

GUIDA CLINICO-PRATICA COVID-19

INDICE

- 1. Introduzione** (*Flavio Tangianu, Antonio Tamburello*)
- 2. Epidemiologia e modalità di trasmissione** (*Tiziana Ciarambino*)
- 3. Diagnosi di COVID-19** (*Maria Gabriella Coppola*)
- 4. Misure di isolamento del paziente affetto da COVID-19** (*Tiziana Ciarambino*)
- 5. Utilizzo dei Dispositivi di Protezione Individuale** (*Francesca Di Felice, Lucia Maddaluni*)
- 6. Quadri clinici del COVID-19** (*Davide Carrara*)
- 7. Quadri radiologici del COVID-19** (*Fabrizio Mezzasalma, Pietro Sergio*)
- 8. Gestione dei pazienti con COVID-19:**
 - a. **Gestione dei pazienti con sintomatologia lieve** (*Fabio Ragazzo*)
 - b. **Gestione dei pazienti con Polmonite da SARS-CoV2** (*Gabriele Vassallo, Carmela Melania, Garante*)
 - c. **Gestione dei pazienti con Sindrome da Distress Respiratorio Acuto** (*Simone Mori*)
- 9. Terapia farmacologica** (*Ombretta Para, Lucia Maddaluni*)
- 10. Prognosi** (*Emiliano Panizon*)
- 11. Misure di Sanità Pubblica per la Prevenzione della Diffusione del COVID-19** (*Tiziana Ciarambino*)

1. Introduzione

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

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

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

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

Quali le soluzioni possibili?

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

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

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

Bibliografia:

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

2. Epidemiologia

Il 31 dicembre 2019, un cluster di casi di polmonite di eziologia sconosciuta è stato segnalato a Wuhan, nella Provincia di Hubei, in Cina. L'agente causale è stato identificato come un nuovo coronavirus (2019-nCoV, 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. Secondo l'OMS (Health Emergency Dashboard) al 16 marzo 2020 nel mondo ci sono dall'inizio dell'epidemia 153.648 casi confermati con 5.746 decessi e 146 paesi coinvolti. In Italia i dati del Ministero della Salute riferiti al 15 marzo 2020 riportano 20.603 positivi con 1809 deceduti e 2335 guariti.

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/.
6. Zhang W, Du RH, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1)386-389. doi:10.1080/.

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 dell' 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 coinfezione 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
- 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, cefalea, mialgia, malessere generalizzato) o deterioramento delle condizioni generali (astenia, perdita di peso, anoressia o confusione e vertigini).

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

Paziente ospedalizzato di qualsiasi età con:

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

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

Bibliografia:

1. Circolare del Ministero della Salute 0006360-27/02/2020.
2. L'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblica giornalmente bollettini che descrivono il livello di diffusione del virus nei diversi paesi <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. In Italia, la classificazione delle diverse zone in ragione della diffusione del virus è oggetto del DPCM 1 marzo 2020 "Ulteriori disposizioni attuative...".
3. 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. 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>

5. 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 EDCD (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 autocontaminarsi, 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 dal 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].

