



PERCORSO ASSISTENZIALE PER IL PAZIENTE AFFETTO DA COVID-19

RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CRITICO COVID-19

Autori

Ida Di Giacinto
Giacomo Grasselli
Salvatore Maurizio Maggiore
Jessica Maugeri
Daniela Pasero
Bruno Viaggi

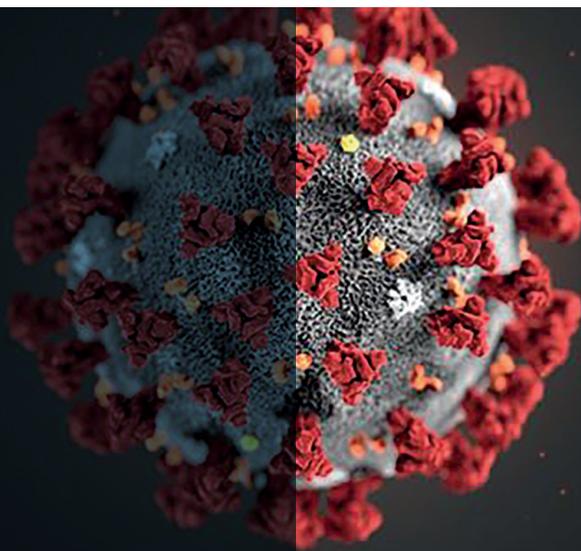
per il Consiglio Direttivo SIAARTI:

Antonino Giarratano, Flavia Petrini



SIAARTI

PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER



Tab. 1 Definizioni

SARS-CoV-2 oppure 2019-nCoV	RNA-Virus della famiglia Coronaviridae (genere <i>Betacoronavirus</i>) responsabile del COVID-19
COVID-19	<p>Sindrome clinica causata dall'infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>6 STADI IDENTIFICATI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MALATTIA LIEVE - MILD COVID-19 (I STADIO) - POLMONITE LIEVE - MILD COVID-19 (II STADIO) - POLMONITE GRAVE - SEVERE COVID-19 (III STADIO) - SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO - ARDS - CRITICAL COVID-19 (IV STADIO) - SEPSI - CRITICAL COVID-19 (V STADIO) - SHOCK SETTICO - CRITICAL COVID-19 (VI STADIO) <p style="text-align: right;"><i>Dettagli Tabella 2</i></p>
SARI	Una ARI (Acute Respiratory Infection) con storia di febbre o temperatura misurata >38°C e tosse; insorta negli ultimi 10 giorni; che richiede ospedalizzazione. L'assenza di febbre NON esclude l'infezione virale
CASO SOSPETTO DI COVID-19	<p>PROFILO 1</p> <p>Paziente con SARI</p> <p>PROFILO 2</p> <p>Paziente che incontra criteri CLINICI ED EPIDEMIOLOGICI:</p> <p>CRITERI CLINICI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onset acuto di febbre e tosse; <p>OPPURE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onset acuto di ALMENO 3 dei seguenti sintomi: febbre, tosse, astenia, cefalea, mialgia, mal di gola, corizza, dispnea, anoressia/nausea/vomito, diarrea, stato mentale alterato <p>CRITERI EPIDEMIOLOGICI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Residenza o lavoro in un'area con alto rischio di trasmissione virale entro 14 giorni dall'inizio dei sintomi; <p>OPPURE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Residenza o viaggio in un'area con trasmissione comunitaria entro 14 giorni dall'inizio dei sintomi; <p>OPPURE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lavoro in un reparto sanitario entro 14 giorni dall'inizio dei sintomi
CASO PROBABILE DI COVID-19	<p>PROFILO 1</p> <p>Paziente che incontra i criteri clinici sopracitati ed è a contatto con un caso probabile o confermato, oppure epidemiologicamente legato a un cluster con almeno 1 caso confermato</p> <p>PROFILO 2</p> <p>Un caso sospetto con diagnostica d'immagine toracica suggestiva di COVID-19 ossia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RX TORACE: opacità indistinta, spesso di morfologia arrotondata con distribuzione periferica e inferiore polmonare - TC TORACE: multiple bilaterali opacità a vetro smerigliato, spesso di morfologia circolare, con distribuzione periferica e inferiore polmonare - ECOGRAFIA POLMONARE: ispessimento della linea pleurica, linee B (multifocali, discrete o confluenti), pattern consolidativi con o senza broncogramma aereo <p>PROFILO 3</p> <p>Persona con onset recente di anosmia o ageusia in assenza di ogni altra causa identificabile</p> <p>PROFILO 4</p> <p>Morte, non altrimenti spiegabile, in un adulto con distress respiratorio antecedente il decesso e con un contatto di un probabile o confermato caso o epidemiologicamente correlato a un cluster con almeno 1 caso confermato</p>
CASO CONFERMATO DI COVID-19	Un caso con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2, effettuata presso il laboratorio di riferimento nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) o da laboratori Regionali di Riferimento che rispondano ai criteri indicati nella Circolare Ministeriale n. 7922 del 09/03/2020, indipendentemente da segni e da sintomi clinici

Tab. 2 | Sindromi cliniche associate all'infezione da SARS-CoV-2

<p>I STADIO: Malattia Lieve - Mild COVID-19</p>	<p>Pazienti sintomatici che rispettano i criteri di definizione per COVID-19 SENZA evidenza di polmonite virale o ipossia. I sintomi possibili sono: febbre (83-99%), tosse (59-82%), fatica (44-70%), anoressia (40-84%), respiro corto (31-40%), mialgie (11-35%). Altri sintomi aspecifici: mal di gola, congestione nasale, cefalea, diarrea, nausea e vomito. Riportati anche anosmia e ageusia antecedenti l'onset dei sintomi. Gli anziani e gli immunocompromessi possono presentare sintomi atipici: fatica, riduzione della vigilanza, riduzione della mobilità, diarrea, anoressia, delirio e assenza di febbre. I sintomi dovuti al fisiologico adattamento in gravidanza o a eventi avversi durante la gravidanza (dispnea, febbre, sintomi gastrointestinali o fatica) o altre patologie come la malaria, possono sovrapporsi ai sintomi del COVID-19. I bambini potrebbero non presentare febbre o tosse così frequentemente come gli adulti, le manifestazioni gastrointestinali sono più frequenti.</p>
<p>II STADIO: Polmonite Lieve - Mild COVID-19</p>	<p>Adulto: Adolescente o adulto: paziente con polmonite NON grave, compresa nessuna necessità di ossigenoterapia ($SpO_2 \geq 90\%$ in aria ambiente). Bambino: (<12 anni): paziente con polmonite NON grave: tachipnea in atti/min: <2 mesi, ≥ 60; 2-11 mesi, ≥ 50; 1-5 anni, ≥ 40. La diagnosi è clinica; l'imaging del torace può assistere nella diagnosi ed escludere complicanze.</p>
<p>III STADIO: Polmonite Grave - Severe COVID-19</p>	<p>Adolescente o adulto: segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea) ed ALMENO 1 dei seguenti: frequenza respiratoria >30 atti/min, grave difficoltà respiratoria o $SpO_2 < 90\%$ in aria ambiente. Bambino: segni clinici di polmonite (tosse o difficoltà respiratoria) ed ALMENO 1 dei seguenti: cianosi centrale o $SpO_2 < 90\%$; grave difficoltà respiratoria (ad esempio tachipnea, grugnito, impegno toracico molto evidente); segni di polmonite con segni di gravità generale: incapacità di allattare o bere, letargia o perdita di coscienza o convulsioni; tachipnea (in atti/min: <2 mesi, ≥ 60; 2-11 mesi, ≥ 50; 1-5 anni, ≥ 40). La diagnosi è clinica; l'imaging del torace può assistere nella diagnosi ed escludere complicanze.</p>
<p>IV STADIO: Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS) - Critical COVID-19</p>	<p>Insorgenza o peggioramento di sintomi respiratori entro una settimana dalla prima manifestazione clinica nota. Imaging del torace (radiografia, tomografia computerizzata o ecografia polmonare): opacità bilaterali NON correlabili a sovraccarico volumico, atelettasia polmonare o lobare o noduli. Origine degli infiltrati polmonari: insufficienza respiratoria non pienamente spiegabile da un'insufficienza cardiaca o da sovraccarico di liquidi. È necessaria una valutazione obiettiva (ad es. ecocardiografia) per escludere la causa idrostatica dell'edema/infiltrati, se non è presente alcun fattore di rischio. Ossigenazione (adulti): • ARDS lieve: $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) • ARDS moderata: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) • ARDS grave: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) Ossigenazione (bambini): • Supporto non invasivo (NIV o CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ tramite maschera full face: $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ o $SpO_2/FiO_2 \leq 264$ • ARDS lieve (ventilati invasivamente): $4 \leq OI < 8$ o $5 \leq OSI < 7.5$ • ARDS moderata (ventilati invasivamente): $8 \leq OI < 16$ o $7.5 \leq OSI < 12.3$ • ARDS grave (ventilati invasivamente): $OI \geq 16$ o $OSI \geq 12.3$</p>
<p>V STADIO: SEPSI - Critical COVID-19</p>	<p>Adulti: disfunzione d'organo potenzialmente letale causata da una risposta disregolata dell'ospite a infezione sospetta o accertata, con $\Delta \text{SOFA} > 2^*$. I segni di disfunzione d'organo includono: stato mentale alterato, respirazione difficoltosa o rapida e superficiale, bassa saturazione in ossigeno, oligo-anuria, tachicardia, pulsazioni deboli, estremità fredde o ipotensione, alterazioni cutanee, riscontro laboratoristico di alterazioni della coagulazione, trombocitopenia, acidosi, lattati elevati o iperbilirubinemia. Bambini: sospetta o comprovata infezione e ≥ 2 criteri SIRS - età correlati, dei quali 1 deve essere alterazioni della temperatura o della conta leucocitaria.</p>
<p>VI STADIO: SHOCK SETTICO - Critical COVID-19</p>	<p>Adulti: ipotensione non responsiva ad espansione volumica, che richiede vasopressori per mantenere MAP $\geq 65 \text{ mmHg}$ e livello sierico di lattati $> 2 \text{ mmol/Lt}$. Bambini: qualsiasi ipotensione (SBP $< 5^{\circ}$ percentile o $> 2 \text{ DS}$ al di sotto del normale per età) o 2-3 dei seguenti: stato mentale alterato; bradicardia o tachicardia (HR $< 90 \text{ bpm}$ o $> 160 \text{ bpm}$ nei neonati e HR $< 70 \text{ bpm}$ o $> 150 \text{ bpm}$ nei bambini); refilling capillare prolungato ($> 2 \text{ sec}$) o pulsazione debole; tachipnea; mazzatura o rash petecchiale o purpurico; aumento dei lattati; oliguria; ipertermia o ipotermia.</p>

