioni concomitanti (asma/BPCO esacerbata, sepsi o shock settico) [1]. 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 [2-3- Lee et al 2004], dall'altro un miglior controllo dell'infiammazione e riduzione della mortalità nei pazienti critici con ARDS (Sung et al, thorax 2004)

Recentemente è stato pubblicato su Lancet un RCT su pazienti ricoverati in terapia intensiva per ARDS, in cui il desamentasone al dosaggio di 20 mg per 5 giorni, scalato a 10 mg per ulteriori 5 giorni ha ridotto la durata dell'intubazione e la mortalità globale nei pazienti con ARDS medarata-severa Jesús Villar 2020 Lancet.

Tali risultati contrastanti potrebbero essere attribuibili ai fenotipi estremamente eterogenei ed in varie fasi della malattia, così come ad i diversi tipi e dosaggi di steroide utilizzati.

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

Le recenti linee guida cinesi (handbook of COVID-19 Prevention and Treatment) sottolineano che l'utilizzo a breve termine dello steroide dovrebbe essere preso in considerazione più precocemente possibile in tutti i pazienti con polmonite grave da COVID-19, al fine di inibire la cascata citochinica e prevenire la progressione di malattia.

Suggeriscono pertanto l'utilizzo di metilprednisolone a dosaggio 0,75-1 mg/kg/die nei seguenti casi

- Malattia in stadio severo o critico
- Febbre elevata persistente
- Ground glass alla TC o più del 30% della superficie polmonare coinvolta
- Rapido peggioramento alla TC
- IL-6 \geq 5 ULN.

Recentemente, il protocollo sperimentale dell'Istituto Spallanzani suggerisce un potenziale utilizzo del metilprednisolone nelle forme a rapida evoluzione o gravi con dosaggi dai 40 agli 80 mg/die (senza eccedere oltre i 2 mg/kg) [4,5].

Secondo il protocollo operativo dell'Unità di Medicina ad Alta Intensità di Varese nel paziente con peggioramento repentino della funzionalità respiratoria associato ad aumento degli indici di flogosi bisognerebbe valutare tra la 7° e la 13° giornata di inserire lo steroide ad alte dosi (desametasone 20 mg, 1 fl/die per 5 giorni, poi 10 mg 1 fl/die per 5 giorni) eventualmente in associazione con inibitori dell'IL6 o inibitori dell'IL1.

Caratteristiche cliniche coerenti con una sindrome da rilascio di citochine con elevati livelli di interleuchina (IL) -6 sono state descritte in pazienti con COVID-19 grave. Sono stati descritti buoni risultati con l'inibitore del recettore IL-6 **tocilizumab** [78], ma non ci sono dati clinici pubblicati a supporto del suo utilizzo. Le linee guida terapeutiche della Commissione nazionale cinese per la salute includono tocilizumab per pazienti con COVID-19 grave e livelli elevati di IL-6. Questo agente, così come sarilumab e siltuximab, che hanno anche come bersaglio la via IL-6, sono in fase di valutazione in studi clinici [126].

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, ha mostrato risultati interessanti tanto da essere approvato dalla National Health Commission 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 [29]: in uno studio su 21 pazienti cinesi l'associazione di Tocilizumab (in unica somministrazione) alla terapia antivirale ha mostrato una buona tollerabilità ed un miglioramento clinico già nelle prime 24-48 ore di trattamento. Teoricamente tale trattamento andrebbe riservato solo ai pazienti che presentano elevati livelli di IL6. La posologia da utilizzare dovrebbe essere quella raccomandata per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine mediante infusione ev della durata di 60 minuti (4-8 mg/Kg nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg); se dopo 12 ore non si sarà ottenuta una risposta significativa clinica, radiologica o dei parametri ematochimici (compresi i livelli plasmatici di IL6) si può effettuare una seconda somministrazione del farmaco. Somministrare una terza dose se dopo 24 ore dalla prima somministrazione i valori di ferritina e D-Dimero sono ancora elevati [30]. Nel protocollo adottato attualmente in condivisione con le LG della SIMIT 2.0 del 12.03.2020 sulla base di altri dati di letteratura, la posologia raccomandata è 8 mg/kg nei pazienti di peso uguale o superiore ai 30 kg o a 12 mg/kg nei pazienti di peso inferiore ai 30 kg mediante infusione endovenosa di 60 minuti. In assenza di miglioramento clinico dopo la prima dose, possono essere somministrate fino a 3 dosi supplementari e l'intervallo deve essere di almeno 8 ore. Il Gruppo di lavoro Lombardo raccomanda un'adeguata selezione del paziente che possa avere accesso al tocilizumab secondo il Brescia-COVID respiratory severity scale (vedi tabella 1) [31,32]. Tale trattamento non è ancora giustificato da trial clinici randomizzati e/o autorizzato dall'AIFA, pertanto è ragionevole il suo uso in ambito sperimentale previa autorizzazione del comitato etico e consenso informato del paziente. Attualmente in Cina è in corso uno studio clinico randomizzato su 188 pazienti con SARS-COV2 con l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza del farmaco.

