

COVID-19

L'essenziale per personale sanitario

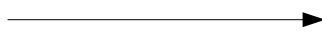
(si raccomanda tuttavia al personale coinvolto nella gestione di pazienti COVID si approfondire personalmente con la letteratura disponibile)

A cura di V. Scotti e G. Scocchera

Med. Interna 2, AOU Careggi

IL PATOGENO:

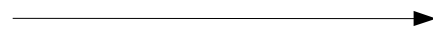
SARS-CoV-2



VIRUS

E' un betacoronavirus, esistono numerosi tipi di coronavirus, alcuni indolenti, altri in grado di dare coinvolgimento polmonare importante come SARS e MERS.
Il virus sopravvive sulle superfici, ma viene inattivato dal calore ($T > 56^{\circ}\text{C}$ per > 30 min), dai solventi lipidici, da etanolo 75%, da disinfettanti contenenti cloro o acido peracetico mentre NON E' EFFICACE LA CLOREXIDINA.

COVID-19



MALATTIA

(febbre, tosse, ecc...)

EPIDEMIOLOGIA

- **Fonte di infezione:** persone infette da SARS-CoV-19, anche se asintomatiche, NON dagli animali domestici.
- **Via di trasmissione:**
 - Droplets: trasmissione per via aerea a distanza $< 1\text{m}$
 - Airbone: trasmissione per via aerea a distanza $> 1\text{m}$ ma solo se esposizione prolungata in ambienti chiusi (processo di aerosolizzazione)
 - Non è documentata trasmissione diretta attraverso liquidi biologici (urine, feci...). Il virus è tuttavia presente, quindi possibile trasmissione per aerosolizzazione nell'ambiente.
- **Popolazione suscettibile:** tutta, è stato anche dimostrata la possibilità di reinfezione (probabilmente da ceppi differenti). Spiccata prevalenza nel sesso maschile.
- **Letalità:** varia a seconda degli studi e della popolazione in esame, in Cina 2-3%, attualmente in Lombardia siamo intorno all'8%. I fattori associati alla prognosi peggiore sono le patologie cardiovascolari e l'obesità, in secondo luogo diabete, BPCO, neoplasie, età >70 (la maggior parte dei pz ha tra i 30 e gli 80 anni).

SINTOMATOLOGIA

Dopo un incubazione di 1- 14 giorni (mediana di incubazione 5,2 giorni) i pazienti solitamente presentano una triade sintomatologica:

- **Febbre** (sempre chiedersi se il paziente è in grado di svilupparla)
- **Tosse secca**
- **Astenia**

Meno frequentemente si possono riscontrare anche:

- Rinorrea, faringodinia, mialgie (15%)
- Vomito, diarrea, difficoltà nell'alimentazione (rare negli adulti, 4%; più frequenti nei bambini che hanno tipicamente quadro atipico con sintomi gastrointestinali associati a sonnolenza/ipersonnia)

SINTOMATOLOGIA

I pazienti più gravi evolvono, generalmente nel giro di 7 giorni dalla comparsa dei sintomi, verso quadri di **dispnea e/o ipossiemia** ed eventualmente quadri di **ARDS conclamato**.

Spesso i pazienti con forme severe hanno febbre o sono apiretici

[La replicazione virale varia nel tempo: primo picco al 4/5 giorno, successivo decremento con evoluzione verso un secondo picco all'8/9 giorno associato a elevata viremia oppure verso una persistente bassa replicazione e un più elevato rischio di sovrinfezione. La durata dell'escrezione virale è tuttora sconosciuta.]

DIAGNOSI

Secondo le linee guida cinesi (VII edizione) un caso deve essere considerato **SOSPETTO** in presenza di:

- **1 criterio epidemiologico** (compreso il contatto con persone clinicamente compatibili con COVID in zone con altri casi già accertati o contatto con “piccoli focolai”, ovvero due o più casi in gruppi di persone ristretti come una famiglia, una classe, un ambiente di lavoro) + **2 criteri clinici** (febbre e/o sintomi respiratoria, quadro radiologico compatibili o leucociti nella norma/ridotti con linfociti nella norma/ridotti)
- **3 criteri clinici**

DIAGNOSI

Diagnosi **CONFERMATA**: dimostrazione della presenza del virus (tramite **PCR**) su espettorato, tamponi naso od orofaringei, aspirato tracheale, BAL.

