

# **Emergenza COVID-19**

## **Protocollo per la gestione dei pazienti affetti da COVID-19**

A cura del Consiglio Direttivo di Centro Studi SIP

*Mario Polverino – Presidente Centro Studi SIP – Scafati (SA)*  
*Mario Del Donno – VicePresidente Centro Studi SIP – Benevento*  
*Filippo Andò – Segretario Centro Studi SIP – Messina*  
*Salvatore Bellofiore - Catania*  
*Giancarlo D’Alagni - Taranto*  
*Franca M. Gallo – Matera*  
*Luciano Mandurino – Gallipoli (LE)*  
*Stefano Marinari – Chieti*  
*Paride Morlino – San Severo (FG)*  
*Stefano Nardini – Venezia*

*Centro Studi SIP*

<http://www.centrostudisip.it>

### **Premessa**

Questa proposta di protocollo ha l'intento di aiutare i Medici e gli Infermieri in questo momento di emergenza sanitaria. Ci troviamo di fronte a pazienti che possono andare rapidamente incontro a insufficienza respiratoria moderato-grave, le cui condizioni cliniche e parametri vitali possono rapidamente peggiorare necessitando di intubazione oro-tracheale.

Il protocollo ha lo scopo di standardizzare i percorsi diagnostico-terapeutici fornendo le ultime informazioni disponibili e di dare precise linee di indirizzo trattandosi di una malattia nuova che non disponeva fino ad oggi di alcun inquadramento.

Questo protocollo si basa sulle informazioni raccolte dalla letteratura e dalle esperienze dei colleghi di altri presidi che, prima di noi, si sono trovati ad affrontare questa situazione di emergenza. Con il tempo si renderanno sicuramente necessarie delle modifiche, in base alle evidenze che emergono giorno dopo giorno.

La missione del Centro Studi SIP è quella di affrontare tutti gli aspetti della Medicina respiratoria in modo multidisciplinare per cui, anche se non è stato possibile condividere questo documento con tutti coloro che avevano titolo ed esperienza per integrarlo con i loro suggerimenti, ogni suggerimento di modifica o integrazione che venga dato (basato su inoppugnabili evidenze scientifiche) sarà immediatamente accolto (dopo valutazione del Consiglio Direttivo del Centro Studi SIP, coordinato dal Presidente).

## **SOMMARIO**

1. Clinica
2. Esami di laboratorio
3. Radiologia toracica
4. Caso sospetto e diagnosi
5. Classificazione clinica e follow-up dei casi accertati
6. Terapia
7. Monitoraggio del paziente
8. Criteri di dimissione e post-dimissione
9. Riorganizzazione degenza COVID fase 2

### **1. Clinica**

Le manifestazioni principali iniziali sono:

- febbre
- tosse secca
- dolori muscolari
- astenia
- ageusia e anosmia

Meno comuni:

- anoressia
- mal di testa
- produzione di muco
- diarrea
- malessere generale
- respiro corto/dispnea
- ostruzione nasale, rinorrea, faringodinia

I pazienti lievi manifestano solo febbre lieve, astenia, ecc. in assenza di sintomi da polmonite.

Nei pazienti con forma severa della malattia, dispnea e/o ipossiemia si manifestano spesso a distanza di una settimana dall'inizio della malattia.

Nei pazienti critici/molto gravi è possibile una rapida progressione ad ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), shock settico, acidosi metabolica difficilmente correggibile, deficit di coagulazione e infine MOF (Multiple Organ Failure).

I pazienti con forma severa e forma molto severa possono presentare una febbre lieve o addirittura non avere febbre.

Una parte dei bambini e i neonati possono presentare una clinica atipica, che consiste in sintomi gastrointestinali, come vomito, diarrea, ecc., sonnolenza o ipersonnia e tachipnea. Inoltre, recentemente è stata segnalata anche una correlazione tra SARS-CoV-2 e una forma atipica della sindrome di Kawasaki.

La maggior parte dei pazienti ha una prognosi buona mentre una piccola parte sviluppa una malattia severa.

Gli anziani e i pazienti con comorbidità di base hanno una prognosi peggiore. Le donne gravide affette da polmonite da COVID-19 hanno un decorso simile alle pazienti della stessa età.

I bambini in genere hanno una sintomatologia più lieve.

## 2. Esami di laboratorio

Nella fase iniziale della malattia la conta dei globuli bianchi (GB) risulta nella norma o tende a diminuire, può comparire linfopenia.

Una parte dei pazienti può presentare un rialzo di transaminasi, lattato deidrogenasi (LDH), creatinichinasi (CPK) e mioglobina.

Una parte dei pazienti gravi può presentare rialzo di troponina T.