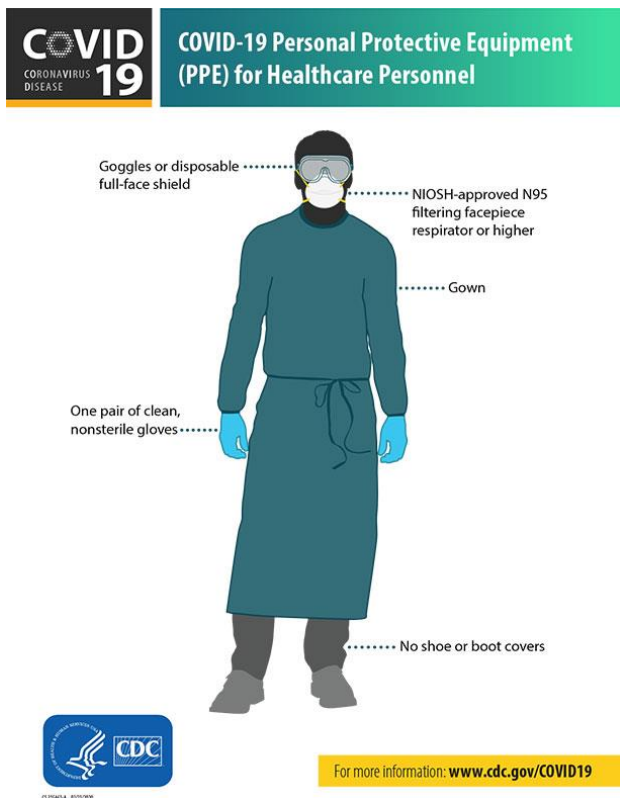
In particolar modo, **nelle strutture di degenza ospedaliera** tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza clinica diretta a pazienti affetti da COVID-19 dovrebbero indossare il kit DPI composto come segue:

- 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. 5. 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 coronavirus (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 sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da covid-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 14 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n.2/2020), <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-2-2020.pdf>

6. Quadri clinici del COVID-19

I più recenti dati, derivanti da pazienti cinesi ospedalizzati per polmonite, indicano un periodo 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 comorbidità 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.

7. Quadri radiologici di COVID-19

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

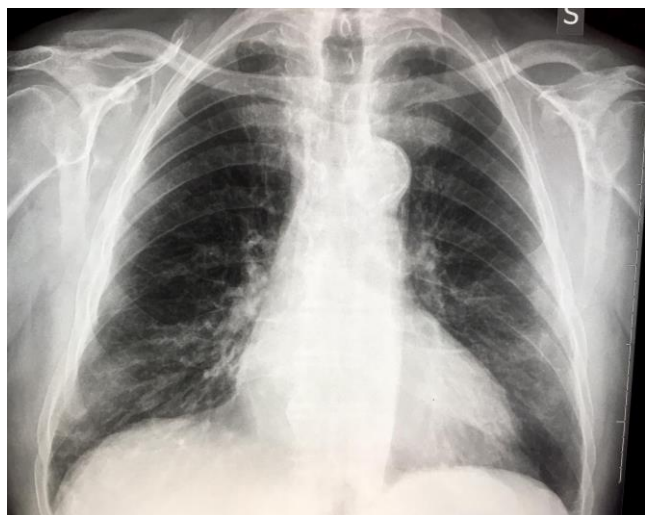
La TC ad alta risoluzione (High Resolution CT, HRCT) ha un ruolo centrale sia in diagnosi primaria che nella valutazione della severità della malattia. Uno studio su 63 pazienti di Wuhan [2] ha mostrato che al pari di altre polmoniti virali, l'impegno della malattia è prevalentemente bilaterale e il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

Uno studio su 149 pazienti della città di Whenzou [3] ha descritto una netta predominanza delle aree di interessamento interstiziale nei segmenti posteriori (S6 e S10). **Nella fase precoce della malattia**, si apprezzano lesioni singole di tipo ground glass che con il progredire della patologia aumentano sia in numero che in estensione. **Nelle fasi più avanzate** della patologia, si assiste ad un incremento delle aree consolidative. Uno studio su 81 pazienti di Wuhan ha provato a suddividere i pazienti in gruppi in base alla distanza temporale tra comparsa dei sintomi ed esecuzione della TC torace [4]. In fase subclinica, con paziente asintomatico, prevalevano lesioni ground glass unilaterali, focali o multifocali; nei soggetti sintomatici sottoposti a TC torace alla prima settimana le lesioni apparivano più estese, con prevalenza di GGO e comparsa di componenti consolidative.