Attuale tempo di attesa per il risultato del tampone: 7-8 h, a breve dovrebbe essere disponibile un test in grado di dare una risposta in 2-3 h.

Attenzione ai **FALSI NEGATIVI**: dato che il **tampone orofaringeo non ha un'elevata sensibilità** nelle zone ad alta prevalenza di malattia considerano positivi i pazienti con sintomatologia tipica, RX torace positivo per polmonite interstiziale ed esami di laboratorio compatibili → COVID fino a prova contraria, ovvero fino all'ottenimento di due tamponi eseguiti a distanza di almeno 24 h negativi.

APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO

EGA:

Alla diagnosi la maggior parte dei pazienti ha **alcalosi respiratoria**. I pazienti che peggiorano sviluppano **acidosi metabolica** contestualmente a una rapida **riduzione del rapporto PaO₂/FiO₂**.

- ARDS lieve: PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg ma > 200 mmHg
- ARDS moderata: PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg ma > 100 mmHg
- ARDS grave: PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg
- Se non è possibile avere PaO₂ si può ricorrere alla formula spO₂/FiO₂; se < 315 suggerisce un quadro di ARDS

[Consigliato il posizionamento di un accesso arterioso alla maggior parte dei pazienti con controllo emogasanalitico seriato anche per i pazienti più stabili, effettuando lavaggi almeno 3 volte al giorno con SF per mantenerlo pervio.]

APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO

Esami ematici:

- Leucociti nella norma o ridotti, **spesso linfopenia**
- **CPK** aumentate, soprattutto nei giovani
- Transaminasi e LDH aumentate
- **PCR e VES** aumentate
- Ipoalbuminemia
- Procalcitonina normale (a meno che non vi sia sovrinfezione)
- NT-proBNP normale nella maggior parte dei casi
- Alterazione grave della **glicemia** con possibile quadro di chetoacidosi (verosimili concause: terapia, stato infiammatorio, forse alterazioni metaboliche della catena del glucosio)

I pazienti con decorso più grave presentano spesso:

- Elevati valori di Tnl e **D-dimero** (valenza prognostica)
- Elevati valori di citochine, in particolare IL-6 (valori correlabili con la **ferritinemia**)

Sierologia: le IgM si positivizzano 2-5 giorni dall'esordio dei sintomi, non utilizzata.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

- **Rx TORACE:** primo esame da effettuare, all'inizio della malattia si riscontra un pattern nodulare e/o interstiziale soprattutto alla periferia del parenchima polmonare bilateralmente, le lesioni possono evolvere assumendo un pattern consolidativo (il versamento pleurico è raro). **Utile anche nel monitoraggio**, soprattutto in caso di personale non esperto nell'eco torace.
- **ECO TORACE:** utile soprattutto nel **monitoraggio** dei pazienti e per la scelta del trattamento ventilatorio. Se presente un pattern a linee B diffuse si può aumentare il reclutamento alveolare del paziente con CPAP ad elevata PEEP. Se presenti aree di consolidazione posteriore ed aree anteriori con normale pattern A (specie se sliding ridotto) estremamente efficace la pronazione.
- **TC TORACE:** non consigliata, non utile, elevato rischio di contagio.
- **ECO CUORE:** consigliata, alcuni pazienti sviluppano diversi gradi di insufficienza cardiaca con ipocinesia dovuta alla miocardiocitonecrosi (con livelli di TnI modicamente aumentati).