Nella maggioranza dei casi si osserva incremento di proteina C reattiva (PCR) e velocità di eritrosedimentazione (VES) in assenza di aumento di procalcitonina (PCT).

I pazienti gravi presentano aumento di D-dimero e linfopenia progressiva. I pazienti gravi e quelli molto gravi spesso hanno aumento di citochine infiammatorie.

Il pannello completo, previsto dagli estensori di questo documento per i pazienti ricoverati, è il seguente:

- Emocromo con formula
- Quadro siero-proteico con elettroforesi
- Azotemia, glicemia, creatininemia
- Procalcitonina
- PCR e VES
- ALT e AST
- Bilirubina (totale e frazionata)
- PT, PTT, Fibrinogeno, Antitrombina III, d-Dimero
- Ferritina
- LDH, CK-MB
- Amilasi e lipasi
- Mioglobina, Troponina
- Antigeni Urinari per Pneumococco e Legionella
- Sodio-Potassio-Calcio-Fosforo
- Markers Epatite B e C
- Filmarray Respiratorio
- Emocoltura
- Urinocoltura
- IgA, IgG e IgM anti-Coronavirus
- Test HIV
- IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-18
- IL-10
- Fattore Xa

Ovviamente l'elenco rappresenta un orientamento di massima e, soprattutto in dipendenza dallo stato di gravità, non è detto che debbano essere eseguiti tutti gli esami indicati.

La caratterizzazione biumorale-immunologica del soggetto COVID prevede specificamente:

- Dosaggio di IgA, IgG e IgM anti- SARS-CoV-2
- Dosaggio di IL-1 $\beta$
- Dosaggio TNF- $\alpha$
- Dosaggio IL-6
- Dosaggio di IL-10

Calendarizzazione dei prelievi ematici:

- All'ingresso del paziente in reparto di ricovero
- Controlli settimanali durante la degenza

- Nel corso della degenza in caso di peggioramento clinico, in particolare degli scambi gassosi (valutare EGA e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)
- In corso di monitoraggio post dimissione: primo controllo

### 3. Radiologia toracica

#### *Tomografia Assiale Computerizzata*

La scansione TC del torace in pazienti con polmonite associata a COVID-19 di solito mostra opacizzazione a vetro smerigliato, possibilmente con consolidamento. Alcuni studi hanno riportato che le anomalie nelle scansioni TC toraciche sono generalmente bilaterali, coinvolgono i lobi inferiori e hanno una distribuzione periferica. Sono stati riportati anche versamento pleurico, ispessimento pleurico e linfadenopatia, sebbene con minore frequenza.

Le seguenti sono le più comuni caratteristiche TAC:

- Distribuzione periferica (80%)
- Opacità a vetro smerigliato (91%)
- Opacità reticolare fine (56%)
- Ispessimento vascolare (59%)
- Distribuzione centrale e periferica (14%)
- Versamento pleurico (4,1%)
- Linfadenopatia (2,7%)

È possibile che fino al 50% dei casi delle persone infette asintomatiche la TC del torace riveli opacità a vetro smerigliato o ombreggiatura irregolare. Fino a due terzi dei pazienti con infezione asintomatica può avere evidenza di polmonite alla TAC.

Progressione delle anomalie:

- Fase iniziale: piccole irregolari opacità e compromissione interstiziale iniziano a emergere con una distribuzione che inizia vicino alla pleura o ai bronchi anziché nel parenchima polmonare.
- Fase progressiva: le lesioni si allargano e aumentano, evolvendosi in molteplici opacità a vetro smerigliato e infiltrandosi con progressione in consolidamento in entrambi i polmoni.
- Fase grave: si verificano massicci consolidamenti polmonari, mentre il versamento pleurico è raro.
- Fase risolutiva: le opacità a vetro smerigliato e i consolidamenti polmonari rientrano completamente. Le lesioni iniziano a evolvere in fibrosi.

#### *Radiografia del torace*

La radiografia del torace può rivelare infiltrati polmonari.

### 4. Caso sospetto e diagnosi

Al momento attuale l'attenzione va posta su 2 scenari:

1. Pazienti sospetti per clinica
2. Persone che hanno avuto contatto con un caso accertato

#### *SCENARIO n. 1: Pazienti sospetti per clinica*

Un paziente è sospetto per clinica in caso di:

- I. Febbre non giustificata da altre cause (es. ascesso, flebite, infezione urinaria ecc.)
- II. sintomi respiratori non giustificati da altre cause (ad es. asma, bronchite cronica, cardiopatia, ecc.)
- III. iposaturazione non giustificata da altre cause (es. insufficienza respiratoria cronica da BPCO).

