

Covid-19

Sinossi d'emergenza

Parte Gialla: Fisiopatologia

Parte Arancio: Clinica

Parte Rossa: Trasmissione

Parte Viola: Prevenzione e DPI

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

Parte Verde: Ipotesi terapeutiche

Attenzione

- Le seguenti slides sono frutto di rielaborazione e sintesi personale della poca letteratura, delle linee guida delle società italiane ed internazionali e di opinioni di esperti.
- Tutte le nozioni qui riportate sono evidence based con purtroppo bassi o bassissimi livello di evidenza (quasi tutto IV-V). La bibliografia è un po' imprecisa, col tempo la sistemerò.
- Vanno intese quindi come **un primo livello di approccio alla malattia, pratico e veloce** per medici e sanitari solitamente dediti ad altre specialità; in uno spirito di collaborazione ed aiuto vicendevole.
- **Non basate decisioni cliniche o terapeutiche su queste slides** ma rifatevi alle molto più complete ed affidabili linee guida delle società e delle ASL dei singoli frangenti.
- Coraggio!

A Roberto Stella, a tutti i medici caduti nel corso della pandemia



Parte Gialla: Fisiopatologia

- Il «Sars-CoV-2» è un virus ad rna a singola elica, con polarità positiva, non segmentato. La patologia causata viene denominata Covid-19.
- Famiglia dei Coronavirus:
 - 4 coronavirus globalmente diffusi. Causano raffreddore e polmoniti sporadiche (**attenzione**, seppur improbabile vista la situazione, alcuni pannelli di richiesta esami includono ricerca di questi 4 cv comuni, specificare ricerca Covid19)
 - Sars e Mers, molto più simili al Sars-CoV-2 (SARS uguale al 70%)
- Si lega al **recettore ACE2** localizzato principalmente sulle cellule alveolari di tipo II e sull'epitelio intestinale (stesso recettore utilizzato dalla SARS).
- La capacità mutagena del virus potrebbe portare ad una variazione della letalità e della diffusibilità. Cosa già parzialmente accaduta vista l'esistenza (*messo in discussione da alcuni*) di due gruppi di Sars-CoV-2 :
 - Aplotipo L: Più virulento, più diffuso a Wuhan.
 - Aplotipo S: Meno virulento apparso in seguito e più diffuso fuori da Wuhan, i casi italiani sono riconducibili a questo.

Parte Gialla: Fisiopatologia

- **ARDS:** la patologia dopo un corteo sintomatologico iniziale può manifestarsi con un quadro di ARDS.

Il danno sembra essere inizialmente il risultato dell'azione citopatica del virus sugli pneumociti. Si ha un primo danno alveolare diffuso.

Tempesta citochinica: Ad una prima fase di danno diretto segue una seconda fase caratterizzata da una risposta infiammatoria esuberante. Una tempesta citochinica che porta ad importante impegno d'organo. In questa fase possono esserci innalzamenti dei livelli di ***proteina c reattiva, ferritina ed il-6*** che sembrano correlare positivamente con la severità della malattia e la mortalità.

Parte Gialla: Fisiopatologia

Fasi della malattia:

- 1) Fase di replicazione:** La fase replicativa dura diversi giorni durante i quali si attiva una risposta immunitaria innata. Questa non risulta sufficiente a contenere il virus. L'azione citopatica del virus e la risposta innata dell'organismo possono produrre una blanda sintomatologia.
- 2) Fase dell'immunità adattativa:** L'attivazione dell'immunità adattativa porta ad una diminuzione del titolo virale, contemporaneamente aumenta il numero di citochine infiammatorie. Questo porta ad importante danno tissutale, causando deterioramento clinico. Alle due fasi corrisponde l'evoluzione clinica del paziente, ad un primo momento di *relativo* benessere, con sintomatologia moderata, subentra un peggioramento clinico repentino legato all'attivazione immunitaria.

Parte Arancio: Clinica

Principali sintomi d'esordio (spesso incostanti ed aspecifici) [1]:

TRIADE

- **Febbre (80-98%):** [l'assenza di febbre non esclude la diagnosi di Covid19]
- **Tosse secca (76%)**
- **Dispnea (20-60%):** [inizialmente intolleranza allo sforzo poi dispnea franca]
- **Malessere, mialgia (10-44%)**
- **Espettorato (28%)**
- **Rinorrea (5-15%)**
- **Cefalea (10%)**
- **Disturbi gastrointestinali (5-10%)**
- **Emottisi (5%)**
- **Faringite (2%)**
- **Congiuntivite (1%)**
- **Ageusia**
- **Anosmia**

Parte Arancio: Clinica

- In una percentuale vicina al 10% i **sintomi gastrointestinali** potrebbe precedere la sintomatologia respiratoria. [2]
- **Ipossiemia silente:** si può riscontrare importante ipossiemia in assenza di dispnea franca.