Altre complicanze COVID-19 correlate sono state descritte con caratteristiche di emergenza clinica: tromboembolia polmonare acuta, stroke, sindromi coronariche acute.

Se l'altitudine è superiore a 1000 m, il fattore di correzione dovrebbe essere calcolato come segue: $PaO_2/FiO_2 \times \text{Pressione barometrica}/760$.

* Il punteggio SOFA varia da 0 a 24 e comprende punti relativi a 6 sistemi di organi: respiratorio (ipossiemia definita da basso rapporto PaO_2/FiO_2), coagulazione (piastrinopenia), fegato (iperbilirubinemia), cardiovascolare (ipotensione), sistema nervoso centrale (basso livello di coscienza definito dalla Glasgow Coma Scale) e renale (oliguria o creatinina elevata). La sepsi è definita come cambiamento acuto nel punteggio totale del SOFA score ≥ 2 punti conseguente all'infezione. Si assume un punteggio pari a 0 se il dato non è disponibile.

ABBREVIAZIONI:

ARI = infezione respiratoria acuta

BP = pressione arteriosa

bpm = battiti/minuto

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure

FiO_2 = frazione inspiratoria di ossigeno

PAM = pressione arteriosa media

NIV = ventilazione non invasiva

OI = indice di ossigenazione ($FiO_2 \times \text{MAP} \times 100 / PaO_2$ con MAP=pressione

media vie aeree

(Distress Lieve ≤ 15 • Moderato >15 e ≤ 25

• Severo >25 e ≤ 40 • Molto severo >40)

OSI = indice di ossigenazione mediante SpO_2 : $FiO_2 \times \text{MAP} \times 100 / SpO_2$

con MAP=pressione media vie aeree

(Distress Lieve ≤ 15 • Moderato >15 e ≤ 25 • Severo >25 e ≤ 40 •

Molto severo >40)

PaO_2 = pressione parziale di ossigeno

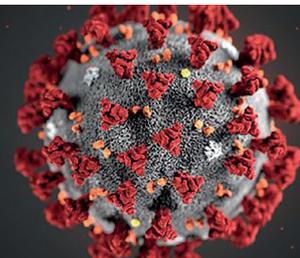
PEEP = pressione positiva di fine espirazione

SBP = pressione arteriosa sistolica

SD = deviazione standard

SIRS = sindrome da risposta infiammatoria sistemica

SpO_2 = saturazione periferica di ossigeno





Il paziente affetto da COVID-19 e ospedalizzato che deve essere gestito in locali in cui, se possibile, sia garantita la pressione negativa. Pertanto vanno identificati e allestiti degli spazi certificati all'interno delle strutture ospedaliere e il personale sanitario deve essere formato all'uso dei dispositivi di protezione individuale (DPI), anche in considerazione dell'evoluzione del quadro epidemiologico, delle evidenze scientifiche e delle indicazioni nazionali.

SOMMARIO

- | | |
|-----------|--|
| 1 | Percorso assistenziale SIAARTI per il paziente COVID-19 |
| 2 | Screening e Triage: precoce riconoscimento del paziente affetto da SARI associato a SARS-CoV-2 |
| 3 | Immediata implementazione delle misure appropriate per la prevenzione e il controllo delle infezioni (IPC) |
| 4 | Raccolta dei campioni biologici per la diagnosi di laboratorio |
| 5 | Management CRITICAL COVID-19: trattamento della insufficienza respiratoria acuta ipossiémica |
| 6 | Management CRITICAL COVID-19: trattamento dello shock settico |
| 7 | Management CRITICAL COVID-19: prevenzione delle complicanze |
| 8 | Management CRITICAL COVID-19: antibiotico terapia e corticosteroidi |
| 9 | Trattamenti specifici anti-SARS-CoV-2 e ricerca clinica |
| 10 | Appendice A-B |





In PS (Triage Separato) o Reparto Dedicato COVID-19



Il Paziente ha una **SARI** sospetta/confermata **SARS-CoV-2 correlata**

STRUTTURA

> Individuazione, nella Struttura Ospedaliera di Postazione Isolata (ove possibile) che consenta l'osservazione del paziente ventilato/critico, eventualmente in attesa del risultato definitivo del test



VESTIZIONE OPERATORE

REGOLE COMPORTAMENTALI

- > Togliere ogni monile o oggetto personale e praticare accurata igiene delle mani con acqua e sapone o soluzione alcolica
- > Controllare l'integrità dei DPI
- > Indossare i calzari/copriscarpe/stivali gommati
- > Indossare il primo paio di guanti
- > Indossare il camice impermeabile a maniche lunghe monouso sopra la divisa monouso (con eventuale cuffia)
- > Indossare idoneo filtro facciale (caso generante aerosol)
- > Indossare sistema di protezione oculare (occhiali/occhiali a mascherina/visiera)
- > Indossare il secondo paio di guanti

SI RACCOMANDA PRESENZA di un Osservatore ESTERNO per la vestizione/svestizione



VESTIZIONE PAZIENTE

- > Indossare mascherina chirurgica

III STADIO COVID-19:

Il paziente NON mantiene una $SpO_2 \geq 90\%$ in aria ambiente e/o presenta una $FR \geq 30$ atti/min e/o distress respiratorio grave

OSSIGENOTERAPIA CONVENZIONALE (COT)

SE EFFICACE,
NO COMPETENZA
RIANIMATORIA

SE INEFFICACE

($SpO_2 \leq 92\%$, $FR \geq 28$ atti/min, dispnea grave)

CONSULENZA RIANIMATORIA

VALUTARE UN SOLO TENTATIVO DI SUPPORTO
RESPIRATORIO NON INVASIVO

Il supporto respiratorio può essere realizzato con Ossigenoterapia ad alti flussi (HFNO), CPAP o NIV, in base all'esperienza e alla disponibilità locale*.