Tale tipo di paziente a maggior ragione è sospetto in presenza di un reperto strumentale:

- I. Presenza di quadri radiologici sopraccitati
- II. leucopenia o linfopenia

#### Accertamento

In caso di pazienti “sospetti” per clinica si dà come indicazione l’esecuzione di 3 test prima di accettarne la negatività. In presenza di negatività dei 3 test (3 tamponi o, eventualmente, 2 tamponi più un test sierologico), il paziente può essere trasferito in una UO non-COVID, competente per patologia.

Il numero di tamponi da eseguire, al fine di una valutazione di ragionevole certezza di negatività, spetta in ogni caso a chi ha preso in carico e gestito il caso e non all’Operatore che viene chiamato per prendere il paziente in affidamento assistenziale.

Si fa presente che, in base alla situazione clinico-epidemiologica (numero, gravità e diffusione dei contagi) e a indicazioni istituzionali ufficiali (nazionali e regionali), è possibile che, a breve, anche questo criterio dei 3 accertamenti (tamponi/test sierologico) possa essere rivisto (in *minus* o *plus*) per adeguarlo a una situazione che potrebbe cambiare da un momento all’altro in vista della fine dell’isolamento sociale per tutti i soggetti.

#### SCENARIO n. 2: Persona sospetta per contatto

Una persona che ha avuto un contatto stretto (secondo la definizione di ECDC) con un positivo deve essere immediatamente mandato in quarantena e sottoposto a tampone.

In questo caso, sia che il tampone a tempo ZERO sia negativo che positivo, se resta CLINICAMENTE ASINTOMATICO dovrà ripetere il tampone al 14° giorno; se negativo esce dalla quarantena. Se positivo, resta in quarantena e potrà uscire solo dopo 2 tamponi consecutivi negativi, il primo dei quali al 21° giorno.

Ricordiamo che per contatto stretto si intende:

- una persona che vive nella stessa casa di un caso di COVID-19
- una persona che ha avuto un contatto fisico diretto con un caso di COVID-19 (per esempio la stretta di mano)
- una persona che ha avuto un contatto diretto non protetto con le secrezioni di un caso di COVID-19 (ad esempio toccare a mani nude fazzoletti di carta usati)
- una persona che ha avuto un contatto diretto (faccia a faccia) con un caso di COVID-19, a distanza minore di 2 metri e di durata maggiore a 15 minuti
- una persona che si è trovata in un ambiente chiuso (ad esempio treno, pullman, negozio, sala d'attesa dell'ospedale) con un caso di COVID-19 per almeno 15 minuti, a distanza minore di 2 metri
- un Operatore sanitario od altra persona che fornisce assistenza diretta ad un caso di COVID19
- Personale di laboratorio addetto alla manipolazione di campioni di un caso di COVID-19 senza l’impiego dei DPI raccomandati o mediante l’utilizzo di DPI non idonei.

Uno scenario particolare è rappresentato dagli utenti che entrano in Ospedale per prestazioni ambulatoriali o di ricovero (programmato o d’urgenza).

Fermo restando che TUTTI quelli che entrano in una struttura sanitaria devono essere muniti dei DPI, e che TUTTI devono essere sottoposti a un triage (se possibile telefonico, o altrimenti al momento dell’ingresso in ospedale) si ribadisce il “DIVIETO ASSOLUTO” della presenza di accompagnatori ad eccezione che per minori, disabili e pazienti non autosufficienti e che occorra non far entrare alcuna persona se non previo verifica di un appuntamento.

Eventuali altre deroghe alla presenza di un accompagnatore andranno decise caso per caso, per casi eccezionali (es. dopo un intervento chirurgico complesso), a cura dei Direttori/Responsabili delle UUOO con motivazione circostanziata, avallata dal DS di presidio.

Situazioni prevedibili:

- Paziente che accede in Ospedale per una prestazione ambulatoriale a bassa intensità di cura (visita, ecografia, follow up): se clinicamente ASINTOMATICO, è sufficiente il triage.
- Paziente che accede per prestazione ambulatoriale ad intensità intermedia (es. diagnostica invasiva, follow up endoscopico), o per DH/DS, o per chirurgia programmata: se clinicamente ASINTOMATICO, praticare tampone prima dell'accesso o durante la preospedalizzazione, non prima di 3 giorni dall'ingresso in Ospedale.
- Paziente che accede per intervento in urgenza/emergenza: va sottoposto a tampone e trattato come se fosse COVID positivo:
  - nelle more dell'arrivo del tampone: isolamento in reparto (o in un'area comune pluridisciplinare)
  - se tampone negativo: trasferimento in corsia di degenza ordinaria
  - se tampone positivo: trasferimento in reparto COVID

I pazienti con clinica positiva per infezione COVID devono seguire il protocollo dello scenario 1 (caso sospetto per clinica).