Evoluzione clinica

- *La dispnea insorge circa 8 giorni dopo il contagio.*
- *Il periodo di incubazione medio è di circa 5 giorni, quello massimo di circa 12. Range stimato 2-14 giorni.*

Parte Arancio: Clinica

Quadro clinico: ARDS

Il quadro clinico nelle fasi conclamate di patologia è quello di un'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica (ipo o ipercapnica a seconda della fase e delle comorbidità). Risulta questo in una grave ipossiémia arteriosa refrattaria alla terapia con O₂ supplementare. La causa è la formazione di shunt intrapolmonari come risultato del dereclutamento di spazi aerei che collassano a causa del coinvolgimento interstiziale (quadro radiologico di polmonite interstiziale).

La clinica e la terapia sono guidate principalmente dalla radiologia e dall'EGA.

Parte Arancio: Clinica

Stratificazione pazienti COVID+:

[Attenzione è basato su esperienza cinese e lombarda]

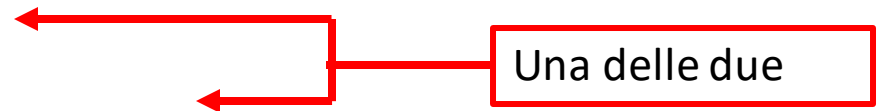
- **Tipo 1):**

- Febbre: Sì
- Sintomi respiratori: Sì (possono anche non esserci)
- Ipossia all'EGA: No
- Rx: negativo

Consigliato Walking test (il paziente fa una camminata con il pulsossimetro al dito). Pazienti solitamente dimessi.

- **Tipo 2):**

- Febbre: Sì
- O ipossia all'EGA
- o addensamenti all'rx.



Vengono solitamente ricoverati in area medica, può deteriorare rapidamente o andare in miglioramento.

Parte Arancio: Clinica

Stratificazione pazienti COVID+:

[Attenzione è basato su esperienza cinese e lombarda]

- **Tipo 3):**

- Febbre: Sì
- Ipossia all'EGA: Franca
- Addensamenti multipli all'rx

Pazienti solitamente gestiti in area subintensiva.

- **Tipo 4): preARDS**

Necessità di CPAP per ottenere livelli accettabili di P/F.

Parte Arancio: Clinica

Stratificazione pazienti COVID+:

[Attenzione è basato su esperienza cinese e lombarda]

Tipo 5): ARDS conclamata.

Solitamente maschi tra 35 e 70 anni, pO₂ anche di 35-40, apparentemente in condizioni meno gravi di quello che mostrano i dati.

In questo caso l'ecografia può fare la differenza, distinguendo:

- Pazienti con sindrome interstiziale “wet”, cioè solo linee B ed uno sliding conservato.
- pazienti con sindrome interstiziale “dry” composta da multipli consolidamenti subpleurici e sliding ridotto.

Nel primo caso è auspicabile un tentativo con CPAP, nel secondo è mandatoria l'intubazione precoce.

Queste informazioni sono frutto di rielaborazione di opinioni di esperti, vanno quindi intese come puramente informative!!

Parte Arancio: Clinica

Segni radiologici

RX TORACE:

- Opacità non sempre visibili, dipende dalla complessità del quadro. Bassa sensibilità.

HRCT TORACE:

- quadro di ***polmonite interstiziale***. Molto sensibile.
- Opacità di tipo *ground glass*, bilaterali, predominanti in periferia ed alle basi, con la tendenza a confluire. Più raramente monolaterali. Studi dimostrano che la comparsa di opacità GGO possa talvolta precedere la sintomatologia.
- +/- crazy paving pattern (GGO con ispessimento dei setti intra ed interlobulari).
- +/- consolidazioni.
- Non evidenza di cavitazioni né linfadenopatie.
- Raro il versamento (<5%).
- Può essere negativa nelle prime 48 ore

Parte Arancio: Clinica

Segni radiologici

Nessuna di queste metodiche è specifica.

L'imaging può aiutare nel distinguere tra polmonite e patologie non polmonari.

Non stupisce che i reperti siano simili a quelli della SARS e della MERS, essendo anch'essi coronavirus.

ECOGRAFIA:

Molto sensibile. Permette di evidenziare danni parenchimali, gli ultrasuoni si fermano alla pleura. Possiamo supporre un coinvolgimento interstiziale in presenza di una linea pleurica increspata ed irregolare.

Parte Arancio: Clinica

Segni laboratoristici

- *Leucopenia (25%)*
- ***Linfopenia con CD4+ bassi (63%)***
- *Elevazione AST (37%)*
- *Disturbi del controllo glicemico*
- *Ipoalbuminemia*
- *Elevazione LDH*

- *Non si riscontra elevazione dei livelli di **procalcitonina**, nel caso di elevazione del valore può essere utile orientarsi su altre diagnosi o sospettare una sovrainfezione. **Proteina C reattiva, ferritina ed IL-6** possono elevarsi e correlano con la severità di malattia[3].*

Parte Arancio: Clinica

Andamento naturale

Escludendo i pazienti asintomatici di cui non conosciamo con esattezza la prevalenza, la malattia nei pazienti positivi determina:

- **80% dei pazienti** con sintomatologia lieve
- **15% dei pazienti** con sintomatologia moderata-grave
- **5% dei pazienti** che necessitano di ricovero in terapia intensiva
- **2-10% di mortalità** fra i pazienti positivi: stiamo scoprendo a nostre spese che esistono notevoli differenze di mortalità fra le diverse popolazioni sulla base delle fasce di popolazione colpite (focolai ospedalieri in Italia, setta religiosa di giovani donne in Corea, night clubs in Germania...), delle possibilità di assistenza sanitaria e delle politiche di screening adottate.