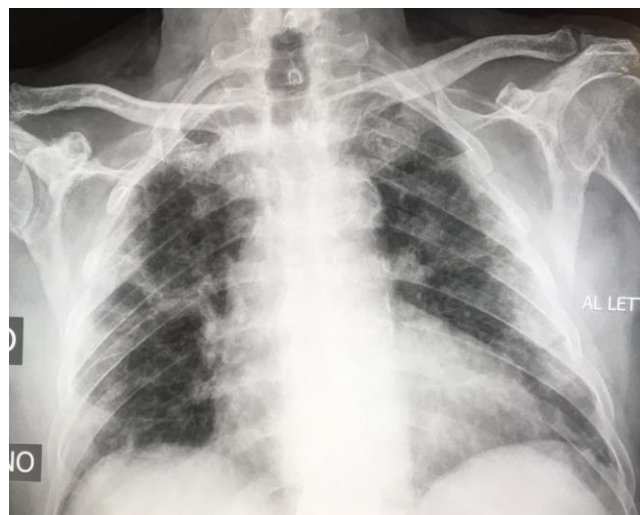
Poco frequenti le **linfadenopatie** (14,4%). I soggetti sottoposti a TC tra la prima e la seconda settimana dai sintomi mostravano un incremento netto delle alterazioni consolidative, e iniziale ispessimento pleurico. L'esperienza dei centri italiani che per primi hanno affrontato il propagarsi dell'epidemia 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 HRTC di pazienti con COVID 19 in fase iniziale, possiamo aggiungere che, non sono mai state riscontrate alterazioni come noduli centrolobulari, ad albero in fiore, né alterazioni delle vie aeree, cioè alterazioni tipiche del coinvolgimento infiammatorio delle piccole vie aeree. Infrequente il riscontro di versamento pleurico, e quando presente, comunemente bilaterale e di lieve entità.

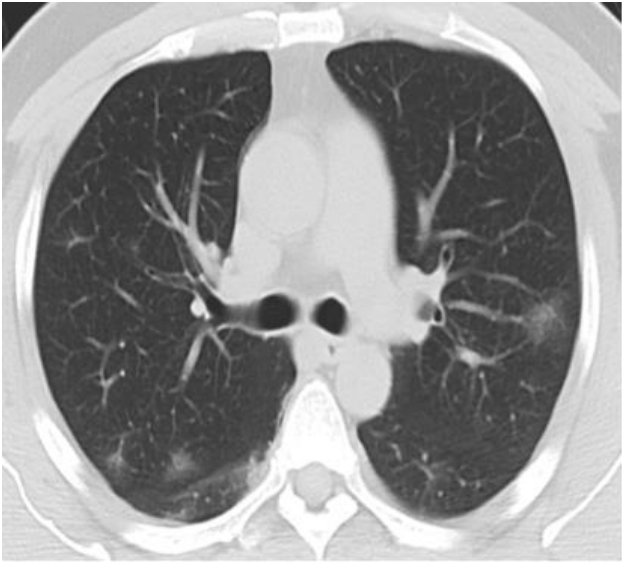


1a



1b

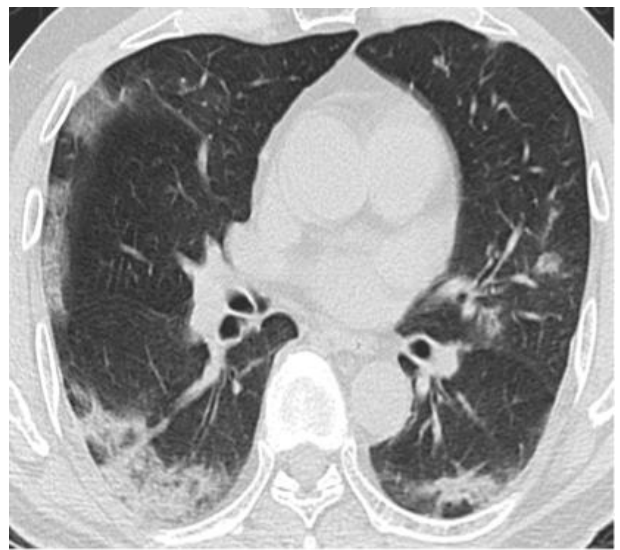
Fig.re 1a, 1b. La radiografia 1a mostra minime alterazioni periferiche, in sede basale bilaterale, riconducibili a focali aree di tenue ipodiafania. La radiografia 1b, a pochi giorni di distanza dalla 1a, mostra la comparsa di multiple e bilaterali opacità parenchimali, oltre che a diffuse e bilaterali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