Regolazioni iniziali di CPAP e NIV (preferibilmente con il casco):

- CPAP: 10 cmH_2O , FiO_2 60%
- NIV in PSV: PS 8-12 cmH_2O , PEEP 10 cmH_2O , FiO_2 60%

Regolazioni HFNO (con mascherina chirurgica):

- HFNO: flusso ≥ 50 L/min; FiO_2 60%.
- Con ogni tecnica, la FiO_2 va poi regolata in funzione del target di $SpO_2 \geq 92\%$

Criteri di fallimento del supporto non invasivo (idealmente entro 2 ore):

- mancato miglioramento o peggioramento dell'ossigenazione;
- $PaCO_2 > 45$ mmHg in assenza di ipercapnia cronica;
- dispnea grave;
- deterioramento dello stato di coscienza;
- grave instabilità emodinamica

NON RITARDARE L'INTUBAZIONE, SE RICHIESTA

INDISPONIBILITÀ
CONTROINDICAZIONE

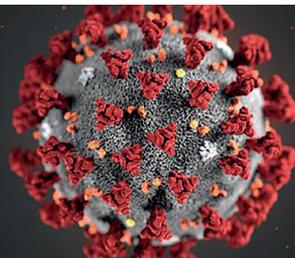
**PROVEDERE A
IOT**

* il supporto respiratorio non invasivo andrebbe realizzato in ambiente con adeguato monitoraggio clinico e strumentale e con la supervisione di personale medico esperto nella gestione non invasiva dell'insufficienza respiratoria acuta

ABBREVIAZIONI:

COT = ossigenoterapia convenzionale
NIV = ventilazione non invasiva in tutte le accezioni
HFNO = High Flow Nasal Oxygenation
CPAP = Continuous Positive Airway Pressure
FR = frequenza respiratoria

Vt = tidal volume
PBW = peso corporeo predetto
PSV = ventilazione in pressione di supporto
IOT = intubazione orotracheale
DPI = dispositivi protezione individuali





GESTIONE AVANZATA DELLE VIE AEREE



VESTIZIONE OPERATORE

REGOLE COMPORTAMENTALI

- > Individuazione nella Struttura Ospedaliera di Postazione Isolata che consenta l'osservazione del paziente ventilato/critico in attesa del risultato definitivo del Test
- > Togliere ogni monile o oggetto personale e praticare accurata igiene delle mani con acqua e sapone o soluzione alcolica
- > Controllare l'integrità dei DPI
- > Indossare i calzari/copriscarpe/stivali gommati
- > Indossare il primo paio di guanti
- > Indossare il camice impermeabile a maniche lunghe monouso sopra la divisa monouso (con eventuale cuffia)
- > Indossare idoneo filtro facciale (caso generante aerosol)
- > Indossare sistema di protezione oculare (occhiali/occhiali a mascherina/visiera)
- > Indossare il secondo paio di guanti

SI RACCOMANDA PRESENZA di un Osservatore ESTERNO per la vestizione/svestizione

PROVEDERE A INTUBAZIONE OROTRACHEALE (IOT)

il più precocemente possibile

(VEDI PROCEDURA BPC SIAARTI: "GESTIONE VIE AEREE")

LA PROCEDURA DEVE ESSERE ESEGUITA DALL'ANESTESISTA PIÙ ESPERTO PRESENTE

- > MONTARE FILTRO HEPA SU OGNI INTERFACCIA PER OSSIGENARE (maschera, circuito, tubo endotracheale, dispositivi sopraglottici, introduttore, circuito respiratorio)
- > CARRELLO VIE AEREE PRONTO (preferibili devices DISPOSABLE)
- > ASPIRATORE: SISTEMA CHIUSO
- > ANTIAPPANNANTE
- > FARMACI: PREPARATI E CONTROLLATI
- > CARRELLO EMERGENZA PRONTO

NON indicazione ad Intubazione endotracheale da sveglio:

- > PREOSSIGENAZIONE (in base alla condizione respiratoria/emodinamica di partenza)
 - > 3min' a tidal volume $FiO_2=100\%$
 - oppure 1min' a CVF 8 atti $FiO_2=100\%$
 - oppure CPAP/PSV 10 cmH_2O + PEEP 5 cmH_2O $FiO_2=100\%$
- > Intubazione endotracheale a sequenza rapida in tutti i pazienti (*limitare ventilazione in maschera facciale se non indispensabile, e Cricoid Pressure solo se inalazione evidente*)
- > OCCHIALINI NASALI 3 lt/min $FiO_2=100\%$ per la fase apnoica (NODESAT)
- > CURARIZZAZIONE A DOSE PIENA
RISPETTO onset time per laringoscopia
 - 1° LARINGOSCOPIA: preferire VIDEOLARINGOSCOPIO a schermo separato o disposable + INTRODUTTORE PRE-CARICATO
 - Riossigenare con basso volume corrente tra i tentativi-precoco ricorso (dopo 2° tentativo fallito) a dispositivi sopraglottici (preferire di seconda generazione e intubabile)
 - INTUBAZIONE CON DISPOSITIVI SOPRAGLOTTICI: endoscopio flessibile a schermo separato (preferibile MONOUSO)
- > CRICOTIROTOMIA PRECOCE se condizione di Cannot Intubate Cannot Oxygenate (CICO)

SE indicazione ad Intubazione endotracheale da sveglio (*solo se veramente indispensabile*):

- > TOPICALIZZAZIONE DELLA VIA AEREA: non aerosol/vaporizzazione
- > SEDAZIONE TITOLATA (POMPA INFUSIONE): monitoraggio profondità sedazione
- > ENDOSCOPIO FLESSIBILE A SCHERMO SEPARATO (preferibile MONOUSO)
- > RESCUE: intubazione endotracheale tramite dispositivi sopraglottici (come sopra)
- > CRICOTIROTOMIA PRECOCE se condizione di Cannot Intubate Cannot Oxygenate (CICO)

CONTROLLO DI POSIZIONE:

CURVA CAPNOGRAFICA di morfologia standard e ripetuta (se disponibile)

VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

> RICORRERE A VENTILAZIONE PROTETTIVA (SCHEMA IN CALCE)

> RIDURRE RISCHIO AEROSOLIZZAZIONE:

- EVITARE AEROSOLTERAPIA
- RIDURRE FISIOTERAPIA TORACICA
- EVITARE DECONNESSIONI DAL VENTILATORE (se necessario, clampaggio tubo o pausa espiratoria)
- ASPIRAZIONE A CIRCUITO CHIUSO
- CONTROLLO E MONITORAGGIO TENUTA CUFFIA ENDOTRACHEALE

> MONITORAGGIO

- MECCANICA RESPIRATORIA (Cr_s, driving pressure, plateau pressure)
- IMAGING: ecografia toracica (se disponibile)

> INDICAZIONI RISTRETTE ALLA BRONCOSCOPIA

> WEANING:

- PREDILIGERE TRIAL DI RESPIRO SPONTANEO IN PSV
- CONSIDERARE SUPPORTO RESPIRATORIO NON INVASIVO POST-ESTUBAZIONE
- EVENTUALE TRACHEOSTOMIA IN REGIME DI BIOCONTENIMENTO

IMPOSTAZIONI INIZIALI

Modificato da: Pasin L et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020 Sep;34(9):2341-2345

> Sedazione e/o curarizzazione

> Modalità: Volume controllato (consigliata) o Pressione controllata

> Vt: 4-6 mL/kg peso predetto (PBW)*

> FR: 18-26/minuto

> PEEP/FiO₂: vedi tabella

NB: Se pH <7.25 e PaCO₂ >55 mmHg, aumentare la FR non oltre 32/minuto

* accettabile aumentare fino a 8 mL/kg IBW se paziente ipercapnico purché driving pressure (≤14 cmH₂O) e pressione di plateau (≤28 cmH₂O) si mantengano entro i target protettivi.

PBW UOMINI: = 50 + 0,91 x (Altezza cm-152,4) o altezza in cm -100

PBW DONNE: = 45,5 + 0,91 x (Altezza cm-152,4) o altezza in cm -110

TABELLA PEEP/FiO₂

Lower PEEP/higher FiO ₂								
FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO ₂	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

TARGET

> SpO₂ 88-95%

> PaO₂ 55-80 mmHg

> P_{PLAT} ≤28 cmH₂O

≤32 cmH₂O se BMI >30

> Driving pressure ≤12-14 cmH₂O

≤15 cmH₂O se BMI >30

IN CASO DI INGRAVESCENTE QUADRO VENTILATORIO (P/F <150 mmHG), NONOSTANTE VENTILAZIONE PROTETTIVA:

> PEEP ALTA: è possibile utilizzare livelli di PEEP più elevati se, nell'ambito di un trial a diverse PEEP (es. 8-10-12-14-16), si identifica un livello di PEEP a cui corrisponde un miglioramento dell'ossigenazione, con PaCO₂ diminuita o uguale, senza superare in ogni caso il limiti di sicurezza della pressione di plateau e della driving pressure

> PRONAZIONE (raccomandata): almeno 12-16h/die, meglio se entro 72h da IOT

> BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI (raccomandati): meglio se entro 24h da IOT

> MANOVRE DI RECLUTAMENTO (rescue): sia nella variante staircase sia nella sustained inflation, evitando che l'aumento di pressione delle vie aeree sia mantenuto per un tempo troppo lungo (es. max 40-45 cmH₂O per max 30-40 sec.)