Nonostante questo alcuni numeri e percentuali rimangono parzialmente inspiegati ad oggi.

Parte Arancio: Clinica

Comorbidità più frequenti

Le comorbidità maggiormente associate ai casi più gravi sono:

- Patologie cardiovascolari (10-30%)*
- Ipertensione (10-30%)*
- Diabete (20%)*
- Malattie respiratorie croniche (8%)*
- Patologie oncologiche (6%)*

È molto dibattuto il ruolo degli ace-inibitori nella determinazione della severità di malattia, questo è dovuto al fatto che sono farmaci utilizzati in molte delle condizioni maggiormente associate ai casi più gravi.

Covid 19

Sinossi d'emergenza

Parte Arancio: Trasmissione

Le modalita aeree di trasmissione del virus potrebbero essere tre:

- **Infezione mediata da droplets**
- Infezione mediata da aerosol (non dimostrata)
 - **Infezione mediata da fomiti**

R0 (Tasso netto di riproduzione di una patologia infettiva)

rappresenta il numero medio di persone infettate da un singolo caso durante il periodo infettivo, in una popolazione interamente suscettibile.

R0 covid: 2-3

Parte Arancio: Trasmissione

Infezione mediata da Droplets (particelle > 5 nm)

Il contagio da Sars-CoV-2 può avvenire tramite droplets, maggiore probabilità di infezione trovandosi nel cosiddetto «cono espiratorio», di fronte e nelle immediate vicinanze del paziente. La distanza stimata di diffusione sembra essere di circa un metro.

Via di diffusione tipica dell'influenza.

Si possono prevenire questo tipo di infezioni tramite l'utilizzo di una mascherina chirurgica.

Parte Arancio: Trasmissione

Infezione mediata da aerosol (particelle < 5 nm)

È controverso se il Sars-CoV-2 possa infettare tramite questa modalità, le particelle rimangono nell'aria più a lungo dei droplets e presuppongono l'utilizzo di dispositivi di protezione di terzo livello (tra cui mascherine FFP3) per il trattamento dei pazienti.

C'è discordanza nelle linee guida stilate dai CDC americani e dall'OMS. Viene sottolineata in ogni caso l'importanza di indossare una mascherina FFP2-FFP3 in caso di manovra sul paziente che possa provocare l'emissione di aerosol infetto (NIV, RCP, intubazione..).

Parte Arancio: Trasmissione

Infezione mediata da fomiti:

Via di trasmissione fondamentale nella diffusione di patologie come questa, molto spesso viene sottovalutata.

L'emissione di droplets con la tosse fa sì che il virus si depositi sulle superfici degli oggetti sotto forma di film sottile. Una volta in questo stato il virus può sopravvivere per giorni, alcuni coronavirus animali sopravvivono per settimane.

Il successivo contatto con la superficie contaminata rende infettanti le mani, a questo punto ci si infetta toccando una superficie mucosa come la bocca, il naso o gli occhi.

Parte viola: Prevenzione e DPI

Principi generali di IPC (prevenzione e controllo delle infezioni)

- Riconoscere i pazienti sospetti precocemente ed utilizzare sempre i DPI appropriati.
- Applicare IPC per tutti i pazienti
- Applicare misure aggiuntive sulla base della presunta diagnosi.
- Collaborare e comunicare con la direzione sanitaria.

[Queste sono indicazioni di massima che devono **NECESSARIAMENTE** rifarsi alle indicazioni aziendali.]

Parte viola: Prevenzione e DPI

L'OMS consiglia durante la cura di qualsiasi paziente:

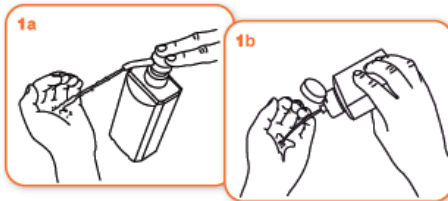
- **Igiene delle mani**
- **Igiene respiratorio (compresa prev.contatto)**
- **DPI sulla base del rischio**
- Pratiche iniettive sicure, gestione dei taglienti.
- Corretto utilizzo, pulizia e disinfezione delle apparecchiature medicali del paziente.
- Pulizia dell'ambiente
- Corretta gestione e pulizia delle lenzuole sporche
- Gestione dei rifiuti.

Igiene delle Mani

How to handrub?

RUB HANDS FOR HAND HYGIENE! WASH HANDS ONLY WHEN VISIBLY SOILED!

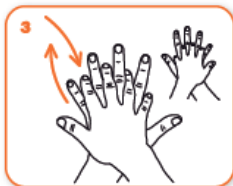
 Duration of the entire procedure: 20-30 sec.



Apply a palmful of the product in a cupped hand, covering all surfaces.



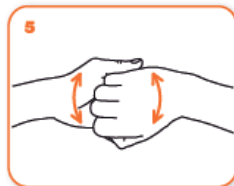
Rub hands palm to palm,



right palm over left dorsum with interlaced fingers and vice versa,



palm to palm with fingers interlaced,



backs of fingers to opposing palms with fingers interlocked,



rotational rubbing of left thumb clasped in right palm and vice versa,



rotational rubbing, backwards and forwards with clasped fingers of right hand in left palm and vice versa.