2a



2b

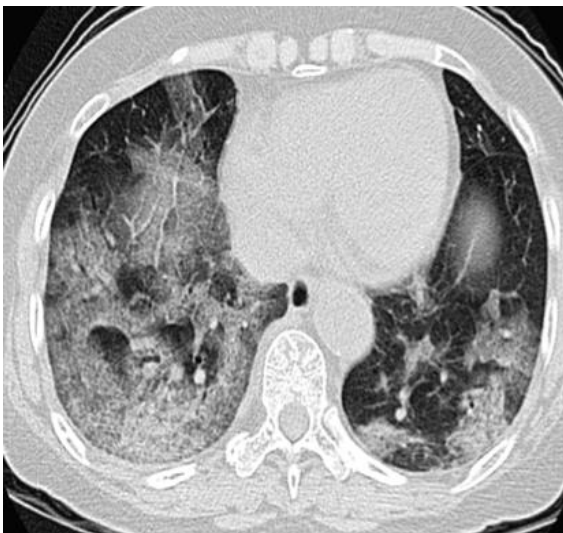


2c

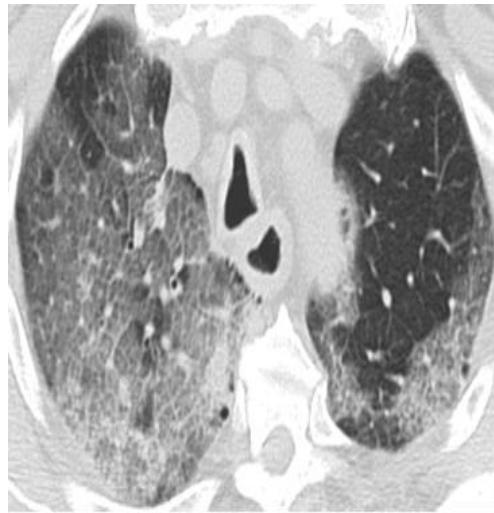
Fig.re 2a, 2b e 2c. Le immagini 2a e 2b documentano focali aree ground glass in entrambi i lobi superiori, a disposizione periferica. L'immagine 2c mostra grossolana consolidazione parenchimale nel LID e più piccola consolidazione parenchimale nel LIS.



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. 1 W, 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.

8. 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 automonitorarsi 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.

A. 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) | <p>1. terapia di supporto e osservazione clinica</p> <p>2. imposizione al soggetto del rispetto delle norme igieniche e di prevenzione della diffusione del contagio (es: isolamento fiduciario a domicilio, mascherina chirurgica)</p> |
| <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: | <p>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)</p> <p>+ cloroquina 500 mg, 1 x 2/ die o idrossicloroquina cp 200 mg, 1 x 2/die [5]</p> <p>*a stomaco pieno, se possibile.</p> <p>2. O₂ terapia, terapia di supporto</p> <p>note: durata della terapia da 5 a 20 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica, possibile isolamento ospedaliero</p> |

NOTE:

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.