Sarzi-Puttini et al. [33] hanno indicato una serie di farmaci immunologici come gli anti IL1 e anti TNF α 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 [34]

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 (Stebbing et al, Lancet infect dis, 2020). Inoltre, Baricitinib nello specifico presenta maggiore attività nei confronti di AAK1 (adaptor associated protein Kinase 1), proteina coinvolta nell'endocitosi virale.

Dosaggi proposti:

- *Baricitinib 4 mg, 1 cp OD per 2 settimane (2 mg =D se GFR 30-60 ml/min)*
- *Ruxolitinib 20 mg BID per 2 giorni, poi 10 mg BID ora in caso di miglioramento del quadro respiratorio.*

In caso di progressione del quadro respiratorio durante le prime 48 ore, riduzione di dosaggio a 10 mg per le successive 24 ore e successiva sospensione del trattamento

Tab 1. Brescia-COVID respiratory severity scale

BRESCIA-COVID respiratory severity scale: individua come **gravi** (punteggio ≥ 3) i pazienti:

- dispnea soggettiva o incapacità di contare fino a 20 dopo aver fatto un inspiro profondo a riposo o dispnea durante minimo sforzo (tipo sedersi a letto o tossire)
- FR >22 /min
- PaO₂ <65 mmHg
- peggioramento del quadro radiologico toracico

Ogni item vale 1 punto. La somma dei punti fornisce lo score.

Per score = 1, iniziare ossigenoterapia o aumentarla

Per score = 2, considerare monitoraggio SatO₂ in continuo

Per score ≥ 3 , considerare indicazione a NIV

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 grado di sopprimere l'effetto citopatico (CPE) di SARS-CoV a concentrazione di appena 1 µM e di inibire la replicazione virale. E' 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 [35].

Gli inibitori dell'angiotensina di tipo 2 troverebbero un razionale per il fatto che il capsid virale per penetrare nelle cellule dell'epitelio alveolare utilizza un dominio recettoriale 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 down-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 [36]. 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 [37]. E' attualmente in corso una sperimentazione clinica che prevede l'utilizzo di losartan in pazienti adulti con COVID-19 che richiedono ricovero in ospedale. (7 ashp).

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'Iperensione 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 [38]. 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 [39]. 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 [127]. 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 [34]. 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.

Per quanto riguarda il ruolo della **terapia antibiotica**, è indicata una copertura antibiotica ad ampio spettro con ceftriaxone e levofloxacina o azitromicina (per garantire una copertura su agenti atipici fino all'arrivo della sierologia che andrebbe effettuata all'ingresso in tutti i pazienti con polmonite) se il paziente è giovane o anziano senza recente ospedalizzazione. Nei pazienti con comorbidità e/o fattori di rischio per Pseudomonas va valutata una copertura più estesa con piperacillina/tazobactam in associazione a levofloxacina o azitromicina. La terapia va proseguita per un massimo di 5 giorni a meno di elevato sospetto di sovrainfezione batterica (descritto peraltro solo in una piccola quota di pazienti COVID) o con evidenza di altro sito di infezione batterica. In questi pazienti può essere utile l'esecuzione della procalcitonina ed il monitoraggio della sua clearance durante la terapia.

L'azitromicina merita però una riflessione a parte: è nota ormai in letteratura la sua attività antivirale ed antinfiammatoria sull'interstizio polmonare [40, 41].