- un percorso a parte è previsto per quei pazienti che debbano entrare ciclicamente in Ospedale (ad es. i pazienti oncoematologici, pazienti in terapia biologica, ecc.)
- ai pazienti di nuova diagnosi da sottoporre a chemioterapia, a immunoterapie linfopenizzanti, ad autotrapianto di cellule staminali emopoietiche, effettuare tampone
- per i pazienti in prosecuzione di trattamento è utile un accorto triage anamnestico/comportamentale (ciò vale soprattutto per il paziente sottoposto a chemioterapia che deve rispettare un regime di "igiene di vita" in attesa del ritrattamento)
- effettuare nuovamente il tampone prima del ritrattamento ai pazienti che per comportamento o sintomi possano essere sospetti di contatto COVID

- *test sierologico*: qualora si decidesse di effettuarlo per il caso sospetto è sempre necessario associarlo al tampone (ciò vale soprattutto per quei pazienti con possibile anomalia della risposta immunitaria, come ad es. il paziente oncoematologico in chemio/immunoterapia).

Si tenga presente che questi modelli di comportamento, per tutti gli scenari succitati, non azzerano del tutto il rischio di identificare un paziente positivo (specialmente laddove se ne prevede più rientri nei giorni successivi: accessi ambulatoriali o DH/DS). Ciò vale soprattutto se si utilizzano i test sierologici, che, al momento attuale, hanno valore epidemiologico e orientativo (soprattutto in supporto alla clinica), ma non hanno, da soli, valore decisionale. Lo scenario più critico è quello che riguarda un paziente clinicamente asintomatico, con triage negativo, che arriva in Ospedale e che, se valutato solo sulla scorta di un test sierologico negativo, potrebbe esporre a falsa rassicurazione dal momento che c'è una finestra sierologica di diversi giorni tra infezione e comparsa degli anticorpi (rischio di falsi negativi).

L'obiettivo principale è quello di mettere in atto provvedimenti (clinica e degenza in area filtro) che minimizzino l'eventualità che un paziente asintomatico con triage negativo, nei 2-3 giorni prima di sviluppare i sintomi possa essere fonte di trasmissione.

Ove mai un test sierologico dovesse risultare positivo, il soggetto deve essere considerato come "caso sospetto" e messo temporaneamente in isolamento in attesa dell'esito del tampone.

Se clinicamente asintomatico, basta un solo tampone, se clinicamente sintomatico occorrono 2 tamponi consecutivi negativi prima di decretare l'assenza di infezione COVID.

Va detto che queste sono linee di comportamento generale e che, per quanto ci si possa sforzare, non è possibile prevedere tutte le possibili combinazioni/situazioni che potrebbero presentarsi, talora con caratteristiche di unicità.

Per tutti questi casi, se queste linee di indirizzo lasciano comunque margini di dubbio, è possibile inviare un quesito specifico al Centro Studi SIP.

## 5. Classificazione clinica e follow-up dei casi accertati

*Forma lieve*: sintomatologia lieve, alla radiologia non si osservano segni da polmonite; SatHbO<sub>2</sub> a riposo e sotto sforzo (test del cammino dei 6 minuti o, più semplicemente, dopo aver salito e sceso 2 gradini per 90 secondi): > 95; T: < 37.5°.

La forma lieve può essere ulteriormente classificata in:

CASO asintomatico: assenza di sintomi generali e respiratori, candidato alla quarantena senza terapia

CASO paucisintomatico: presenza di blandi sintomi generali o respiratori, candidato alla quarantena (valutando se sia opportuno o meno, in base al numero ed entità dei sintomi, una terapia domiciliare)

*Forma moderata*: febbre (T:  $\geq 37.5 < 38$ ), sintomi respiratori, alla radiologia: segni da polmonite (scarsi infiltrati o modesta opacizzazione a vetro smerigliato), SatHbO<sub>2</sub> fra 92 e 95; °P/F (ovvero, PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>)  $\geq 300$  mmHg.

*Forma severa* (adulti):

Presentano uno qualsiasi dei seguenti criteri:

- a. Tachipnea: RR  $\geq 30$  atti/min.
- b. SatHbO<sub>2</sub> < 92% in aria ambiente. Emergenza COVID-19
- c. P/F < 300 mmHg.
- d. Alla radiografia toracica segni di marcata progressione (>50%) in 24-48 ore.

*Forma molto severa* (presenta uno qualsiasi dei seguenti criteri):

- a. Comparsa di insufficienza respiratoria, che necessita di ventilazione meccanica
- b. Comparsa di shock
- c. Insufficienza di altri organi necessitanti di ricovero in Unità di Terapia Intensiva (ICU)

### Segni di evoluzione nella forma severa e in quella molto severa

- a. Linfocitopenia progressiva
- b. Aumento progressivo di citochine infiammatorie come interleuchina-6 (IL-6), PCR
- c. Aumento progressivo di LDH
- d. Progressione rapida di alterazioni radiologiche polmonari in poco tempo
- e. Alterazioni del D-dimero e dei parametri della coagulazione.