B. 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 anti-trombotica secondo Padua Prediction Score a meno che non controindicata. Nei pazienti con controindicazione alla profilassi anti-trombotica 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 cristallodi 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

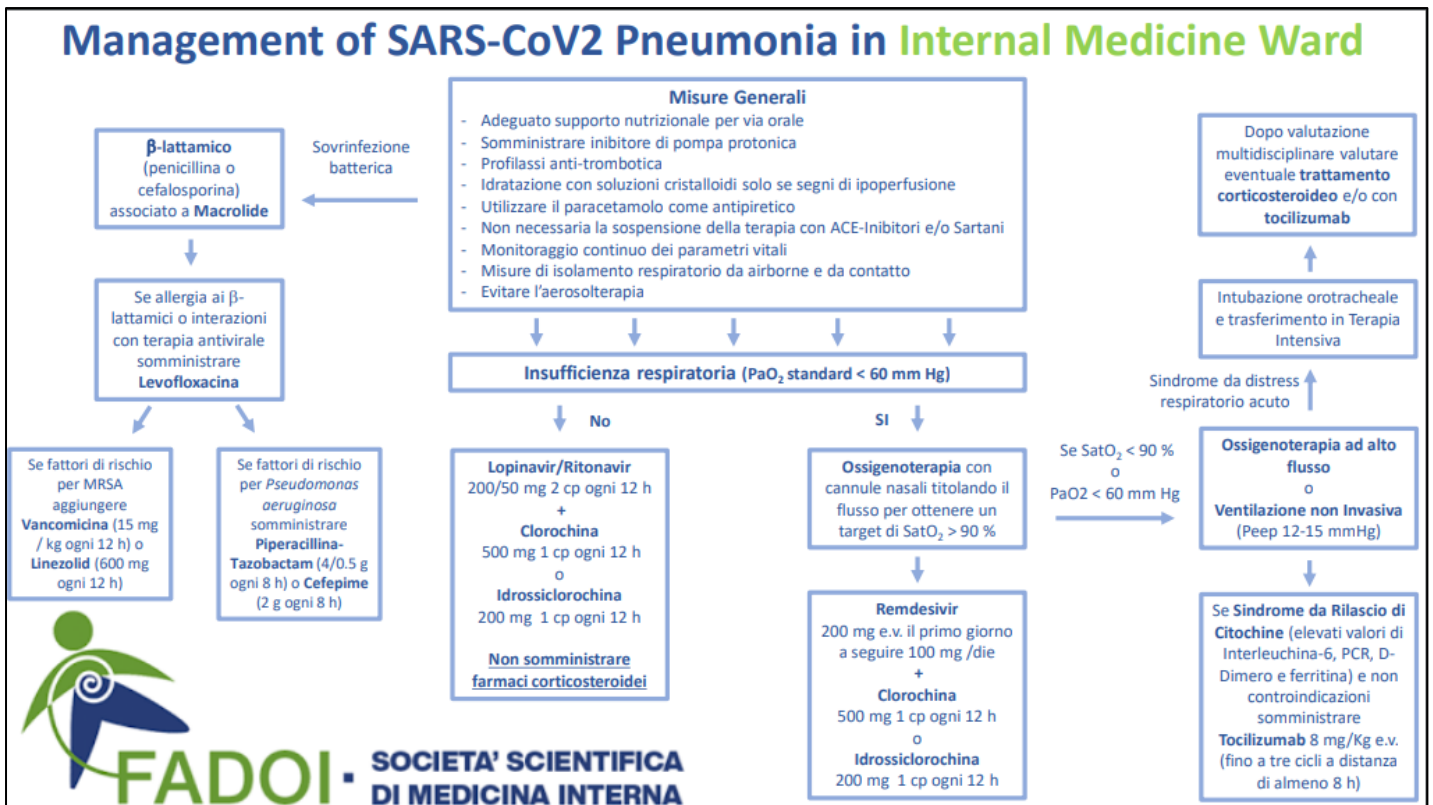
cannule nasali non sia sufficiente, ma sono emodinamicamente stabili e non presentano alterazioni del sensorio è giustificato tentare la somministrazione di ossigeno ad alto flusso o la ventilazione invasiva, tenendo in considerazione l'alto tasso di fallimento di tali procedure e un aumentato rischio 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 altriclassi 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.