BRESCIA-COVID RESPIRATORY SEVERITY SCALE:

Dalle linee guida Lombarde Covid-19 (II edizione):

0 = Aria ambiente

1 = Necessità di O₂-tp

2 = O₂ tp + almeno una tra:

- Dispnea o staccato speech (pz non riesce a contare rapidamente fino a 20 dopo inspirazione profonda) a riposo o dopo minima attività
- FR > 22 con > 6 L/min O₂
- PaO₂ < 65 mmHg con > 6 L/min O₂
- Peggioramento significativo della rx torace (aumentato compattezza ed estensione infiltrati)

3 = Necessità di HFNC (High-frequency nasal ventilation), CPAP o NIV

4 = Necessità di intubazione con CPAP o pressure support

5 o più = Necessità di intubazione in ventilazione meccanica

RED FLAGS

- Linfocitopenia progressiva
- Aumento progressivo della PCR (e IL-6)
- Aumento progressivo dell'LDH
- Progressione rapida (a 24-48h) delle alterazioni radiologiche o ecografiche polmonari

ATTENZIONE: è stato osservato che spesso i pz migliorano prima di peggiorare bruscamente, non farsi ingannare da un trend positivo!!!

TERAPIA DI SUPPORTO

OSSIGENOTERAPIA

Cannule nasali a bassi flussi, ventimask, HFNC, CPAP, NIV, intubazione orotracheale.

L'indicazione è di partire con almeno 5 L/min e comunque con un target di $spO_2 > 90\%$ e $FR < 35$ atti/min.

ATTENZIONE: questi pazienti hanno una buona compliance respiratoria, non avvertono la dispnea e possono andare incontro a desaturazione senza chiamare aiuto. È quindi necessario un serrato monitoraggio di parametri quali **frequenza respiratoria e saturazione!**

TERAPIA DI SUPPORTO

In paziente con grave quadro di insufficienza respiratoria e rapporto PaO_2/FiO_2 marcatamente ridotto sussiste l'indicazione a **IOT precoce** (e tracheotomia entro 7 giorni in previsione di lento svezzamento).

La **ventilazione non invasiva** è pertanto associata a un peggioramento dell'outcome di questi pazienti se ritarda il momento dell'intubazione. Possibile utilizzo a bridge (a meno di esaurimento delle risorse del presidio ospedaliero)

I pazienti vengono ventilati in CPAP con elevate PEEP (> 15 cmH₂O), basso tidal volume (4-6 ml/Kg), e basse pressioni di plateau (<30 cmH₂O), dato che i polmoni di questi pazienti tendono ad avere elevata compliance (a differenza delle maggior parte delle ARDS, come ad esempio in quella da H1N1).

In TI la maggior parte dei pazienti necessita di pronazione 18-22h/die per almeno 7 giorni.

TERAPIA DI SUPPORTO

Quando allertare il rianimatore? Non esiste un criterio univoco: tendenzialmente quando il paziente peggiora velocemente, in presenza delle red flags, se si è costretti a utilizzare una VM in FiO₂ 60% o superiore, se PaO₂/FiO₂ cala.

Le ultime linee guida SIAARTI (13/03/2020) suggeriscono di allertare il rianimatore se:

- SpO₂ in aa < 90%
- SpO₂ in O₂-tp < 92%
- FR > 30 atti/min

[probabilmente criteri troppo allarmistici]

Sicuramente il rianimatore va allertato **quando mettiamo una NIV o quando PaO₂/FiO₂ < 200** (in alcuni caso utilizzato come criterio di intubazione).

TERAPIA DI SUPPORTO

Con la NIV non facciamo un danno, ma averla messa deve essere un criterio di allarme, non di tranquillità: quel pz probabilmente peggiorerà e il vero danno è ritardare un'intubazione necessaria.

Criteri SIAARTI per intraprendere la NIV: **spO2 < 92% e FR > 28 atti/min** → **un tentativo della durata di un'ora**: se il paziente non migliora l'indicazione a intubazione diventa assoluta.