## 6. Terapia farmacologica

### *Steroidi*

Gli steroidi NON sono indicati nelle fasi iniziali del paziente con COVID-19, tranne che nei casi con segni di fibrosi.

### *N-Acetilcisteina (NAC)*

Le secrezioni non sembrano essere abbondanti ma, quando presenti, possono essere molto dense e l'Acetilcisteina può essere utile in questi casi, soprattutto per l'attività antiossidante.

### *Tocilizumab*

Inibitore del recettore per IL-6. Razionale di utilizzo dato dal marcato quadro infiammatorio. Al momento non vi sono indicazioni sull'utilizzo di tale farmaco di routine o in fase precoce, ma solo nell'ambito di un protocollo ufficiale di ricerca, cui bisogna attenersi.

Pur non essendoci ancora conclusioni scientifiche, dall'esperienza in corso si evince che nei pazienti già intubati a cui il farmaco è stato somministrato si è registrato un lieve miglioramento; invece nei pazienti non ancora intubati, ma comunque in condizioni di gravità moderata/severa, il miglioramento del paziente è stato evidente già nelle prime 24 ore dalla somministrazione.

### *Idrossiclorochina*

Sull'idrossiclorochina ci sono state, sin dall'inizio della pandemia, notizie contrastanti da parte del mondo scientifico. Facendo seguito alla pubblicazione su Lancet (May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)), basata sull'analisi di 96.032 pazienti da 671 ospedali in tutti i continenti, che conclude per l'assenza di evidenza di efficacia del farmaco da solo o in associazione con un macrolide, ma piuttosto con l'evidenza di un'aumentata mortalità ospedaliera e aumentata frequenza di aritmie ventricolari, si ritiene che questa molecola debba essere esclusa dai regimi terapeutici.

## **PROTOCOLLI DI GESTIONE**

### *Paziente asintomatico*

- Osservazione clinica a domicilio (monitoraggio temperatura corporea due volte al giorno)
- Determinazione della saturazione O<sub>2</sub> una volta al giorno ed eventuale Walking test (o test dei 2 scalini per 90 secondi)
- Annotazione di eventuali sintomi (dispnea, tosse, diarrea, mialgie, cefalea, ageusia e anosmia...)

*Paziente sintomatico con sintomi lievi* (tosse, diarrea, mialgie, cefalea, ageusia e anosmia), con o senza comorbidità

- Osservazione clinica a domicilio: monitoraggio temperatura corporea due volte al giorno
- Determinazione della saturazione O<sub>2</sub> una volta al giorno ed eventuale Walking test ((o test dei 2 scalini per 90 secondi)

### TERAPIA:

- Azitromicina 500 mg 1 compressa ogni 24 ore per 6 giorni (se evidenza clinica di sovrinfezione batterica)
- Paracetamolo 1 gr al bisogno (massimo 3 volte al giorno)
- Vitamina C 1000 mg ogni 12 ore per 10 giorni
- Fermenti lattici se diarrea

*Paziente sintomatico per dispnea lieve* (SatHbO<sub>2</sub> > 93%) e/o riscontro TC di polmonite interstiziale

- Ricovero in ambiente ospedaliero: controllo ECG-grafico per QT; esami di laboratorio

### TERAPIA:

- Ossigenoterapia
- Alternanza di pronazione e supinazione
- Lopinavir/Ritonavir 200/50mg 2 compresse ogni 12 ore per 7-10 giorni oppure
- Darunavir/Cobicistar 800/150 mg 1 compressa ogni 24 ore per 7-10 giorni
- Azitromicina 500 mg 1 compressa ogni 24 ore per 6 giorni (se evidenza clinica di sovrinfezione batterica)
- Ceftriaxone 2 gr ev ogni 24 ore per 6 giorni (se evidenza clinica di sovrinfezione batterica)
- Fluimucil 600 mg 1 compressa ogni 12 ore
- Enoxaparina sc 100 UI/Kg ogni 24 ore (se valore di D-Dimero > di 4 volte il valore di riferimento considerare Enoxaparina 100 UI/Kg ogni 12 ore)
- Paracetamolo 1 gr al bisogno (massimo 3 volte al giorno)
- Pantoprazolo 40 mg: 1 cpr o 1 fiala ev per tutta la durata del ricovero

- Vitamina C 1000 mg ogni 12 ore per 10 giorni
- Fermenti lattici se diarrea

*Paziente con sintomi moderati/gravi* (frequenza respiratoria > 22 atti/min; saturazione O<sub>2</sub> in aa ≤ 93%; P/F < 300; alla TC: polmonite interstiziale estesa a più del 50% del parenchima polmonare).