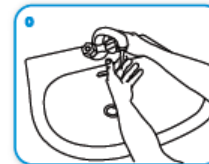


Once dry, your hands are safe.

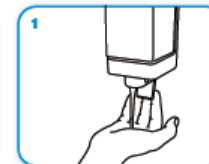
How to handwash?

WASH HANDS ONLY WHEN VISIBLY SOILED! OTHERWISE, USE HANDRUB!

 Duration of the entire procedure: 40-60 sec.



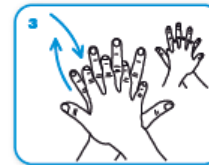
Wet hands with water



apply enough soap to cover all hand surfaces.



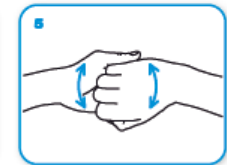
Rub hands palm to palm,



right palm over left dorsum with interlaced fingers and vice versa,



palm to palm with fingers interlaced,



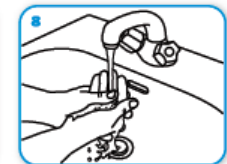
backs of fingers to opposing palms with fingers interlocked,



rotational rubbing of left thumb clasped in right palm and vice versa,



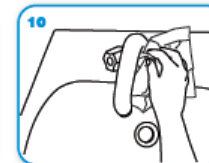
rotational rubbing, backwards and forwards with clasped fingers of right hand in left palm and vice versa.



Rinse hands with water,



dry hands thoroughly with a single use towel,



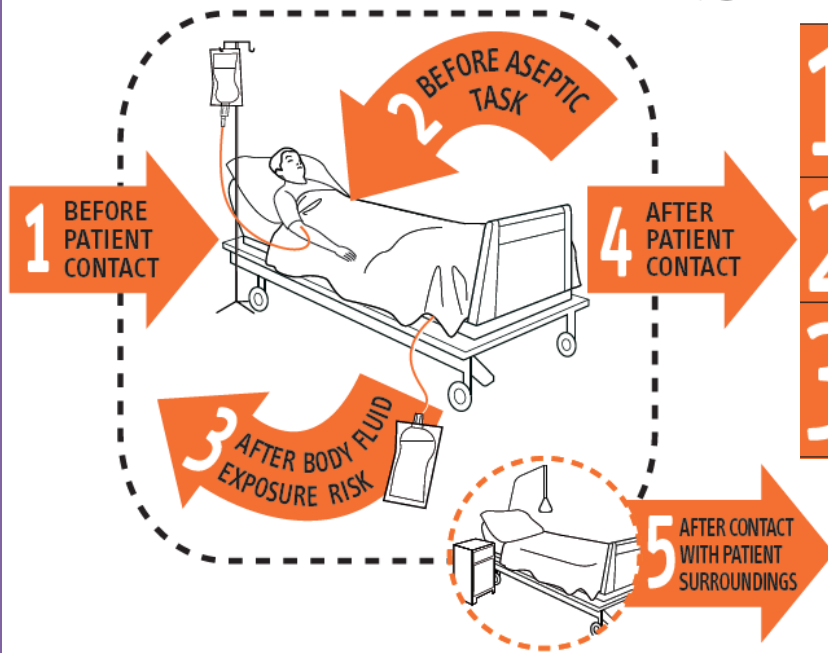
use towel to turn off faucet.



Your hands are now safe.

Igiene delle Mani

WHEN? Your 5 moments for hand hygiene



1 BEFORE PATIENT CONTACT

WHEN? Clean your hands before touching a patient when approaching him/her
EXAMPLES: shaking hands, helping a patient to move around, clinical examination

2 BEFORE AN ASEPTIC TASK

WHEN? Clean your hands immediately before any aseptic task
EXAMPLES: oral/dental care, secretion aspiration, wound dressing, catheter insertion, preparation of food, medications

3 AFTER BODY FLUID EXPOSURE RISK

WHEN? Clean your hands immediately after an exposure risk to body fluids (and after glove removal)
EXAMPLES: oral/dental care, secretion aspiration, drawing and manipulating blood, clearing up urine, faeces, handling waste

4 AFTER PATIENT CONTACT

WHEN? Clean your hands after touching a patient and her/his immediate surroundings, when leaving the patient's side
EXAMPLES: shaking hands, helping a patient to move around, clinical examination

5 AFTER CONTACT WITH PATIENT SURROUNDINGS

WHEN? Clean your hands after touching any object or furniture in the patient's immediate surroundings, when leaving - even if the patient has not been touched
EXAMPLES: changing bed linen, perfusion speed adjustment



World Health Organization

October 2006, version 1.

Parte viola: Prevenzione e DPI

Igiene respiratorio

Da applicare ad operatori sanitari, visitatori e familiari.

- **Coprire naso e bocca quando si starnutisce o tossisce** con un pezzo di carta, di stoffa o con una mascherina chirurgica.
- **Immediata ed appropriata disponibilità di questi presidi.**
- In assenza di quanto sopra starnutire o tossire nell'incavo del gomito
- **Lavare le mani** con gel a base alcolica o lavare con acqua e sapone se visibilmente sporco.
- Indossare una maschera chirurgica se insorgono sintomi respiratori.
- Evitare contatti e mantenere distanza da pazienti malati o che esibiscono sintomi.