> VASODILATATORI POLMONARI (rescue): in caso di fallimento delle precedenti e presenza di segni di sovraccarico ventricolare destro

> ECLS (Extracorporeal Life Support): vedi Tabella 3

2

Screening e Triage: riconoscimento precoce dei pazienti con SARI associata a infezione da SARS-CoV-2

OBIETTIVO: Riconoscere e ISOLARE tutti i pazienti affetti che accedono al sistema sanitario (per esempio nei reparti di emergenza e in pronto soccorso) con una SARI riconducibile a infezione da SARS-CoV-2 nelle condizioni definite in tabella 2.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO: ricorrere a scale di valutazione del grado di severità della patologia acuta, al fine di programmare la tempestività di intervento. La WHO riporta a titolo esemplificativo lo score NEWS2 (Vedi Appendice B).

Note:

- 1 Tutte le persone con COVID-19 sospetto, probabile o confermato, devono essere immediatamente isolate per contenere la trasmissione del virus.
- 2 Considerazioni per coinfezioni e/o malattie croniche devono essere fatte all'interno del percorso assistenziale COVID-19.
- 3 Tutti i casi sospetti dovrebbero essere testati per determinare se si tratta di un caso confermato. Fino a prova negativa, tutti i casi sospetti dovrebbero rimanere nel percorso di cura COVID-19. Se il test non è disponibile, la persona diventa un caso probabile (sulla base di sospetti clinici) e dovrebbe essere assistita nel percorso COVID-19.
- 4 Fattori di rischio noti per rapido deterioramento, malattia grave e/o aumento della mortalità sono: età avanzata (>60 anni) e malattie non trasmissibili come malattie cardiovascolari, diabete mellito, malattie polmonari croniche, cancro e malattie cerebrovascolari. I pazienti con uno o più di questi fattori di rischio devono essere monitorati attentamente.
- 5 Si raccomanda che i percorsi assistenziali COVID-19 siano stabiliti a livello locale, regionale e nazionale e si applichino per casi COVID-19 sospetti o confermati.

Interrompere le precauzioni basate sulla trasmissione (incluso l'isolamento) e rilasciare dal percorso di cura COVID-19 come segue:

- per i pazienti sintomatici: 10 giorni dopo la comparsa dei sintomi, più almeno 3 giorni senza sintomi (senza febbre e sintomi respiratori);
- per pazienti asintomatici: 10 giorni dopo il test positivo.

8

3

Immediata implementazione delle misure appropriate per la prevenzione e il controllo delle infezioni (IPC)

- ▶ Lo screening nel Dipartimento di Emergenza individua i pazienti sospetti e li isola in un'area dedicata (stanza singola o stanza comune, distanziandoli reciprocamente di almeno 1 metro), li munisce del DPI dedicato (mascherina chirurgica) e li istruisce alle "precauzioni standard" di contagio per contatto e per droplet.
- ▶ Il personale sanitario, oltre a ottemperare alle "precauzioni standard", deve applicare le precauzioni relative al contagio tramite contatto, droplet e airborne in base al profilo di rischio di ogni paziente.

Sia la WHO sia l'ECDC (European Center for Disease Control and Prevention) sia l'ISS (Istituto Superiore della Sanità Italiano) riconoscono il SARS-CoV-2 come un patogeno capace di infettare tramite, non solo contatto (anche di superfici) e droplet, ma anche airborne-via aerea e, possibilmente, con ciclo oro-fecale (biosafety level 4-3).

Ne deriva che la scelta dei DPI da assegnare al personale sanitario varia in base alla capacità di schermatura degli stessi. In particolare, per i sistemi di protezione respiratoria occorre distinguere tra sistemi in grado di proteggere esclusivamente dai droplet esalati (cosiddette "mascherine chirurgiche") e

sistemi con capacità filtrante dai droplet inalabili (i cosiddetti “respiratori” FFP1- FFP2-FFP3). Tale capacità è quantificabile come FPN -fattore di protezione nominale- pari al rapporto tra la concentrazione esterna dell'agente nocivo e quella interna alle vie respiratorie: in particolare, le FFP1 possiedono il 78% di efficienza filtrante e un FPN di 4; le FFP2 possiedono il 92% di efficienza filtrante e un FPN 12; le FFP3 possiedono un'efficienza filtrante del 98% e un FPN di 50.

Così, l'ECDC suggerisce che "tutto il personale sanitario con un caso sospetto o confermato COVID-19 dovrebbe indossare DPI per le tre vie di trasmissione: respiratori FFP2 o FFP3 tested for fitting, protezione oculare (es. occhiali o scudo facciale), camice impermeabile a manica lunga/tuta con copriscarpe e guanti (sterili/non). [...]

Quadro a se stante per le AGP (procedure generanti aerosol) ossia IOT, suzione bronchiale, broncoscopia, tamponi vie respiratorie superiori, rianimazione cardiopolmonare: tali manovre dovrebbero essere eseguite in ambiente a pressione negativa, con un numero ristretto di personale, tutto dotato di un equipaggiamento costituito da: PAPR (*Powered Air Purifying Respirator- elettrorespiratori per uso con casco a pressione positiva*) o FFP3 ben adeso, protezione oculare (occhiali/occhiali a mascherina/visiera), camice impermeabile a manica lunga/tuta con copriscarpe, guanti sterili (doppi). In caso di carenza di respiratori FFP2/FFP3 e in condizioni NON AGP, i sanitari devono ricorrere: alle maschere facciali a maggiore grado di filtraggio, come le mascherine chirurgiche, guanti, camice, protezione oculare.

Il Ministero della Salute Italiano, nella C.M. 5443 del 22/02/2020, recepisce le linee guida dell'ECDC e stabilisce i requisiti minimi di protezione del personale sanitario operante in emergenza COVID-19, in accordo alle stesse.

L'ISS, nell'ambito della 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. 28 marzo 2020”), in accordo alla WHO nel documento di riferimento sopracitato, invece, suggerisce che per l'assistenza diretta al paziente COVID-19 sia sufficiente adoperare i DPI previsti per contagio da contatto e droplet ossia: mascherina chirurgica, camice monouso, guanti, occhiali di protezione, calzari. Solo nei casi di AGP, entrambe ammettono il ricorso a DPI di categoria superiore, con uso di respiratori FFP2 o FFP3/PAPR e camice monouso idrorepellente, oltre che guanti (sterili, doppi), protezione oculare (occhiali/occhiali a mascherina/visiera).

Allo stesso fine il documento recita che *“in caso di disponibilità limitata, è possibile programmare l'uso della stessa mascherina chirurgica o del filtrante per assistenza di pazienti SARS-CoV-2 positivi che siano raggruppati nella stessa stanza, purchè la mascherina non sia danneggiata, contaminata o umida. Alle stesse condizioni, i filtranti possono essere utilizzati per un tempo prolungato, fino a 4 ore al massimo.”*

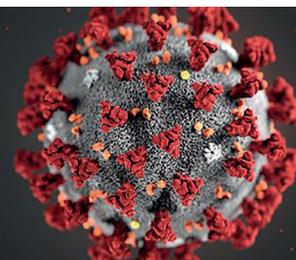
Rimane implicita la dotazione di base del personale con indumenti di protezione monouso, rivestimento arti inferiori (copriscarpe/calzari/stivali gommati) e del capo (cuffia/casco).

Tutte le tre società concordano, d'altra parte, di assegnare al paziente la mascherina chirurgica come filtro facciale, riconoscendole la sua capacità precipua di proteggere dai droplet esalati.