- Ricovero in ambiente ospedaliero: controllo ECG-grafico per QT; esami di laboratorio. Emergenza COVID-19 (vedi paragrafo relativo)

#### TERAPIA:

- Ossigenoterapia ad alti flussi
- Alternanza di pronazione e supinazione
- Lopinavir/Ritonavir 200/50mg 2 compresse ogni 12 ore per 7-10 giorni oppure
- Darunavir/Cobicistar 800/150 mg 1 compressa ogni 24 ore per 7-10 giorni
- Azitromicina 500 mg 1 compressa ogni 24 ore per 6 giorni (se evidenza clinica di sovrinfezione batterica)
- Ceftriaxone 2 gr ev ogni 24 ore per 6 giorni (se evidenza clinica di sovrinfezione batterica)
- Fluimucil 600 mg 1 compressa ogni 12 ore
- Enoxaparina sc 100 UI/Kg ogni 24 ore (se valore di D-Dimero > di 4 volte il valore di riferimento considerare Enoxaparina 100 UI/Kg ogni 12 ore)
- Metil-prednisolone 40 mg ev ogni 12 ore per 5 giorni da scalare a 20 mg ev ogni 12 ore per 5 giorni
- Paracetamolo 1 gr al bisogno (massimo 3 volte al giorno)
- Pantoprazolo 40 mg 1 fiala ev
- Vitamina C 1000 mg ogni 12 ore per 10 giorni
- Fermenti lattici se diarrea

Considerare Tocilizumab se scarsa o assente risposta (linfocitopenia progressiva; aumento significativo di PCR, D-dimero, LDH e ferritina).

*Paziente con sintomi gravi* (dispnea al minima sforzo; frequenza respiratoria > 30 atti/min; PaO<sub>2</sub> < 65 mmHg; alla TC: polmonite interstiziale estesa a più del 50% del parenchima polmonare).

- Ricovero in ambiente ospedaliero: controllo ECG-grafico per QT; esami di laboratorio.

#### TERAPIA:

- Ossigenoterapia mediante C-PAP
- Alternanza di pronazione e supinazione
- Lopinavir/Ritonavir 200/50mg 2 compresse ogni 12 ore per 7-10 giorni oppure
- Darunavir/Cobicistar 800/150 mg 1 compressa ogni 24 ore per 7-10 giorni
- Azitromicina 500 mg 1 compressa ogni 24 ore per 6 giorni (se evidenza clinica di sovrinfezione batterica)
- Ceftriaxone 2 gr ev ogni 24 ore per 6 giorni (se evidenza clinica di sovrinfezione batterica)
- NAC: 600 mg 1 compressa ogni 12 ore
- Enoxaparina sc 100 UI/Kg ogni 24 ore (se valore di D-Dimero > di 4 volte il valore di riferimento considerare Enoxaparina 100 UI/Kg ogni 12 ore)
- Tocilizumab fiale da 80-200-400 mg

In assenza di controindicazioni principali (neutropenia <500/mmc, piastrinopenia < 50.000/mmc, AST/ALT 5x, sepsi batterica non controllata, diverticolite, utilizzo di farmaci antirigetto), inizia terapia off-label con TOCILIZUMAB, con dosaggio secondo schema, da infondere diluito in 100 ml di soluzione fisiologica, in 60 minuti.

## PESO PAZIENTE DOSAGGIO TOCILIZUMAB

<i>PESO PAZIENTE DOSAGGIO TOCILIZUMAB</i>		<i>Range di dose mg/Kg</i>
35-45 kg	320 mg (4 fl da 80 mg)	9,1-7,1
46-55 kg	400 mg (1 fl da 400 mg)	8,7- 7,3
56-65 kg	480 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 80 mg)	8,6-7,4
66-75 kg	560 mg (1 fl da 400 mg + 2 fl da 80 mg)	8,5-7,5
76-85 kg	600 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 200 mg)	7,9-7,0
86 Kg	800 mg (2 fl da 400 mg)	9,3

Lo schema terapeutico prevede di ripetere l'infusione a 8-12 ore dalla prima. In base alla risposta clinica, ci può essere eventuale terza dose a 16-24 ore dalla prima (se non miglioramento, secondo giudizio clinico).