C. Gestione dei pazienti 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, 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 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 presente insufficienza respiratoria ipercapnica o inefficacia dell'ossigeno terapia con cannule nasali o maschera O₂, si potrà considerare il ricorso 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 maggior 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. 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 sono 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 ≥ 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):

Remdesevir 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, **alternativa: darunavir/ritonavir 800/100 mg 1 cp/die o darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 cp/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.

Terapia 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, ne' 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.

Aerosol

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)

Considerare la profilassi delle ulcere da stress e del sanguinamento gastrointestinale nei pz intubati da ≥ 48 h, dializzati, patologie epatiche e/o disfunzioni coagulazione

- ➔ Anti H2 o PPI endovena

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

Considerare la profilassi tromboembolismo venoso con Eparina a basso peso molecolare sc o eparina calcica se paziente con insufficienza renale in paziente senza controindicazioni

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

9. La terapia farmacologica

Allo stato attuale non esiste alcuna evidenza da RCTs per il trattamento specifico anti-COVID19; tuttavia i trattamenti fin'ora intrapresi rientrano in trial clinici approvati dai comitati etici o in protocolli di studio.

I **glucocorticoidi** non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con polmonite COVID-19 a meno che non vi siano altre indicazioni cliniche [1]. Nonostante dal punto di vista patogenetico si osservi un danno alveolare diffuso ed una risposta infiammatoria polmonare con emofagocitosi su cui il trattamento steroideo potrebbe teoricamente avere un ruolo, nella pratica clinica i glucocorticoidi sembrerebbero aumentare il rischio di mortalità e di sovrainfezione e ritardare la clearance virale nei pazienti con infezione da MERS-CoV [2]. Sebbene fossero stati ampiamente utilizzati nella gestione della sindrome respiratoria acuta grave (SARS), le evidenze di efficacia sono sempre state scarse, con eventi avversi a breve e lungo termine [3]. In particolare, nei pazienti con MERS che assumevano steroidi (idrocortisone 300 mg/die) non vi erano differenze nella mortalità a 90 giorni con aumento significativo della clearance virale dalle secrezioni endobronchiali [2]. Il metilprednisolone tuttavia potrebbe avere un ruolo nelle forme a rapida evoluzione o gravi con dosaggi dai 40 agli 80 mg/die (senza eccedere oltre i 2 mg/kg) come riportato anche dal protocollo sperimentale dell'Istituto Spallanzani [4,5].

Per quanto riguarda la **terapia antivirale** 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):

- 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).
- Con manifestazioni cliniche di malattia moderata o severa

Il farmaco antivirale che attualmente sembra avere la maggior efficacia è l'inibitore combinato della proteasi **lopinavir-ritonavir**, che 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 COVID-19 al dosaggio di 2 compresse 2 volte al giorno (200/50 mg x 2 a stomaco pieno), insieme all' alfa-interferone per inalazione (**50000 U** 2 volte al giorno) [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- β 1b, è stata descritta in alcuni casi clinici [11, 12] e dovrà essere valutata in studi randomizzati più ampi.

Alcuni casi clinici descritti in Cina [13, 14] hanno mostrato una buona efficacia del trattamento combinato con lopinavir-ritonavir, **arbidolo** (antivirale usato per l'influenza comune) ed una tradizionale erba officinale utilizzata nella medicina cinese, la **Shufeng Jiedu**, ma si tratta di piccole esperienze isolate.

Un altro farmaco che ha mostrato una buona efficacia è il **remdesivir**, un nuovo analogo nucleotidico che ha attività contro COVID-19 in vitro 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]. Attualmente sono in corso due trial clinici di efficacia di remdesivir su COVID-19: per infezioni da COVID19 moderata [20] e per infezioni severe [21]. Qualsiasi impatto clinico di remdesivir su COVID-19 rimane tuttavia ancora sconosciuto.