Parte viola: Prevenzione e DPI

Prevenzione contagio da droplets

- Indossare mascherine chirurgiche quando si è a meno di 1 m dal paziente sospetto.
- Indossare occhiali o schermi di protezione per evitare la trasmissione per via congiuntivale.

ATTENZIONE: L'OMS SUGGERISCE PER I COVID+ L'UTILIZZO DI PRECAUZIONE DA DROPLETS CON PROTEZIONE DEGLI OCCHI E MASCHERINA CHIRURGICA. SUGGERISCE INOLTRE L'UTILIZZO DI PROTEZIONE DA AEROSOL (MASCHERINE FFP2 ED FFP3) IN CASO DI MANOVRE INVASIVE O CHE PORTINO ALLA PRODUZIONE DI AEROSOL (NIV, IOT, RCP...). SUGGERISCE INOLTRE DI ADOTTARE APPROPRIATE MISURE DI PREVENZIONE DA FOMITI (LAVAGGIO MANI, PULIZIA PRESIDI E SUPERFICI...). Il CDC americano di contro suggerisce protezione da airborne in tutti i casi.

Parte viola: Prevenzione e DPI

Prevenzione contagio da aerosol

- In caso di COVID+ con possibilità di produzione di aerosol infetto bisogna mantenere precauzioni da aerosol durante **TUTTO** il periodo di cura del paziente.
- Le precauzioni da aerosol constano dell'utilizzo di:
 - Occhiali o maschera
 - Mascherine FFP2-FFP3
 - Camice impermeabile
 - Cuffia
 - Doppio guanto
 - Calzari
- Fondamentale procedere ad una accurata vestizione e svestizione. Un video in questo caso risulta molto più immediato e facilmente comprensibile, allego link per veloce riferimento:

<https://www.youtube.com/watch?v=bqY2dDQIsYI&fbclid=IwAR2TrHjhRihIIJAKj9AT6KPX8etdBt99FOGqOkz-dMhmUdUsVdEFP-xanEQ&app=desktop>

Parte viola: Prevenzione e DPI

Prevenzione contagio da aerosol

- Nei pazienti COVID+ utilizzare DPI appropriati per infezione mediata da aerosol in caso di:
 - Aspirazione delle secrezioni.
 - Intubazione orotracheale
 - Rianimazione cardiopolmonare
 - Broncoscopia
 - Nebulizzatori
 - NIV
 - Ossigeno ad alto flusso

(mascherine N95/ffp2-ffp3: la denominazione n95 è una nomenclatura statunitense che corrisponde sostanzialmente ai filtri facciali ffp2)

Parte viola: Prevenzione e DPI

Prevenzione contagio da aerosol

Filtri facciali FFP2 ed FFP3

Nell'indossare i filtri facciali può essere effettuato un doppio controllo:

- 1) Controllo positivo dell'aderenza:** espirare bruscamente creando una pressione positiva all'interno del respiratore: non ci sono perdite di aderenza. Nel caso ci fossero perdite di aderenza modificare la posizione e/o la tensione degli elastici. Testare nuovamente l'aderenza. Ripetere lo step fino a che il respiratore non sia perfettamente aderente.
- 2) Controllo negativo dell'aderenza:** Inalare bruscamente, nel caso non ci fossero perdite il respiratore dovrebbe incollarsi al volto. Nel caso di perdite questa manovra provocherebbe la perdita della pressione negativa nel respiratore dovuta all'entrata dell'aria attraverso le zone non aderenti.

Parte viola: Prevenzione e DPI

Precauzioni da contatto

- Gli operatori sanitari dovrebbero **indossare i DPI prima di entrare nella stanza del paziente o prima di arrivare ad 1 m** dal paziente. Rimuovere i DPI appena fuori dalla stanza e praticare igiene delle mani.
- Praticare **igiene della mani prima e dopo il contatto** con i pazienti (dopo rimozione di appositi DPI).
- **Utilizzare risorse dedicate** per ogni paziente ove possibile. Ove non possibile, pulire e disinfettare accuratamente fra un paziente e l'altro.
- **Evitare di toccarsi naso, bocca ed occhi** (Prevenzione fomiti)
- **Evitare di contaminare superfici** non direttamente interessate nella cura del paziente (maniglie delle porte, interruttori...)
- Assicurare una **appropriata e frequente disinfezione** degli strumenti e degli ambienti, in particolare di quelli toccati frequentemente.

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

Glossario:

PaO₂ = Pressione parziale di ossigeno arteriosa

PaCo₂ = Pressione parziale di anidride carbonica arteriosa

SpO₂ = Saturazione in ossigeno dell'emoglobina arteriosa

NIV = Ventilazione non invasiva

CPAP = continuous positive airway pressure

BiPAP = Biphasic Positive Airway Pressure

P/F = PaO₂/FiO₂

PEEP = pressione positiva di fine espirazione

Pip = Picco di pressione inspiratoria

L'efficacia degli scambi respiratori e del supporto ventilatorio viene monitorata nei pazienti tramite l'emogasanalisi (EGA) che ci indica i valori di pH, PaCO₂, PaO₂, lattati ed altro, fondamentali per monitorare in modo efficiente la funzione del paziente.