Le procedure di vestizione/svestizione in caso di DPI di secondo livello possono essere consultate dai video sottoriportati, firmati CDC:

<https://www.youtube.com/watch?v=bZA424c5sWQ>

<https://www.youtube.com/watch?v=Ca66dpjPWZc>



4

Raccolta del materiale biologico per la diagnosi e le indagini di laboratorio

- ▶ Qualsiasi caso sospetto deve essere testato per l'infezione da SARS-CoV-2 utilizzando un'indagine molecolare reverse transcription (rt)-Real Time PCR per la rilevazione del genoma (RNA) del virus SARS-CoV-2 nel campione biologico: tale test molecolare è, attualmente, il gold standard per la diagnosi di COVID-19.
- ▶ **CAMPIONI VIE RESPIRATORIE:** eseguire, in una prima fase, la raccolta di campioni dalle ALTE vie respiratorie (URT: tamponi naso- e oro-faringei).
In caso di sospetto permanente, nonostante un URT negativo, eseguire raccolta del campione delle BASSE vie respiratorie (LRT: tracheo- aspirato, BAL nei pazienti ventilati). Tutti tali campionamenti sono da ritenersi delle AGP, per cui richiedono il livello di protezione del sanitario previsto dalla normativa. In particolare, si pongono indicazioni ristrette all'esecuzione del BAL, per l'elevato rischio di aerosolizzazione connesso alla procedura.
- ▶ Altri campioni biologici possono risultare positivi alla presenza di RNA virale in caso di infezione acuta da SARS-CoV-2: campioni fecali o tamponi rettali, campioni ematici, saliva, fluidi oculari, urine, liquido seminale, liquido cerebrospinale. Si tratta però di condizioni incostanti nella popolazione, perciò il saggio respiratorio rimane il test di scelta.
- ▶ **TEST DI IMMUNODIAGNOSTICA POINT-OF-CARE:** i test antigenici rapidi point-of-care attualmente disponibili, a differenza dei test molecolari rilevano la presenza del virus non tramite il suo acido nucleico ma tramite le sue proteine (antigeni). Sono test di tipo qualitativo (si/no) e intercettano tramite anticorpi policlonali o monoclonali specifici peptidi della proteina S (spike) o N (nucleocapside) presenti sulla superficie virale di SARS-CoV-2. Il test può risultare negativo in presenza di concentrazione antigenica inferiore rispetto al limite di rilevamento del test. La presenza di un test negativo non esclude la possibilità di infezione da SARS-CoV-2 e la negatività del campione, a fronte di un forte sospetto di COVID-19 dovrebbe essere pertanto confermata mediante test molecolare.
- ▶ **TEST SIEROLOGICI:** rilevano l'esposizione al virus SARS-CoV-2 ma non sono in grado di confermare o meno un'infezione in atto. Per questo, in caso di positività, è assolutamente necessario eseguire un test molecolare su tampone per conferma.
- ▶ **CAMPIONI EMATICI:** nei casi dal III al VI stadio COVID-19 si raccomanda di eseguire emocolture verso agenti batterici, comunemente responsabili di polmonite e sepsi, prima di iniziare la terapia antibiotica. Non ritardare, comunque, a tal fine, l'inizio della terapia antimicrobica. Scopo è la diagnosi differenziale con altre forme di polmonite e la diagnosi di eventuali coinfezioni.

Dettagli su:

- <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
- Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità. Interim Technical note. Laboratory testing for SARS-CoV-2 and their use in public health. Updated on October 23, 2020

5

MANAGEMENT CRITICAL COVID-19: trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica

OBIETTIVO: diagnosticare tempestivamente la grave insufficienza respiratoria ipossica SARS-CoV-2 correlata, abbinata ai segni dell'aumento del lavoro respiratorio.

NOTE FISIOPATOLOGICHE: Il danno polmonare associato a infezione da SARS-CoV-2 presenta una variabilità clinica non del tutto compresa, che coinvolge l'interazione endotelio-epitelio alveolare-matrice extracellulare, con alterazione dei meccanismi di autoregolazione vasale e del rapporto ventilazione/perfusione delle unità alveolari, innescando una non ben nota sequenza temporale di eventi che possono esitare in un danno morfologico e funzionale (virale diretto/indiretto, iatrogeno e/o auto-indotto dal paziente).

Il Critical COVID-19 (forma progressiva o fenotipica distinta) si definisce per un quadro di ARDS conclamata (tipica o atipica), con alterazioni di natura e gravità variabili della meccanica respiratoria.

Alla luce di tale incostanza, è chiaro che non è possibile individuare un'unica strategia ventilatoria per tutti i pazienti. In ogni caso, la "ventilazione protettiva" rimane il cardine del trattamento ventilatorio. In corso di ARDS, inoltre, la disfunzione vascolare polmonare associata e la ventilazione a pressioni positive aumentano il rischio di disfunzione del ventricolo destro e di cuore polmonare acuto: bisogna quindi ricercare il miglior bilanciamento tra reclutamento e sovradistensione alveolare, mediante un setting ventilatorio individualizzato che punti a ridurre il lung stress (limitando pressione di plateau e driving pressure), a migliorare ossigenazione-ventilazione e a limitare le conseguenze emodinamiche.

► **COT:**

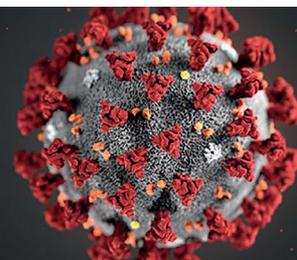
Adulti: con maschera di Hudson ("semplice") fino a 10 lt/min; con reservoir fino a 15 lt/min; con maschera di Venturi, flusso da adattare alla FiO_2 (es: 15 lt/min per FiO_2 60%). Mascherina chirurgica sul volto del paziente, correttamente posizionata. Target a paziente stabile: Adulti: $SpO_2 \geq 90\%$; nelle gravide: $SpO_2 \geq 92-95\%$.

Bambini: Target a paziente stabile: $SpO_2 \geq 90\%$. Le cannule nasali sono l'interfaccia meglio tollerata.

► **HIGH FLOW NASAL OXYGENATION (HFNO):**

con un flusso di almeno 50 lt/min e FiO_2 fino al 60%. Mascherina chirurgica sopra le cannule nasali, davanti alla bocca e al naso del paziente; mentre gli operatori devono indossare una maschera FFP3. Eseguire tentativo in HFNO se disponibile, preferibilmente in paziente isolato.

NOTA IMPORTANTE: a oggi non esiste alcuna chiara indicazione in merito all'uso dell'HFNO nell'insufficienza respiratoria ipossiémica acuta, in relazione ai suoi effetti in termini di mortalità e riduzione del tasso di intubazione: i risultati variano in base al termine di paragone utilizzato (COT o NIV) e alle diverse interfacce. D'altra parte, la migliore compliance alle cannule nasali, rende più tollerata la terapia respiratoria con maggiore possibilità di efficacia. La procedura espone comunque a un rischio di contaminazione aerea non perfettamente quantificabile.



► VENTILAZIONE NON INVASIVA (NIV/CPAP):

da effettuare in assenza di controindicazioni (arresto cardiorespiratorio, grave instabilità emodinamica, traumi facciali, ostruzione vie aeree superiori, stato di coscienza alterato con incapacità a proteggere le vie aeree).

Si consiglia iniziare con:

- CPAP: 10 cmH₂O, FiO₂ fino al 60%. **Attenzione:** nei reparti di degenza ordinaria, spesso è disponibile un solo attacco ad alta pressione di O₂, quindi è possibile eseguire solo CPAP con sistema Venturi. Il 90% dei caschi sul mercato permette di erogare flussi >60 lt/min, tuttavia, in questo setting la FiO₂ max erogabile con PEEP 10 cmH₂O è del 35-40%.
- NIV in pressione di supporto (PSV): PS ≤12 cmH₂O, PEEP 10 cmH₂O, FiO₂ fino al 60%.

► INTERFACCIA:

- **CASCO:** per ridurre al minimo il rischio di dispersione aerosolica nell'ambiente.

Precauzioni:

1. inserire un filtro HEPA prima della PEEP-valve;
2. pressurizzare sempre il casco prima di usarlo;
3. Se usato CON il ventilatore, abbinare un supporto inspiratorio ad uno espiratorio (PSV: PS + PEEP) ricorrendo a PS ≥ di 8-12 cmH₂O e PEEP >8 cmH₂O;
4. impostare sempre trigger a flusso alla massima sensibilità (non a pressione per peggiore performance) e il tempo di rampa più rapido possibile;
5. se usato in CPAP, NON ricorrere al ventilatore ed usare un generatore di flusso con flussi >30 lt/min.

- **MASCHERA OROFACCIALE/FULL FACE:** In caso di scelta di maschera facciale da abbinare a monocircolo, ricorrere preferibilmente alla versione dotata di valvola espiratoria integrata e non di exhalation port, oltre che di filtro HEPA installato.

- **AWAKE PRONATION:** possibilità di un trial di Pronazione da sveglia (auto-pronazione) con il supporto respiratorio non invasivo (qualunque).

- ## ► UMIDIFICAZIONE (solo con doppio circuito):
- accettabile sia umidificazione attiva (umidificatore riscaldato con filtro HEPA sulla branca espiratoria) sia utilizzo di filtro HME.