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.

Al momento, i farmaci antivirali comunemente usati, inclusi gli inibitori della neuraminidasi (oseltamivir, paramivir, zanamivir, ecc.) non sono 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.

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]. Nei protocolli sperimentali viene somministrata una dose iniziale di 4 compresse rivestite da 250 mg di cloroquina, altre 2 compresse da 250 mg dopo 6 ore, quindi 2 compresse da 250 mg al giorno nei due-tre giorni successivi.

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 [23]: 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 [24]. 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) [25]. 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.

Tab 1. Brescia-COVID respiratory severity scale

| Brescia-COVID respiratory severity scale | |
|--|--|
| 0 | Aria ambiente |
| 1 | Ossigeno terapia |
| 2 | Ossigeno terapia più 1 dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> a) Il paziente ha dispnea o staccato speech (è incapace di contare rapidamente fino a 20 dopo un respiro profondo) a riposo o dopo un'attività minima (mettersi seduto nel letto, alzarsi in piedi, parlare, deglutire, tossire) b) Frequenza respiratoria > 22 con >6L/minuto di O₂ c) PaO₂ <65mmHg con >6L/minuto di O₂ d) Peggioramento significativo della radiografia del torace (aumento in compattezza ed estensione degli infiltrati) |
| 3 | Il paziente richiede high-frequency nasal ventilation (HFNC), CPAP o NIV |
| 4 | Il paziente è intubato in CPAP o pressure support |
| 5 | Il paziente è in ventilazione meccanica controllata; PaO ₂ /FiO ₂ >150 mmHg |
| 6 | Il paziente è in ventilazione meccanica controllata; PaO ₂ /FiO ₂ ≤150 mmHg |
| 7 | Il paziente è in ventilazione meccanica controllata; PaO ₂ /FiO ₂ ≤150 mmHg più infusione endovenosa continua di bloccanti neuromuscolari |
| 8 | Il paziente è in ventilazione meccanica controllata; PaO ₂ /FiO ₂ ≤150 mmHg più uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> a) Posizione prona b) ECMO |

La niclosamide è un farmaco antelmintico 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 [26].

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-COV [26]. 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 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 [27]. 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-inflenzali rispetto a chi non ne fa uso [28]. Si ipotizza somministrazione di questi farmaci per via orale sotto forma di spray, oltre che per la già nota compressa. Tuttavia, i dati in letteratura relativi sono ancora scarsi e molto dibattuti. La Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa ha rilasciato di recente un comunicato in cui sottolinea come allo stato attuale delle conoscenze la presunta relazione tra assunzione di terapia farmacologica con ace-inibitori e sartani e rischio di infezione da coronavirus rappresenta soltanto un'ipotesi e pertanto non deve assolutamente portare il paziente iperteso a sospendere la terapia antipertensiva.

I derivati del plasma da pazienti guariti già in passato sono stati usati per trattare varie malattie infettive. La terapia al plasma in fase di recupero può ridurre la mortalità nei pazienti con infezione da influenza A e SARS-CoV [29]. 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 [30]. L'efficacia e la sicurezza del plasma convalescente nei pazienti con infezione 2019-nCoV devono essere ulteriormente valutate in studi clinici ben progettati.