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

Il Covid19 è responsabile di un'insufficienza respiratoria tipicamente **ipossiémica** ($PaO_2 < 80$ mmHg, v.n. 80-100 mmHg).

Possiamo avere anche **un'insufficienza ipossiémico ipercapnica** se si raggiunge lo sfinimento della spinta respiratoria o una patologia pregressa di base (es. BPCO...).

A seconda della gravità dei diversi quadri clinici possiamo avere pazienti covid in diversi stadi, progressivamente:

- 1) In respiro spontaneo, assistito con **ossigenoterapia a bassi flussi**
- 2) In respiro spontaneo, assistito con **ossigenoterapia ad alti flussi**
- 3) Necessaria assistenza ventilatoria, si utilizza la **NIV**.

(ARGOMENTO DIBATTUTO)

- 4) Necessaria assistenza ventilatoria, fallimento della NIV: si passa ad una tecnica di **ventilazione invasiva**.
- 5) Necessaria assistenza ventilatoria, paziente intubato in peggioramento clinico: **pronazione del paziente**
- 6) **Ecmo**: Circolazione extracorporea

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

Valutazione dell'insufficienza respiratoria

Nella valutazione dell'insufficienza respiratoria il valore da considerare è il **rapporto P/F**, non la singola PaO₂.

$$\mathbf{P/F = PaO_2 / FiO_2}$$

Il P/F è il valore di Pao₂ rapportato alla frazione inspirata di o₂.

Possiamo quindi definire un paziente ipossiémico se ha una PaO₂ <80mmHg (valore target: 80-100mmHg).

La **gravità dell'ipossiémia** invece viene definita dal rapporto P/F per il cui calcolo del valore della FiO₂ è fondamentale.

Esempio: un paziente con una PaO₂ di 75 mmHg in aria ambiente (quindi una FiO₂ al 21%) avrà un rapporto P/F = $75/0.21 = 357$.

Siamo quindi in un quadro di insufficienza respiratoria lieve.

Lo stesso valore di 75 mmHg in un paziente con supporto ventilatorio e FiO₂ al 50% risulterebbe in P/F = $75/0.5 = 150$.

Quindi un quadro di insufficienza respiratoria moderato severa.

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

Possiamo grossolanamente classificare l'insufficienza respiratoria :

- Valore normale $P/F > 450$
- Insufficienza respiratoria lieve $\rightarrow P/F < 300$
- Insufficienza respiratoria moderata $\rightarrow P/F < 200$
- Insufficienza respiratoria grave $\rightarrow P/F < 100$

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

Ossigenoterapia a bassi ed alti flussi

L'Ossigenoterapia è la somministrazione artificiale di ossigeno con l'obiettivo di risolvere una situazione di ipossiemia. Possiamo distinguere:

- **Ossigenoterapia a basso flusso** (Es. cannule nasali...)
- **Ossigenoterapia ad alto flusso** (Es. Maschera di Venturi...)

L'obiettivo è il mantenimento di una PaO₂ (pressione parziale arteriosa di ossigeno) compresa fra 80-100 mmHg

L'utilizzo di una maschera di Venturi permette di somministrare ossigeno ad una FiO₂ controllata. Utile in caso di ipossiemia in cui è necessario modificare la FiO₂ per permettere una corretta ossigenazione del sangue.

[I buchi nelle mascherine sono necessari per evitare il rebreathing della CO₂ espulsa, soprattutto nei pazienti che hanno già difficoltà ad espirarla (es. BPCO)]

Attenzione alla possibilità di ipercapnia soprattutto nei pazienti con BPCO.

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

Ventilazione meccanica

La ventilazione meccanica può essere:

- **Non invasiva (NIV)**
- **Invasiva**

Nella ventilazione meccanica la normale **fisiologia pressoria viene invertita**, infatti mentre il respiro spontaneo si basa sulla creazione di una pressione negativa nella gabbia toracica, la ventilazione meccanica usa come razionale l'applicazione di pressione positiva a livello delle vie aeree per fare progredire i gas.

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

NIV: non invasive ventilation

- **BiPAP** (Biphasic Positive Airway Pressure)
- **CPAP** (continuous positive airway pressure)

La NIV nelle sue diverse declinazioni è **una tecnica di supporto**, non sostitutiva. Il paziente viene aiutato nell'attività respiratoria ma questa non viene sostituita, sono infatti necessarie la presenza di collaborazione e respiro spontaneo (es. nel paziente in coma non può essere utilizzata una NIV).

Il razionale per l'utilizzo della NIV sono i valori di P/F che ci danno indicazioni sull'insufficienza respiratoria.

La **BiPAP** è utile nei pazienti con situazione di ipercapnia come la bpcO e la sla, non è utile nell'ARDS (quadro del COVID) in cui serve la **CPAP** per reclutare gli alveoli colpiti da malattia. Si suppone che la NIV possa aumentare il rischio di creazione di aerosol infetti e quindi di infezione dei sanitari.