NOTA IMPORTANTE: a oggi non esiste alcuna chiara raccomandazione all'uso della NIV in ogni sua accezione in corso di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica GRAVE, specificatamente associata a polmonite virale. Il ritardo nell'IOT, generato da un prolungamento nell'uso della NIV, si associa a maggiore mortalità, soprattutto nelle forme GRAVI (P/F <150). Da qui l'indicazione al suo uso in caso di ARDS, solo in reparti ad alta intensità di cure e con pronta possibilità di praticare IOT. Inoltre, un inappropriato settaggio della NIV con elevati volumi correnti (>8ml/kg PBW) può essere associato ad un danno alveolo-capillare autoalimentantesi (P-SILI, patient self-inflicted lung injury). Si ricorda che, quando si usa il casco, il volume corrente eventualmente mostrato dal ventilatore è la somma del volume che va nel casco e di quello che il paziente riceve; in questo caso è quindi impossibile monitorizzare il reale volume corrente del paziente.

► VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

MODALITÀ: Volume Controllato (VC) o Pressione Controllata (PC): il VC è preferibile per il migliore controllo del V_t , e la possibilità di monitoraggio della pressione di plateau (<28-30 cmH_2O) e della driving pressure (<14-15 cmH_2O). Se si utilizza PC: la pressione sovra PEEP va impostata per ottenere un V_t tra 4 e 6 ml/kg PBW e comunque non dovrebbe superare 15 cmH_2O (18 cmH_2O se il BMI è $30 \geq \text{kg/m}^2$).

SETTAGGIO: Ventilazione protettiva (vedi sopra)

PRONAZIONE (raccomandata): almeno 16h/die, meglio se entro 72h dall'intubazione endotracheale, nei pazienti più gravi ($P/F < 150$).

La procedura di pronazione è illustrata nel video al link:

https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs.

Se efficace, ripetere finché $P/F \geq 150$ e $PEEP \leq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ e $FiO_2 \leq 60\%$ a distanza di 4 ore dopo la supinazione. La procedura di pronazione va interrotta in caso di peggioramento dell'ossigenazione (riduzione del 20% del P/F rispetto alla posizione supina) o in caso di complicanze gravi.

MANOVRE DI RECLUTAMENTO (rescue): sia nella variante staircase (a gradini) sia nella sustained inflation ("sospirone"), evitando che l'aumento di pressione delle vie aeree sia mantenuto per un tempo troppo lungo (es., max 40-45 cmH_2O per max 30-40 sec.)

VASODILATATORI POLMONARI (rescue): in caso di fallimento delle precedenti e presenza di segni di sovraccarico ventricolare destro.

ECLS (Extracorporeal Life Support): vedi Tabella 3

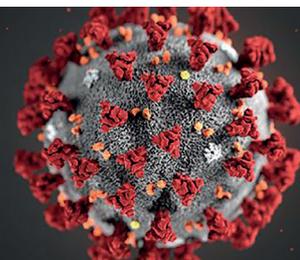
► GESTIONE PAZIENTI VENTILATI INVASIVAMENTE

RIDURRE RISCHIO AEROSOLIZZAZIONE:

- > controllo e monitoraggio tenuta cuffia endotracheale (25-30 cmH_2O);
- > evitare aerosolterapia: preferire inalatori a secco o nebulizzatori a ultrasuoni connessi a circuito chiuso al ventilatore meccanico, senza rimuovere il filtro antimicrobico sulla branca espiratoria del circuito;
- > attenzionare fisioterapia toracica;
- > evitare deconnessioni del ventilatore (se necessario, clampaggio del tubo);
- > aspirazioni endotracheali a circuito chiuso;
- > sostituzione circuito fino a 1 settimana di uso consecutivo.

UMIDIFICAZIONE: accettabile sia umidificazione attiva (umidificatore riscaldato con filtro HEPA dedicato su branca espiratoria; non usare filtri HME sulla branca espiratoria per il rischio di notevole incremento delle resistenze all'espiazione) sia l'utilizzo del filtro HME (ma bisogna considerare l'aumento dello spazio morto, soprattutto in caso di ipercapnia associata).

FISIOTERAPIA TORACICA: ricorso indispensabile (ad esempio le tecniche GAD - "postural drainage" - o le ACBT - "active cycles of breathing technique"), attenzionando comunque il rischio di aerosolizzazione in corso di strategie di clearance delle secrezioni.



BRONCOSCOPIA: indicazioni ristrette; prediligere endoscopi flessibili monouso; se non disponibili, procedere alla pratica di detersione e risciacquo del broncoscopio, compreso il canale di aspirazione, con alcool al 75%; avviare il broncoscopio e gli accessori compatibili alla sterilizzazione:

- > se paziente in respiro spontaneo, posizionare mascherina chirurgica e aspiratore in bocca del paziente;
- > se paziente in NIV, scegliere una maschera dedicata per broncoscopia;
- > se paziente ventilato invasivamente, sedazione profonda e curarizzazione e accesso tramite catheter mount.

MONITORAGGIO:

- > **MECCANICA VENTILATORIA:** Compliance (statica totale), misurazione della driving pressure [pressione di plateau - peep totale] in VCV e in PCV;
- > **IMAGING TORACICO:** le tecniche d'imaging toracico nell'ambito del percorso assistenziale del COVID-19 hanno valenza NON DIAGNOSTICA, bensì di monitoraggio evolutivo e di esclusione di eventuali complicanze connesse. Data la difficoltà tecnica e il rischio di contagiosità per l'esecuzione di RX TORACE e/o TC TORACE, difficoltà anche legate al trasporto del paziente, si consiglia (se disponibile) di ricorrere a ECOGRAFIA TORACICA (esame a 8/12 regioni, usando SEMPRE coprisonda monouso e protezione tastiera).

I pattern SUGGESTIVI di COVID-19 sono:

- > **RX TORACE:** opacità indistinta, spesso di morfologia arrotondata con distribuzione periferica e inferiore polmonare
- > **TC TORACE:** multiple bilaterali opacità a vetro smerigliato, spesso di morfologia circolare, con distribuzione periferica e inferiore polmonare
- > **ECOGRAFIA POLMONARE:** ispessimento e irregolarità della linea pleurica; "pattern B" (linee B multifocali, discrete o confluenti); pattern consolidativi, con o senza broncogramma aereo, in fase avanzata.

IMAGING ECOCARDIOGRAFICO (se possibile): valutazione rischio disfunzione ventricolare destra e riduzione della portata a sinistra

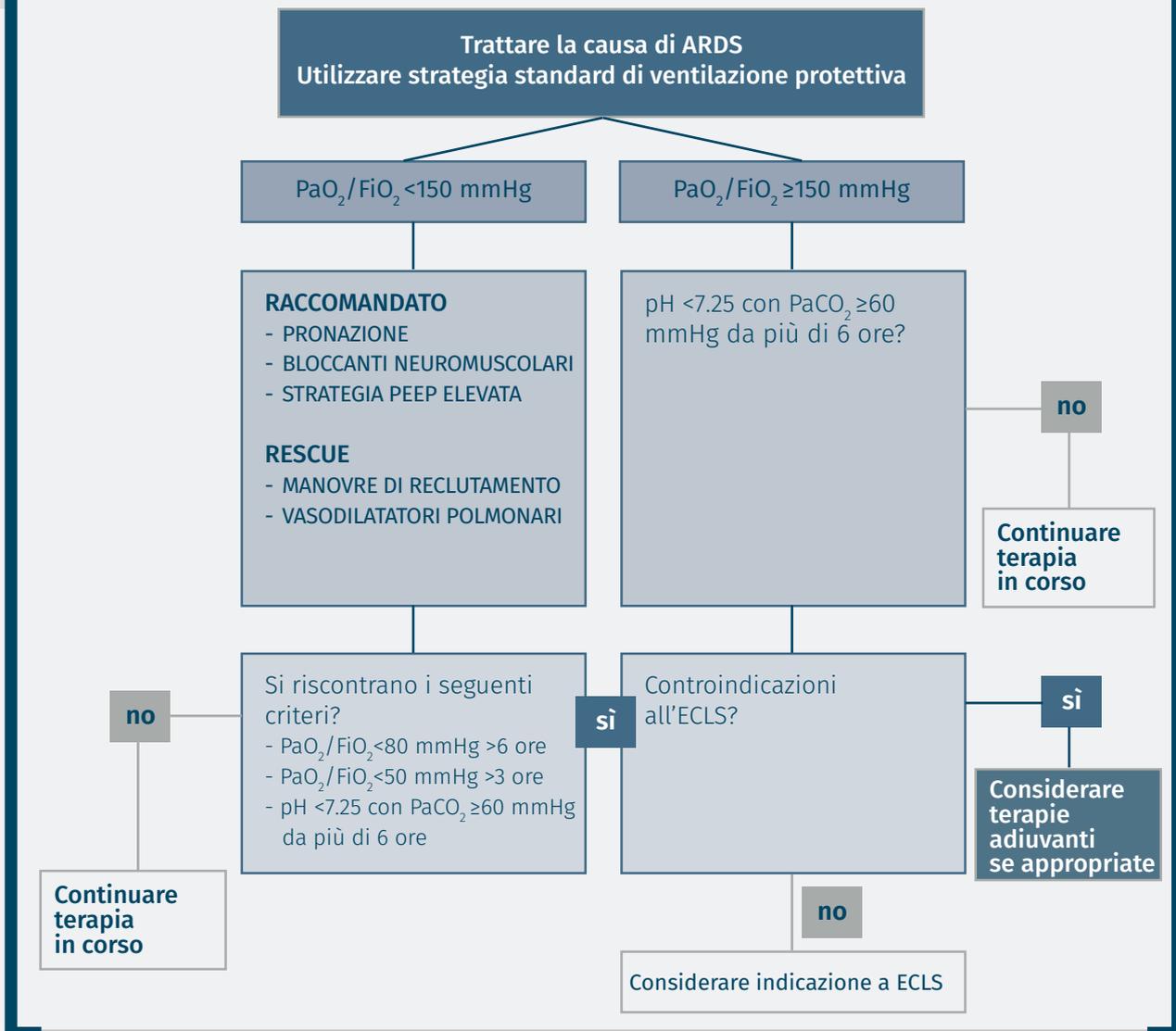
LABORATORISTICO: i profili coagulativi (conta piastrinica, D-dimero, tempo di protrombina) e infiammatori (proteina C reattiva, LDH, ferritina, IL-6) sono utili al monitoraggio evolutivo della malattia e al subentrare di eventuali complicanze (vedi capitolo 7).