Valori indicativi con cui iniziare ventilazione:

- CPAP: PEEP 10 cmH20, FiO2 60%
- BiPap: PEEP 10 cmH20, PS 10-12 cmH20, FiO2 fino a 60% (per ottenere VT = 4-8 ml/Kg)

Il paziente in NIV necessita di:

- Accesso arterioso (EGA almeno 2/die)
- Eventuale SNG per nutrizione
- Attento posizionamento dei parametri di allarme (soprattutto per quanto riguarda la frequenza respiratoria: una NIV che suona spesso non permette al personale sanitario un'adeguata assistenza e allarma il paziente ma la disattivazione degli allarmi può impedire una rapida rivalutazione in paziente in peggioramento)
- Frequente valutazione della frequenza respiratoria (FR): la CPAP di per sé non riduce la FR, ma la riduzione degli atti respiratori/min indica un miglioramento dell'ossigenazione del paziente.
- Frequente rivalutazione clinica globale, specialmente nelle fasi iniziali, insieme al rianimatore.

Ricorda: il raccordo 1 (blu) ha il vantaggio di ridurre il rischio infettivo dell'operatore (non avendo valvola di sfiato) e può essere usato nel normocapnico, il raccordo 2 (arancione) è da usare nell'ipercapnico e ha una valvola di sicurezza nel caso si ostruisca il tubo.

TERAPIA DI SUPPORTO

- **SNG e nutrizione enterale** (soprattutto in caso di NIV prolungata)
- **FLUIDOTERAPIA**: meglio mantenere un **bilancio idrico negativo**, in caso di ipotensione indicate le amine: **noradrenalina** come prima scelta in SG al 5% (da accesso centrale, preferibilmente):
 - Carico rapido in pompa siringa: 1 f in 49 ml SG 5% a 8-12 ug/min (12-18 ml/h)
 - Mantenimento: 2-4 ug/min (3-6 ml/h)
- **PROFILASSI ANTIBIOTICA**: nel nostro centro (e secondo le ultime linee guida lombarde) non indicata profilassi antibiotica in assenza di segni di sovrinfezione (febbre persistente, **PCT positiva**)
- In alcuni casi utilizzata N-acetilcisteina ev 300 mg x3
- **ECMO**: veno-venoso solo in casi estremi con P/F persistentemente < 80. Se contemporanea insufficienza cardio-circolatoria ECMO veno-arteriosa.
- **Ossido nitrico**: terapia estrema per guadagnare tempo.

TERAPIA DI SUPPORTO

- **Corticosteroidi:**

Generalmente controindicati poiché sembrano rallentare la guarigione, aumentando il periodo di viremia e rallentando la clearance del virus.

Secondo le ultime linee guida lombari, tuttavia, può essere discusso con il rianimatore l'utilizzo in casi selezionati:

- Paziente con quadro severo (grado 2 o superiore del Brescia-Covid score e un attuale peggioramento del quadro clinico e/o radiologico)
- Terminata carica virale (pz apiretico > 72 h o se sono trascorsi > 7 giorni dall'esordio dei sintomi)
- È stata esclusa sovrinfezione batterica

→ Desametasone 20 mg x 5 giorni (poi a scalare 10 mg x altri 5 giorni)

TERAPIA MIRATA

Inizio della terapia antivirale più precocemente possibile

- Lopinavir/Ritonavir (KALETRA) 200/50 mg, 2 cpr BID: indicato in paziente con febbre e insufficienza respiratoria, oppure in paziente senza insuff resp ma > 70 anni e/o con importanti comorbidità (formulazione in cps o in sospensione orale). Uso off-label, serve consenso scritto del paziente (se non in situazione di emergenza) + **Cloroquina** (500 mg x 2) o **idrossicloroquina** (200 mg x2)

[Secondo le ultime linee guida lombarde possibili alternative:

- Darunavir 800mg + ritonavir 100 mg in monosomministrazione giornaliera

oppure

- Darunavir/cobicistat 800/150 mg in monosomministrazione giornaliera (le uniche cps frantumabili e somministrabili via SNG).]

ALTRE TERAPIE

• Tocilizumab

I pazienti più compromessi presentano un quadro di “perturbazione dell'assetto citochinico” con alterazioni simili a quelle riscontrate nella sindrome da rilascio citochinico associata a terapia da CAR-T. Il mediatore centrale della tossicità citochinica sembra essere IL-6 (di cui tocilizumab è l'inibitore).