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

CPAP (continuous positive airway pressure)

È un modello di ventilazione non invasiva con un unico livello pressorio in cui tramite l'utilizzo di presidi esterni si applica una pressione positiva nelle vie aeree.

Il paziente è sveglio e collaborante, viene applicata una pressione positiva continua in tutte le fasi del respiro. Sebbene possa essere utilizzata anche fuori dalle TI, richiede continuo monitoraggio e pronta disponibilità di personale.

Possono essere utilizzati diversi presidi: casco, boussignac, maschera, etc.

Si utilizza in caso di insufficienza respiratoria lieve o moderata (Bassa SpO₂ e PaO₂).

Si utilizza quando il paziente ha bisogno di essere assistito o sostituito nel respiro.

- controindicazione assoluta nell'asma
- Controindicato in pazienti con BPCO (attenzione alla PaCO₂)

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

BiPAP (bilevel positive airway pressure)

A differenza della CPAP non eroga flussi a pressione costante ma a due livelli pressori riconoscendo la fase in cui è il paziente:

- (IPAP, alta) durante l'inspirazione
- (EPAP, bassa) durante l'espirazione

Si utilizza in pazienti ipossiemicici che siano anche ipercapnici, perché non ostacola eccessivamente l'espulsione dell'aria.

Riassumendo, si sceglie per la NIV sulla base del P/F, e si sceglie fra CPAP e BiPAP sulla base della PaCO₂.

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

Ventilazione invasiva

Esistono diverse modalità di ventilazione invasiva, ma nel paziente Covid si opta quasi sempre per **l'intubazione laringotracheale**.

La ventilazione invasiva è una metodica di supporto e di sostituzione della dinamica ventilatoria in quanto consente sia di sostenere l'azione respiratoria del paziente che di vicariarla, il paziente può anche essere incosciente e curarizzato. Quando l'intubazione endotracheale si prolunga troppo a lungo può risultare utile eseguire una tracheotomia al fine di diminuire l'insulto pressorio della cuffia endoluminale sulle pareti tracheali. Il cut-off è di 10 giorni (se a 5 gg si suppone l'impossibilità di estubare il paziente prima dei 10 gg, si dovrebbe procedere alla tracheotomia).

Molti preferiscono intubare precocemente saltando la NIV per evitare emergenze simultanee in pazienti con NIV in peggioramento e per i numerosi fallimenti della metodica non invasiva. – ARGOMENTO DIBATTUTO --

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

SIMV

(synchronous intermittent mandatory ventilation)

Si tratta di una modalità di **supporto** alla ventilazione, assiste il paziente non in grado di sostenere una ventilazione efficiente ma non lo sostituisce.

La macchina viene sincronizzata sulle capacità ventilatorie del paziente, vengono quindi preservati gli atti respiratori spontanei.

A questi sono aggiunti degli atti artificiali per ottenere una ventilazione efficiente.

Esistono due tipi di SIMV a seconda dei valori che impostiamo:

- SIMV volumetrica
- SIMV pressometrica

La scelta fra le due diverse modalità e le caratteristiche esulano ampiamente dallo scopo di queste slides.

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

PCV (Pressure controlled ventilation)

VCV (Volume controlled ventilation)

VGRP (volume garantito e regolazione di pressione)

Sono tecniche di ventilazione invasiva che vicariano la funzione respiratoria del paziente, sostituendovisi. Nella PCV possiamo impostare i valori di pressione voluti mentre nella VCV i valori volumetrici. La VGRP invece è una tecnica mista

Pronazione

La pronazione può aiutare a ridurre i valori di FiO₂ necessari ed a reclutare alcune aree del polmone. I cicli di pronazione possono essere di circa 18 ore con 6 ore di supinazione.

Parte Azzurra: Principi di ventilazione

Varie:

Rischio HAP/VAP

L'ospedalizzazione e la ventilazione invasiva vedono come possibili complicanze l'insorgenza di polmoniti nosocomiali (HAP: Hospital-acquired Pneumonia) e polmoniti associate alla ventilazione invasiva (VAP: Ventilator-associated Pneumonia). Nel caso si presentassero questi quadri si rende necessario intervenire con terapie antibiotiche mirate.

Vili (ventilator-induced lung injury)

La ventilazione invasiva provoca danni al polmone. La spinta di aria in polmoni poco complianti può provocare danneggiamento del parenchima. Inoltre FiO₂ superiori al 60% possono indurre danni da iperossigenazione. Questo va ovviamente considerato nella gestione dei pazienti, la ventilazione rimane comunque imprescindibile nei pazienti covid più gravi.

Covid 19

Sinossi d'emergenza

Parte Verde: Ipotesi terapeutiche

I principi di terapia nei pazienti covid sono basati su due fondamenti:

- Terapia di supporto (ossigeno, ventilazione..)
- Terapia sperimentale (antivirali, idrossiclorochina...)

La terapia di supporto è soprattutto ventilatoria ([vd. Principi di ventilazione](#)), si cerca di supportare e, ove non più possibile, vicariare la funzione ventilatoria.