L'azitromicina ha dimostrato un'attività in vitro contro alcuni virus (ad es. influenza A H1N1, Zika) (1, 3-5 ashp). 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 (2, 6, 8, 9, 11-14, 17 ashp). 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 macrolidie e quelli che non lo hanno fatto. (12 ashp)

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. (8 ashp)

L'associazione di idrossiclorochina e **azitromicina** (500 mg/die nel giorno 1, quindi 250 mg/die nei giorni 2-5) si è dimostrata efficace nell'accelerare la clearance virale in un piccolo studio non randomizzato [42]. Si attendono ulteriori dati, su una popolazione più estesa, a conferma del risultato. Nel paziente anziano e/o con multiple comorbidità che assumo farmaci la cui sospensione, specialmente in un quadro acuto, potrebbe essere rischiosa ed in quei pazienti che hanno controindicazioni relative o assolute alla terapia antivirale può essere ragionevole intraprendere una terapia di prima linea "ab inizio" con azitromicina 500 mg 1 cp/die per 7 giorni ed idrossiclorochina 200 mg con dose di carico di 2 cp x 2/die il primo giorno, poi 200 mg 1 cp x 3/die per 10 giorni. Alcuni gruppi di lavoro propongono nei casi di polmonite più grave la triplice terapia con azitromicina, lopinavir-ritonavir e idrossiclorochina: tale terapia espone però il paziente ad un rischio aritmico elevato per allungamento del QT e andrebbe riservata a pazienti giovani, con eventuale possibilità di monitoraggio cardiaco e protratta per non più di 3 giorni (idrossiclorochina 200 mg x 2/die per 2 giorni, poi 200 mg x 2 per 5 giorni in associazione ad azitromicina 500mg/die per 3 giorni e lopinavir/ritonavir 400/100 mg x 2/die per 7-10 giorni).

Al momento tuttavia la triplice terapia non sembra giustificata da valide evidenze e va sconsigliata visto l'elevato rischio aritmico correlato.

Infine, sottolineiamo 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. 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 [43, 44]. Nel paziente anziano con comorbidità suggeriamo di valutare attentamente anche il rischio emorragico del paziente. Il protocollo operativo dell'unità di Medicina ad Alta Intensità diretta dal Prof Dentali suggerisce 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 il paziente praticasse CPAP con casco con "bretelle ascellari" può essere indicato un dosaggio di 4000 UI due volte al giorno, in considerazione dell'elevata stasi del circolo venoso del distretto superiore e della descritta possibile aumentata incidenza di eventi trombotici a tale livello.

Nel momento in cui si evidenzia 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.

Potrebbe essere utile considerare un dosaggio intermedio di enoxaparina (4000 UI x 2/die in pazienti fino a 80 kg; 6000 UI x 2/die in pazienti con peso superiore agli 80 Kg) in presenza di fattori di rischio tromboembolici aggiuntivi quali SIC score ≥ 4 (tabella 2), neoplasia in atto, pregresso TEV, ventilazione CPAP con casco con apposite “bretelle ascellari”, presenza di CVC.

Tabella 2. SIC (Sepsis Induced Coagulopathy) SCORE (raccomandata valutazione giornaliera):

	SIC	Punti
Conta piastrinica ($\times 10^9/L$)	<100	2
	$\geq 100, < 150$	1
PT	>1.4	2
	$> 1.2, \leq 1.4$	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 ($\geq 50 \times 10^9/L$ per dosaggio intermedio; $\geq 25 \times 10^9/L$ 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 mobilitazione, al peso, alla presenza di fattori di rischio aggiuntivi per TEV.

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.