- Paracetamolo 1 gr al bisogno (massimo 3 volte al giorno)
- Pantoprazolo 40 mg 1 fiala ev
- Vitamina C 1000 mg ogni 12 ore per 10 giorni
- Fermenti lattici se diarrea

### *Paziente in ventilazione meccanica*

- Remdesivir
  - o Carico: 200 mg ev le prime 24 ore
  - o 100 mg ev ogni 24 ore per 2-10 giorni

oppure

- Darunavir/Cobicistar 800/150 mg 1 compressa ogni 24 ore per 7-10 giorni
- Azitromicina 500 mg 1 compressa ogni 24 ore per 6 giorni (se evidenza clinica di sovrinfezione batterica)
- Ceftriaxone 2 gr ev ogni 24 ore per 6 giorni (se evidenza clinica di sovrinfezione batterica)
- Fluimucil 600 mg 1 compressa ogni 12 ore
- Enoxaparina sc 100 UI/Kg ogni 24 ore (se valore di D-Dimero > di 4 volte il valore di riferimento considerare Enoxaparina 100 UI/Kg ogni 12 ore)
- Metil-prednisolone 40 mg ev ogni 12 ore per 5 giorni da scalare a 20 mg ev ogni 12 ore per 5 giorni
- Tocilizumab fiale da 80-200-400 mg
- Paracetamolo 1 gr al bisogno (massimo 3 volte al giorno)
- Pantoprazolo 40 mg 1 fiala ev
- Vitamina C 1000 mg ogni 12 ore per 10 giorni
- Fermenti lattici se diarrea

### Ventilazione non invasiva

Setting iniziale

MODALITÀ APCV oppure PSV con volume garantito (a seconda delle condizioni del paziente); PEEP 14, VT 6-8 ml/kg, FR 15-20. Aggiustare FiO<sub>2</sub> per ottenere una saturazione a monitor tra 92-95%. Aggiustare frequenza respiratoria impostata in relazione a quella del paziente; pH 7.30 – 7.42. Evitare l'ipocapnia.

### Target fase iniziale:

- SpO<sub>2</sub> 92-95%
- pH 7.30 – 7.42
- p/f >120

Se dopo 30 minuti/max 1 h in queste condizioni il rapporto p/f < 120, prendere in considerazione di aumentare la PEEP, evitando la sovradistensione. In assenza di risposta, prendere in considerazione la rapida intubazione oro-tracheale del paziente.

### Fase di stabilizzazione:

Quando il paziente raggiunge e mantiene P/F > 200 con PEEP ≤ 12 può cominciare a considerarsi stabile.

### Target fase di stabilizzazione:

- SpO<sub>2</sub> 92-95%
- pH 7.30 – 7.42
- P/F >200
- Frequenza respiratoria 10 – 25

### Eventuale sedazione

Nei pazienti COVID-19 vanno assolutamente evitate le benzodiazepine, in quanto il Lopinavir/Ritonavir ne potenzia in modo poco prevedibile l'effetto e la durata. Questo effetto, in un momento di emergenza sanitaria come quello attuale, potrebbe ritardare la dimissione del paziente; e ogni giorno di ritardata dimissione per coda di sedazione potrebbe essere un posto letto in terapia sub-intensiva che sottraiamo ad un altro paziente.

Riservare gli antipsicotici a casi documentati di delirium. Evitare la Quietapina per interazione con Lopinavir/Ritonavir

### Nutrizione

Sia il SARS-CoV-2, sia il Lopinavir/Ritonavir possono causare diarrea. Ciononostante il tratto gastroenterico sembra funzionare adeguatamente. Iniziare quindi precocemente con nutrizione enterale da mantenere sia in posizione supina, sia in posizione prona.

Partire con 20 ml/h, se ben tollerato aumentare fino a 40-60 ml/h nelle prime 24 ore. Non utilizzare procinetici.

### Somministrazione di fluidi

I pazienti COVID-19 che arrivano in reparto hanno spesso un'ipovolemia assoluta a causa della febbre, introito idrico ridotto e alimentare non ottimale. A questo si aggiunge, nei giorni a seguire, l'ipovolemia relativa all'inizio della ventilazione meccanica con pressioni medie delle vie aeree molto elevate con ipovolemia relativa.

Inizialmente i pazienti NON presentano insufficienza renale. In queste fasi è necessario somministrare fluidi bilanciati (Ringer Lattato o Reidratante III), per garantire una perfusione adeguata con output urinario > 0.5 ml/kg/h e lattati < 2 mmol/L.

Per queste premesse, nelle prime 48 ore è tollerabile, spesso inevitabile, un bilancio idrico positivo che ha l'obiettivo di raggiungere questi target. In questa fase non è opportuno e può essere

controproducente (insufficienza renale, squilibri elettrolitici) forzare la diuresi e lo scarico idrico con l'ausilio di diuretici.

Successivamente, quando il paziente sarà più stabile da un punto di vista respiratorio (vedi sotto), si potrà prendere in considerazione lo scarico idrico.

Supporto aminico: se necessario per contrastare vasodilatazione indotta da farmaci o presente per altri motivi, prediligere l'uso di Noradrenalina a basso dosaggio, p.es 0.05-0.1 mcg/kg/min.