WEANING:

- > titolazione quotidiana della sedazione farmacologica (valutazione con la scala RASS o scale analoghe);
- > prediligere trial di respiro spontaneo in PSV;
- > nessun parametro specifico di weaning readiness, eccetto quelli tradizionali;
- > valutare supporto non invasivo profilattico post-estubazione (NIV o HFNO);
- > tracheostomia da contemplare in regime di biocontenimento.

ECLS (EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT): è prevedibile che i centri ECLS vadano rapidamente incontro ad un sovraffollamento non potendo garantire la loro disponibilità, anche in considerazione della complessità e del rischio di trasmissione dell'infezione legati alle procedure di trasporto. Per tale motivo, è necessario cercare di ottimizzare al massimo la ventilazione e limitare, per quanto possibile, il ricorso a centri ECLS.

Tab. 3 ARDS in TERAPIA INTENSIVA ed eventuale Arruolamento ECLS



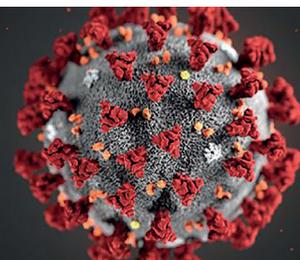
Di seguito le controindicazioni specifiche all'impiego di ECLS nei casi di Insufficienza Respiratoria Ipossiemica Acuta:

RELATIVE:

1. Ventilazione meccanica da più di 7 giorni
2. Peso corporeo >1 kg per centimetro di altezza o BMI >45
3. BPCO in trattamento con ossigenoterapia o ventilazione non invasiva domiciliare
4. Insufficienza cardiaca che richieda ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) veno-arteriosa
5. Storia di trombocitopenia indotta da eparina
6. Neoplasia con attesa di vita inferiore a 5 anni
7. Difficoltà di accesso vascolare per un incannulamento periferico
8. Piastrinopenia severa (conta piastrinica <30.000/mm³)
9. Immunodepressione grave
10. Grave collagenopatia coinvolgente il sistema vascolare

ASSOLUTE:

11. Stato agonico o SAPS II >90 (scala 0-163) al momento della valutazione
12. Coma post-anossico non farmaco-indotto
13. Grave lesione neurologica irreversibile
14. Decisione di limitazione o sospensione delle cure
15. Shock circolatorio protratto ed irreversibile



6

MANAGEMENT CRITICAL COVID-19: trattamento dello shock settico

► FASE DI RIANIMAZIONE VOLEMICA:

Si suggerisce un uso conservativo nella somministrazione dei liquidi al paziente affetto SARS-CoV-2 in assenza di segni di shock.

Razionale: i pazienti con insufficienza respiratoria acuta in corso di COVID-19 dovrebbero essere trattati con cautela nella somministrazione dei fluidi, dal momento che la rianimazione fluidica aggressiva potrebbe peggiorare l'ossigenazione, soprattutto nei contesti in cui la disponibilità della ventilazione meccanica sia limitata.

Durante la rianimazione fluidica, in caso di shock settico, somministrare boli di 250-500 ml di cristalloidi in 15-30 minuti e rivalutare se il paziente presenta segni di sovraccarico fluidico dopo ogni bolo. Se non si osserva risposta al carico fluidico o si manifestano segni di sovraccarico di volume (per es. distensione delle giugulari, rumori umidi all'auscultazione, segni di sovraccarico o edema polmonare all'imaging, distensione e non collassabilità della vena cava inferiore all'indagine ecografica), ridurre o sospendere la somministrazione di fluidi. Il target di risposta clinica dovrebbe essere una pressione media sistemica superiore (PAM) a 65 mmHg, la diuresi >0,5ml/kg/h, un miglioramento della marezza cutanea, il refilling capillare e la riduzione dei lattati <2 mmol/Lt.

> **In caso di persistenza di shock, nella fase di rianimazione fluidica si raccomanda la somministrazione contemporanea di vasopressori (noradrenalina come prima scelta) con l'obiettivo di mantenere una PAM >65 mmHg e ridurre i segni di ipoperfusione, inclusa la riduzione dei lattati <2 mmol/Lt.**

Anche in questo caso come nelle raccomandazioni della Surviving Sepsis Campaign, l'inizio della noradrenalina dovrebbe essere precoce (entro la prima ora) ed in contemporanea alla somministrazione dei fluidi. Non essendoci un'evidenza diretta in questa tipologia di pazienti, ci si basa sull'evidenza nella gestione dello shock settico derivante da altra infezione e pertanto si rimanda al paragrafo 5 del PDTA sepsi (SIAARTI), dedicato alla resuscitazione iniziale e monitoraggio emodinamico.

> **Nel caso lo shock sia refrattario all'incremento della noradrenalina, si suggerisce l'associazione con la vasopressina, come secondo agente vasopressore.**

Su questo punto non ci sono evidenze dirette, ma si rimanda all'indicazione nel trattamento dello shock in corso di sepsi nel paziente critico, in accordo con quanto riportato dalla Surviving Sepsis Campaign.

Si suggerisce un monitoraggio emodinamico avanzato per la valutazione della funzione cardiaca oltre che della valutazione di ScvO₂ e lattati e l'eventuale introduzione di un farmaco inotropo.

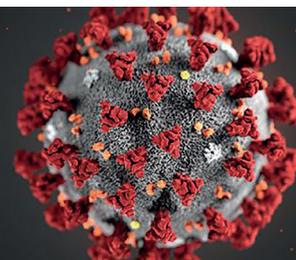
È stato descritto anche un danno miocardico che potrebbe essere correlato ad un meccanismo diretto tipo miocardite virale o stress miocardiopatico o più verosimilmente legato alla tempesta citochinica associata al COVID-19. Da uno studio cinese su 138 casi affetti da COVID-19, circa il 20% dei pazienti che avevano richiesto il ricovero in ICU, presentavano livelli elevati di troponina T, con alterazioni ECG e ecocardiografiche. Inoltre, i pazienti non sopravvissuti presentavano livelli significativamente più elevati di troponina T, ma anche di D-dimero, di ferritina, IL-6 e LDH, e questo potrebbe ricondurre ad un meccanismo di danno mediato dalla tempesta citochinica che caratterizza le forme più gravi di COVID-19. È comunque suggerito il monitoraggio dei biomarcatori di danno miocardico (troponina T), come di scompenso (NT-proBNP), oltre che una valutazione ecocardiografica, al fine di rafforzare l'indicazione all'associazione di un supporto inotropo, solitamente dobutamina in prima scelta (vedi PDTA per il paziente con Sepsis e Shock Settico - SIAARTI).