SCHEMA TERAPEUTICO PROPOSTO DAL GRUPPO GIOVANI FADOI

Pazienti con sintomi di recente insorgenza (< 7 giorni) ospedalizzato:

lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp x 2/die per 5-7 giorni

(se intolleranza o indisponibilità sostituibile con darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 cp/die oppure darunavir 800 mg 1 cp/die + ritonavir 100 mg 1 cp/die per 7-10 giorni)

Idrossiclorochina 200 mg 2 cp x 2/die il primo giorno, poi 200 mg 1 cp x 3/die per 7-14 giorni

In pazienti molto anziani e/o multiple comorbidità, in terapia con farmaci che possono interagire con terapia antivirale ma la cui sospensione può essere rischiosa, in caso di controindicazioni relative o assolute alla terapia antivirale, valutare la possibilità di inserire “ab initio”:

Bassado 100 mg 1 cp x 2/die per 7 giorni

Idrossiclorochina 200 mg 2 cp x 2/die il primo giorno, poi 200 mg 1 cp x 2/die per 7-14 giorni

Nel paziente con peggioramento repentino della funzionalità respiratoria con aumento degli indici di flogosi tra 7° e 13° giornata valutare terapia con:

tocilizumab 8 mg/kg fino ad un max di 800 mg ev, e seconda somministrazione ripetibile a giudizio clinico a 12 ore con lo stesso dosaggio (per la ripetizione è necessario valutare l'andamento clinico, in particolare sintomi respiratori e febbre)

e/o

Metilprednisolone 1 mg/kg/die per 7 giorni (da scalare dopo risposta clinica)

o

anakinra 5-10 mg/kg ev in 3 dosi refratte

Raccomandiamo profilassi eparinica con EBPM a dosaggio 4000 UI/die s.c. fino a 80 kg mentre nei pazienti con peso superiore a 80 kg aumentare il dosaggio a 6000 UI/die s.c. Nei pazienti con elevato rischio tromboembolico considerare dosaggio di EBPM intermedio.

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. 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. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018; 153:85-94;
18. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58-60).
19. Cai Q. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, *Engineering*, 2020 in press, ISSN 2095-8099, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>.
20. Chen C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial *medRxiv* 2020.03.17.20037432; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
21. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-precisa-uso-favipiravir-per-covid-19-non-autorizzato-in-europa-e-usa-scarse-evidenze-scientifiche-sull-efficacia>.
22. [Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:140.](#)
23. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions> (Accessed on February 28, 2020).
24. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Patient management. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management> (Accessed on February 02, 2020).
25. Warren, T. K. Et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys *Nature* 531,381-385 (2016)
26. [Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473.](#)

27. NCT04252664- A phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease
28. NCT04257656 - A phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease
29. [Gao J](#) et al, Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. [Biosci Trends](#). 2020 Feb 19
30. [www.chinacdc.com](#) e comunicazione personale in data 6.03.2020 del Professor Feng Li, State Key Laboratory of Virology, School of Basic Medical Findings, Wuhan University, Wuhan 4300071 China. fli@whu.edu.cn
31. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131-137
32. Protocollo di trattamento con tocilizumab, redazione 12.03.2020/condizione con LG SIMIT edizione 2.0 12.marzo.2020.
33. 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.
34. Ferro F. et al, COVID-19: the new challenge for rheumatologists, editorial, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020
35. Jimin Xu et al. Broad Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential, *ACS Infect. Dis.*, 03 Mar 2020
36. Gurwitz D., Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics, 2020;1-4.
37. 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.
38. [John Mair-Jenkins](#) et al., 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,
39. Van Griensven J et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea, *N Engl J Med* 374:33-42.
40. Krempaska K et al, Azithromycin has enhanced effects on lung fibroblast from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients compared to controls, [Respir Res](#). 2020 Jan 15;21(1):25.
41. Kawamura K et al, Azithromycin for idiopathic acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective single-center study, [BMC Pulm Med](#). 2017 Jun 19;17(1):94
42. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D., [Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial](#). *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949.
43. 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

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 comorbidità 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 glucidico 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 favorente 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 normoglicemia 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-19. Diventa 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 diabetici affetti da COVID-19, in particolare quello della glicemia

postprandiale. Gli autori hanno ipotizzato 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 comorbidity 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.

E' 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 al. «Comorbidity and 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. Phillips 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 in Taiwan. *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 and morbidity 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](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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0).
21. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller 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. Conarello SL, 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](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](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. 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 tassi 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 raccomandazioni 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 può 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'esprio 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 spositonia; può essere utile pertanto fissare il tubo con una clip o un cordino per ridurre 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 $> 10 \mu\text{m}$ 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 ($> 24 \text{ h}$), 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 laringoscopia 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 ridurre 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 redistribuzione 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 cmH₂O 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'espriato (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 espriato, 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'espriato, 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.