Tab 2. Schema terapeutico semplificato, Linee Guida SIMIT 2.20 aggiornamento 12.03.20

| Tipologia di paziente | Presentazione clinica | Trattamento di supporto | Trattamento antivirale | note |
|---|---|--|--|---|
| Paziente asintomatico | | Nessuno - sorveglianza | Nessuno | |
| Paziente con sintomi respiratori lievi | Febbre (>37,5°C), tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea | Trattamento sintomatico | Nessuno | |
| - Paziente con sintomi respiratori lievi ma età >70 anni e/o presenza di comorbidità o rischio di aumentata mortalità - Paziente con sintomi respiratori moderati e/o Rx torace con quadro di polmonite | Febbre (>37,5°C), tosse, dispnea da lieve a moderata | Trattamento sintomatico – O ₂ terapia Se paziente ha respiratory severity scale score >2 Valutare: desametasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni (su indicazione intensivistica). e/o Tocilizumab (vedi paragrafo specifico pag 11) | Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp BID (durata del trattamento da stabilire secondo evoluzione clinica) + Cloroquina 500 mg BID per 20 giorni ○ Idrossicloroquina 200 mg BID (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica) Regime alternativo a lopinavir/ritonavir: darunavir 800 mg 1 cpQD + ritonavir 100 mg 1 cp QD o darunavir/cobicistat 800/150 mg QD | in caso di necessità di ossigenoterapia potrebbe essere ragionevole richiedere Remdesivir (vedi paziente con sintomi severi) |
| Paziente con sintomi severi | ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, | Necessaria valutazione rianimatoria e trasferimento in terapia intensiva. Pazienti ARDS: dopo 24h dalla diagnosi di ARDS: desametasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni (su indicazione intensivistica) e/o Tocilizumab (vedi paragrafo specifico pag 11) | Remdesivir (se disponibile) dose da carico il primo giorno di 200 mg/ev seguito da una dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da giorno 2 a giorno 10 + Cloroquina o Idrossicloroquina (vedi sopra) ○ Lopinavir/ritonavir (vedi sopra) + Cloroquina o idrossicloroquina (vedi sopra) Regime alternativo a lopinavir/ritonavir (vedi sopra) | |

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. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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).
17. 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).
18. Warren, T. K. Et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys *Nature* 531,381-385 (2016)

19. [Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020; 395:473.](#)
20. 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
21. 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
22. [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
23. [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
24. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131-137
25. Protocollo di trattamento con tocilizumab, redazione 12.03.2020/condizione con LG SIMIT edizione 2.0 12.marzo.2020.
26. Jimin Xu et al. Broad Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential, *ACS Infect. Dis.*, 03 Mar 2020
27. Gurwitz D., Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics, 2020;1-4.
28. 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.
29. [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,
30. Van Griensven J et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea, *N Engl J Med* 374:33-42.

10. 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 numero dei veri pazienti asintomatici è difficile da stimare e, probabilmente, non è molto elevato), 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).

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. Il medesimo studio evidenzia tra i predittori della progressione di malattia la temperatura all'esordio, il grado di insufficienza respiratoria, l'elevata PCR e il riscontro di bassi livelli di albumina (4). 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).

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 (5 marzo) mostrano un'età media di 81 anni con il 46,3% dei casi superiori ad 80 anni, con elevato tasso di comorbidità (in media 3,6 patologie per paziente). Al momento della stesura di questa monografia (9 marzo) il tasso di letalità grezzo documentato in Italia è del 4,96%, valore che però è inevitabilmente condizionato a livello del denominatore dalla strategia diagnostica in atto rispetto ai pazienti paucisintomatici e alle forme lievi.

I dati sui pazienti con malattia critica finora disponibili mostrano un'elevata mortalità nel paziente criticamente malato, fino al 61% in uno studio (6) osservazionale retrospettivo che ha anche evidenziato un'elevata incidenza di complicanze in questi pazienti (ARDS 67%, IRA 29%).

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

11. 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.istitutosuperioresanita.it; [epicentro](http://epicentro.it)). 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, Verbanco-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.
- Il DPCM del 11 marzo 2020 vengono disposte ulteriori misure urgenti di contenimento del contagio sull'intero territorio nazionale, stabilendo anche l'indicazione all'uso dei DPI minimi negli ambienti di lavoro dove non vi sia la possibilità di garantire la distanza interpersonale di 1 metro

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