Parte Verde: Ipotesi terapeutiche

Ossigeno

Il cardine della terapia del paziente covid è il supporto ventilatorio (vd. [Parte azzurra: principi di ventilazione](#))

Ruolo dialisi

Una percentuale di pazienti ammessi in terapia intensiva tende a sviluppare insufficienza renale (5-10%). La dialisi risulta quindi un presidio fondamentale nel trattamento delle fasi più critiche della patologia.

Steroidi

L'utilizzo di steroidi è tendenzialmente sconsigliato ad eccezione di condizioni particolari pre-esistenti (asma, bpc..) o di competenza intensivistica (alcuni tipi di shock refrattari..).

Alcuni suggeriscono un suo ruolo nel modulare la tempesta citochinica, altri studi evidenziavano un aumento della carica virale dopo somministrazione di steroidi.

Parte Verde: Ipotesi terapeutiche

Cloroquina ed Idrossicloroquina

Farmaci solitamente utilizzati nel trattamento della malaria, delle amebiasi e di alcune patologie reumatologiche.

Il razionale alla base del loro utilizzo sta **nell'attività anti-infiammatoria ed anti-virale** dimostrata in vitro.

- L'azione antivirale sembra essere mediata dall'interferenza del farmaco con il recettore ACE2, dall'azione sugli endosomi e dall'attività immunosoppressiva, agendo sulla cascata infiammatoria e diminuendo i livelli di IL1-IL6.

Saggi in vitro dimostrano una maggiore efficacia dell'idrossicloroquina rispetto alla cloroquina anche in considerazione della più ridotta finestra terapeutica di quest'ultima (Attenzione agli effetti collaterali, fra questi va sottolineata la possibilità di **allungamento del QT** e di torsioni di punta, effetto collaterale comune anche ad alcuni antivirali utilizzati).

Alcuni protocolli prevedono **la combinazione di idrossicloroquina ed azitromicina** (Marseille study) [4].

Parte Verde: Ipotesi terapeutiche

Clorochina ed Idrossiclorochina

Alcuni protocolli prevedono la **combinazione di idrossiclorochina ed azitromicina** (Marseille study) [4].

I dosaggi proposti variano a seconda dei diversi studi, per i quali si suggerisce di rifarsi a linee guida e protocolli più affidabili.

Antibiotici – Azitromicina

Si suppone che l'azitromicina possieda una blanda attività anti-infiammatoria ed anti-virale per cui viene utilizzata in corso di patologia da Sars-CoV2. Può essere associata all'idrossiclorochina.

Viene utilizzata anche come terapia antibiotica empirica (fra le altre) nel sospetto di sovrainfezioni o complicazioni batteriche della condizione virale.

Inoltre non ha importanti effetti sull'allungamento del QT.

Altri trattamenti antibiotici possono ovviamente essere utilizzati sulla base delle condizioni cliniche e della necessità del singolo paziente.

Parte Verde: Ipotesi terapeutiche

Antivirali

Finora nel paziente covid sono stati impiegati:

- **Lopinavir/ritonavir:** Inibitori delle proteasi già utilizzati nel trattamento dell'HIV. Utilizzati in combinazione con la ribavirina nel trattamento di MERS e SARS. Uno trial pubblicato sul NEJM del 18 Marzo ne ha sostenuto la sostanziale non superiorità rispetto al controllo, facendo uscire questo farmaco da molti protocolli. (5)
- **Remdesivir:** È un antivirale della classe degli analoghi nucleotidici. Inizialmente utilizzato per il trattamento dell'ebola e del marburg. Non ancora in commercio viene utilizzato su autorizzazione della Gilead Sciences per uso compassionevole. Dati ancora molto parziali suggeriscono una sua utilità.

Parte Verde: Ipotesi terapeutiche

Tocilizumab

È un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al recettore dell'interleuchina 6 (IL-6).

Viene utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide e nella Car-T per bloccare il rilascio massivo di citochine.

Il rationale del suo utilizzo sta nella capacità di agire sulla tempesta citochinica, diminuendone l'intensità.

Abbiamo ancora poche evidenze circa la sua efficacia.

Tra gli effetti collaterali:

- Aumento del rischio di infezioni opportunistiche (es. TBC)
- Tra gli effetti collaterali abbiamo l'elevazione delle transaminasi.
- Reazioni durante l'infusione (fino anche all'anafilassi).
- Perforazione gastrointestinale spontanea

Parte Verde: Ipotesi terapeutiche

Questione FANS

Sono state avanzate diverse ipotesi circa un aumento della gravità di malattia nei pazienti che assumono fans, tanto che il ministero francese ha rilasciato un comunicato suggerendo di non assumere fans, sostituendoli, ove possibile, con paracetamolo.

Questione Ace inibitori

C'è un acceso dibattito circa l'aumento della suscettibilità e della gravità di malattia nei pazienti che assumono ace-inibitori. Questo soprattutto in relazione alle principali comorbidità riscontrate nei pazienti più gravi (cardiopatía ischemica, ipertensione, diabete...) che vedono negli ace inibitori un farmaco cardine della terapia.

Nonostante questo l'ESC (società europea di cardiologia) ha diramato una nota sconsigliando di cambiare la terapia.

Bibliografia

- 1) Guan W. et al. «Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China»
- 2) Wang D. et al. “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China”
- 3) Ruan Q. et al. «Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China”
- 4) Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- 5) *Cao et al. “A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19”, NEJM*