La terapia immuno-infiammatoria non è raccomandata di routine ma in specifici casi di ARDS sembra essere estremamente efficace.

Dosaggio:

- 8 mg/kg (max 800 mg)
- Possibile seconda infusione a distanza di almeno 8-12 h dalla prima (stesso dosaggio)
- Se risposta clinica parziale eventuale terza infusione a distanza di 16-24 h dalla seconda

Attenzione a possibile riattivazione TBC e HBV (prelevare quantiferon e sierologia HBV, ma non posticipare l'inizio della terapia)

• Tocilizumab:

Criteri di inclusione:

- Età > 18 anni e consenso informato (se possibile)
- Documentata polmonite interstiziale con gravity score uguale o superiore a 2
- Elevati livelli di IL-6 (> 40 pg/ml). Possibile usare ferritina o D-dimero come markers alternativi

Criteri di esclusione:

- Transaminasi > 5 volte i livelli di normalità
- Neutropenia (neutrofili < 500)
- PLT < 50000
- Contestuale sepsi o infezione cutanea
- Comorbidity correlate ad outcome sfavorevole
- Diverticolite complicata o perforazione intestinale
- Terapia immunosoppressiva anti-rigetto in corso

ALTRE TERAPIE

- **Remdesevir** (200 mg ev di carico, poi 100 mg ev/die per un tot di 10 giorni). Indicato nei pz gravi, giovani, che non rispondono alle altre terapia (serve l'approvazione del Comitato Etico).
- **Interferone alfa**: utilizzato in Cina, per ora non su larga scala in Italia
- **Ribavirina**: utilizzato in Cina in associazione a Lopinavir/Ritonavir, non sembra apportare vantaggi.
- **Umifenovir**: utilizzato in Cina, non noto se provato in Italia.
- **Sartani**: inibiscono il recettore dell'angiotensina II, utilizzato dal virus SARS-CoV-19 per entrare nella cellula (su un ristretto numero di pazienti trattati con Losartan in fase precoce ha ridotto il numero di casi gravi atteso, un solo studio cinese a supporto di tale ipotesi).

CRITERI DI SVEZZAMENTO DEL PAZIENTE DAL VENTILATORE

Questi sono pazienti con weaning lento (ed elevato rischio di ricadute precoci).

- Assenza di febbre
- Indici di flogosi in calo
- PEEP necessaria < 12 cmH₂O
- P/F > 150
- FiO₂ somministrata $< 50\%$

CRITERI DI DIMISSIONE

- Scomparsa della febbre da almeno 3 giorni
- Miglioramento radiologico o all'eco torace
- Miglioramento notevole della sintomatologia respiratoria (nullo o minimo bisogno di ossigeno)
- Possibilità di eseguire l'isolamento post-dimissione presso il proprio domicilio

Post-dimissione:

Consigliato isolamento domiciliare per altri 14 giorni, indossando la mascherina durante il contatto con i conviventi.

Consigliata visita di follow-up a 2 e 4 settimane dalla dimissione.

BIBLIOGRAFIA

- Gruppo collaborativo – Terapia COVID-19 Lombardia. Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19, edizione 2.0, 12/03/2020
- SIMIT - . Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. Edizione marzo 2020
- GiViTI. Videoconferenza COVID-19, 10/03/2020
- FADOI – Società scientifica di Medicina Interna . Guida clinico-pratica COVID-19, Marzo 2020
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28/01/2020
- World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 disease caused by human infection with the 2019 novel coronavirus. 27/02/2020
- Commissione della Salute Nazionale della R.P.C. e Amministrazione Nazionale della Medicina Tradizionale della R.P.C.. Linee Guida Cinesi sulla Gestione di COVID-19, versione VII. 3/03/2020
- Xialou Tang, Changchen Wu, Xiang Li et all. On the origin and continuing evolution of SARS – CoV – 2. National Science Review, 3/03/2020
- Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian li et all. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. 05/03/2020