## 7. Monitoraggio del paziente

### Controllo dei parametri vitali

- Rilevazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della saturazione di O<sub>2</sub> (che rientra nei criteri di screening di gravità), controllo diuresi
- Emogasanalisi arteriosa (Valutazione della PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, lattati, bicarbonati, P/F)
- Controllo della temperatura. La temperatura corporea, va monitorata, ove possibile, in continuo o, in mancanza di strumenti adatti, comunque con elevata frequenza. Se la presenza di febbre non avesse conseguenze rilevanti sul sistema cardiocircolatorio o respiratorio potrebbe anche essere tollerata; in caso contrario, trattare con Paracetamolo 1 g/ev. Evitare di usare Paracetamolo ad orari prestabiliti, per non mascherare l'andamento della curva termica. In caso di iperpiressia refrattaria bisognerebbe prendere in considerazione la somministrazione di Diclofenac 1/4 di fiala (18.75 mg) sottocute, pur precisando che nei casi già trattati in altri presidi, tale necessità si è presentata in una piccola percentuale di casi.

### Controllo esami ematochimici

Vedi pannello esami COVID

### ECC

Con particolare riguardo all'intervallo QT.

### Ecografia toracica

Pattern 1: linee B diffuse (sono i pazienti PEEP responder)

Pattern 2: consolidamenti posteriori (sono i pazienti responsivi alla pronazione)

Broncoscopia con broncoaspirato: per Filmarray batteriologico e virologico, toilette bronchiale in caso di secrezioni abbondanti e/o dense

Ecocardiogramma: per rilievo ipertensione polmonare, cinetica dei ventricoli, eventuale versamento pericardico, discinesie da miocarditi e reattività cavale (tenendo conto della respirazione meccanica)

## 8. Criteri di dimissione e post-dimissione

### *Dimissione:*

- a. Ritorno alla normale temperatura corporea da più di 3 giorni
- b. Miglioramento notevole della sintomatologia respiratoria
- c. Miglioramento notevole dei segni radiologici
- d. Negatività del tampone per due volte consecutive (a distanza di almeno 24 ore)

Alla dimissione ai pazienti viene prescritto un ciclo di:

- a. Vit. C cpr 1000 mg: 1 cpr al giorno per 14 giorni
- b. Calcidiolo cps 0.266 mg: 1 cps per 3 giorni consecutivi e poi 1 cps al mese per 6 mesi
- c. NAC: 600 mg 2 volte al giorno per 1 mese

d. Enoxaparina: 4000 U 1 volta al giorno (2 volte al giorno in pazienti con comorbidità cardiovascolare) per 14 giorni

*Post-dimissione:*

Dopo la dimissione si consiglia la prosecuzione di altri quattordici giorni di isolamento, indossando la mascherina e continuando il monitoraggio della condizione di salute. Se possibile, bisogna stare in una stanza singola ben ventilata, ridurre i contatti ravvicinati con i familiari, mangiare separatamente dagli altri componenti della famiglia, prestare attenzione all'igiene delle mani ed evitare attività all'esterno. Contatti telefonici periodici fino a 28 giorni dopo la dimissione.

*DH post-COVID*

A distanza di almeno 1 mese dalla dimissione (e poi con cadenza periodica, almeno di una parte degli esami, con particolare riguardo a quei parametri che dovessero risultare alterati) programmare un DH con controllo di:

- Quadro clinico
- Imaging
  - TAC, angio-TAC
  - Scintigrafia polmonare perfusiva
  - Ecografia polmonare e ecocardiogramma prima e dopo 6<sup>°</sup>WT
  - Eco-colordoppler vasi del collo
- Valutazione funzionale respiratoria
  - Spirometria
  - EGA
  - 6' walking test
- Profilo immuno-biologico
  - Emocromo con formula
  - Quadro siero-proteico con elettroforesi
  - Azotemia, glicemia, creatininemia
  - Procalcitonina
  - PCR e VES
  - ALT e AST
  - Bilirubina (totale e frazionata)
  - PT, PTT, Fibrinogeno, Antitrombina III, d-Dimero
  - Ferritina
  - LDH, CK-MB
  - Amilasi e lipasi
  - Mioglobina, Troponina
  - Sodio-Potassio-Calcio-Fosforo
  - IgA, IgG e IgM anti-Coronavirus
  - Il-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-18
  - Il-10
  - Fattore Xa
  - Polimorfismi genetici fattori della coagulazione
- Altri esami (per particolari localizzazioni del virus)
  - Fondo oculare
  - Ormoni sessuali maschili + spermogramma

## **9. Riorganizzazione degenza COVID fase 2**

In una situazione caratterizzata da una costante, drastica, riduzione dei ricoveri, si può prevedere una graduale ripresa delle attività cliniche per pazienti non-COVID in strutture separate da quelle dei pazienti COVID.