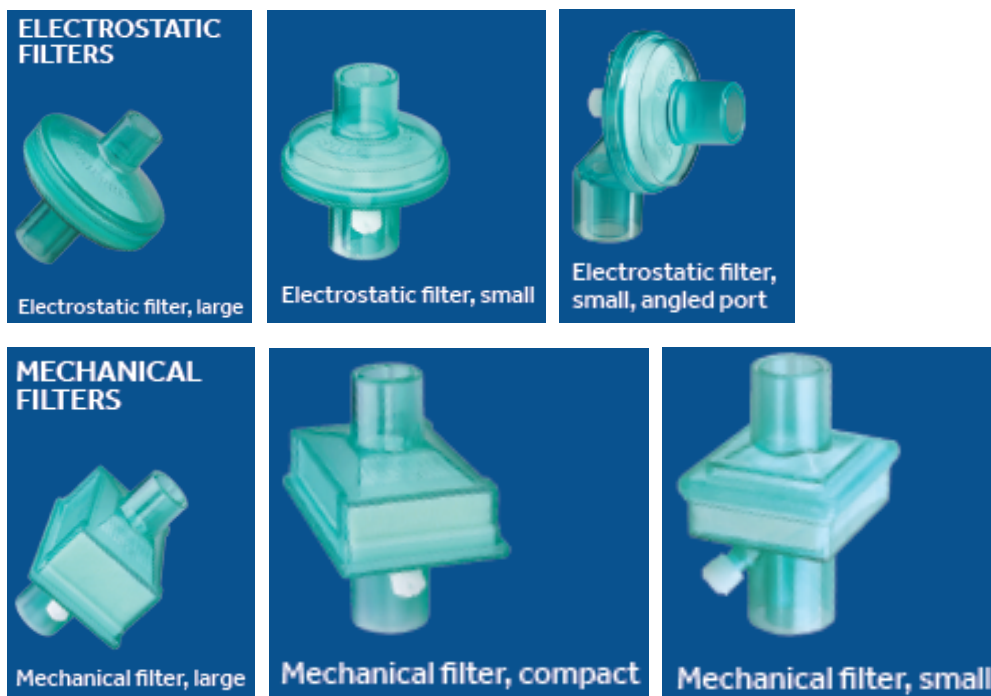


Figura 3: Esempi di filtri antibatterici/antivirali elettrostatici e meccanici con diametri di raccordo standard

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 ₂ O	0.8 cm H ₂ O	0.9 cm H ₂ O
60 L/min	1.5 cm H ₂ O	2.1 cm H ₂ O	2.3 cm H ₂ O
90 L/min	2.6 cm H ₂ O	3.7 cm H ₂ O	4.3 cm H ₂ O
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 ₂ O	0.8 cm H ₂ O	0.8 cm H ₂ O	0.8 cm H ₂ O
60 L/min	2.7 cm H ₂ O	1.9 cm H ₂ O	2.0 cm H ₂ O	2.0 cm H ₂ O
90 L/min	4.5 cm H ₂ O	3.2 cm H ₂ O	3.6 cm H ₂ O	3.6 cm H ₂ O
Filtration efficiency				
Bacterial	≥99.9999%	≥99.9999%	≥99.9999%	≥99.9999%
Viral	≥99.999%	≥99.999%	≥99.999%	≥99.999%
NaCl	≥99.512%*	≥99.747% [‡]	≥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.

16. 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://www.who.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 in Wuhan, 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.

17. 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.istitutoperiorisana.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.
- Il 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 dell'art.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.
 - Secondo il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 11 marzo 2020 vengono introdotte ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale (Gazzetta Ufficiale - Serie Generale - n. 64 del 11.03.2020).
 - Secondo il Decreto-legge del 17 marzo 2020, n. 18 si introducono misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19 (Gazzetta Ufficiale – Serie Generale - n.70 del 17.03.2020).
 - Secondo il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 22 marzo 2020 vengono introdotte ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale (Gazzetta Ufficiale - Serie Generale – n dell'03.2020).

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

18. 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 sicurezza 14
- 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.
- Assicurarci 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.



FADDOI

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

LAYOUT DESIGN:
Giuseppe Oteri