- > **In caso di shock refrattario all'incremento di vasopressori e in assenza di una disfunzione cardiaca si suggerisce la somministrazione di idrocortisone 200mg/die, come terapia "shock reversal".**

Non sono disponibili dati in merito, ma per tale indicazione si fa riferimento alla gestione dello shock refrattario alla somministrazione di vasopressori, nel paziente con diagnosi di shock settico.

- ▶ **FASE DI MANTENIMENTO:**

Strategia di restrizione fluidica nei pazienti senza segni di ipoperfusione. È stato osservato che oltre le 48 h il carico volemico non influisce sulla mortalità e non si associa ad un miglioramento del danno d'organo.



7 MANAGEMENT CRITICAL COVID-19: prevenzione delle complicanze

Tab. 4 PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE

OBIETTIVO DI MIGLIORAMENTO/ OUTCOME	INTERVENTI
Riduzione dei giorni di ventilazione meccanica	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzare i protocolli di weaning che prevedono la valutazione quotidiana della capacità di respiro spontaneo; • Minimizzare la sedazione continua o intermittente, fissare target specifici (sedazione minima a meno che non sia controindicata) o interruzione quotidiana
Riduzione dell'incidenza di polmonite associata al ventilatore	<ul style="list-style-type: none"> • Controllo e monitoraggio della tenuta della cuffia endotracheale (25-30 cmH₂O); • Mantenere il paziente in posizione semi-seduta (30-45°); • Usare un sistema di tracheo-aspirazione chiuso; • Usare un nuovo circuito da ventilazione per ogni paziente, una volta che il paziente è ventilato cambiare il circuito solo se è danneggiato; • Cambiare il filtro HME quando visibilmente sporco o ogni 5-7 giorni
Riduzione dell'incidenza di tromboembolismo venoso	<ul style="list-style-type: none"> • Usare la profilassi farmacologica: preferibilmente, se disponibile, eparina a basso peso molecolare, in alternativa, ad alto peso molecolare (dosaggio pro-kilo). In caso di controindicazioni alla profilassi farmacologica, utilizzare la compressione pneumatica intermittente
Riduzione infezioni catetere-correlate	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzare una checklist di valutazione step by step per il posizionamento in sterilità e rimuovere prontamente qualora il catetere non sia più necessario
Riduzione dell'incidenza delle ulcere da decubito	<ul style="list-style-type: none"> • Cambiare decubito al paziente ogni due ore
Riduzione dell'incidenza delle ulcere da stress e del sanguinamento gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Somministrare nutrizione enterale precoce (entro 24-48 h dall'ingresso); • Somministrare gli antagonisti dei recettori istamina-2 oppure gli inibitori di pompa protonica, nei pazienti con fattori di rischio per sanguinamento gastrointestinale: la ventilazione meccanica per oltre 48 ore, la coagulopatia, la terapia sostitutiva renale, le malattie epatiche, le co-morbidità multiple e un elevato SOFA-score
Riduzione dell'incidenza della miopatia correlata alla terapia intensiva	<ul style="list-style-type: none"> • Mobilizzare precocemente il paziente appena le condizioni del decorso della malattia lo consentano

8

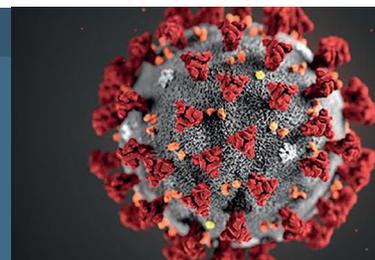
Management Critical COVID-19: antibiototerapia e corticosteroidi

- ▶ **Non** somministrare terapia antibiotica empirica in pazienti con confermata SARI da SARS-CoV-2 o sospetta in attesa di risultato ma con clinica compatibile con polmonite interstiziale SARS-CoV-2 correlata. È indicata terapia antibiotica empirica **solo** in presenza di imaging suggestiva di addensamento polmonare (Rx torace/Eco torace/TC torace), rialzo della procalcitonina, e, ovviamente, in base alla gravità della sindrome settica presente (shock settico). La terapia empirica dovrebbe, però, essere impostata sulla base dei fattori di rischio del paziente, dell'epidemiologia locale di reparto e delle proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche delle molecole utilizzate. Da preferire comunque molecole a minor impatto ecologico possibile (*AWaRe strategy*).
- ▶ In caso di pazienti già in antibiototerapia al momento dell'ammissione, in assenza di conferma microbiologica e/o di clinica suggestiva di sovrainfezione batterica sospendere la terapia in atto.
- ▶ Rapida eventuale de-escalation appena ottenuto il dato microbiologico; ruolo prioritario della "fast microbiology". Utile all'ingresso inviare antigeni urinari per Legionella e Pneumococco, PCR per patogeni atipici (*Legionella*, *Mycoplasma* e *Chlamydia*) e BAS/BAL. Durata di antibiototerapia la più breve possibile "shorter is better", generalmente 5-7 giorni.
- ▶ Somministrare corticosteroidi per via sistemica (**6 mg/die di desametasone o altro corticosteroide a dosaggio equivalente**) in corso di SARI da SARS-CoV-2 in presenza di polmonite che necessita di ventilazione meccanica o comunque supporto di ossigeno. Attualmente controindicato l'uso di corticosteroidi per via sistemica in pazienti che non necessitano di supplemento di ossigeno.

9

Trattamenti specifici anti-SARS-CoV-2 e ricerca clinica

- ▶ **Non** raccomandato, nei pazienti ospedalizzati con COVID-19, utilizzo di cloroquina e/o idrossicloroquina +/- azitromicina
- ▶ **Non** raccomandato, nei pazienti ospedalizzati con COVID-19, utilizzo di lopinavir/ritonavir o altri inibitori delle proteasi utilizzati in HIV
- ▶ **È indicata** terapia con Remdesivir in fase precoce, in pazienti non ventilati, per 5 giorni, sulla base delle evidenze attuali
- ▶ **Non** raccomandato, nel trattamento di pazienti con severe o critical COVID-19, l'utilizzo di Interferone alfa e beta, se non nel contesto di trial clinici
- ▶ **Non** raccomandato, almeno al momento, per dati ancora del tutto insufficienti, utilizzo di plasma terapie (*convalescent plasma*) e/o immunoglobuline SARS-CoV-2 specifiche
- ▶ **Non** raccomandato, almeno al momento, per dati ancora insufficienti utilizzo in pratica clinica, di inibitori anti IL-1 (anakinra) *
- ▶ **Non** raccomandato utilizzo di anticorpi monoclonali anti-recettore per IL-6 (sarilumab, tocilizumab), o anti IL-6 (siltuximab) *
- ▶ **Non** raccomandato utilizzo di inibitori di Bruton's tirosin-kinasi (BTK) (acalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) - **Non** raccomandato utilizzo di inibitori di Janus kinasi (baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib) *
- ▶ **È indicato**, nei pazienti ospedalizzati, utilizzo di eparina a basso peso molecolare (enoxaparina sodica) al dosaggio standard utilizzato per prevenire il tromboembolismo venoso. Diversi regimi terapeutici, a dosi superiori, al momento non trovano sufficienti evidenze a supporto





- ▶ **Non** ci sono, sulla base delle evidenze attuali, dati sufficienti a supportare o meno l'utilizzo di Vit C nel trattamento dei pazienti non critici con COVID-19
 - ▶ **Non** ci sono, sulla base delle evidenze attuali, dati sufficienti a supportare o meno l'utilizzo di Vit D nel trattamento o prevenzione dei pazienti con COVID-19
 - ▶ **Non** ci sono, sulla base delle evidenze attuali, dati sufficienti a supportare o meno l'utilizzo di supplemento di Zn nel trattamento o prevenzione dei pazienti con COVID-19
 - ▶ **Non** raccomandato, sulla base delle evidenze attuali, utilizzo di ACE inibitori o di bloccanti del recettore dell'angiotensina II
- * il potenziale ruolo dello *storm* citochinico nella genesi dell'insufficienza d'organo indotta da COVID-19 è stato recentemente molto ridimensionato e di conseguenza il potenziale ruolo dei trattamenti anti-citochinici immunomodulanti

È auspicabile che trattamenti non validati avvenga solo all'interno di trial clinici approvati dal comitato etico e sotto stretto monitoraggio.

- ▶ Non c'è evidenza scientifica da RCTs per raccomandare nessun trattamento specifico anti-SARS-CoV-2 per i pazienti con infezione sospetta o accertata. Il trattamento del paziente con SARS-CoV-2 si basa su terapia di supporto dei parametri vitali e terapia ventilatoria.

Sono consentiti trattamenti non validati solo all'interno di trial clinici approvati dal comitato etico e sotto stretto monitoraggio.

Protocolli clinici sono disponibili in:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>

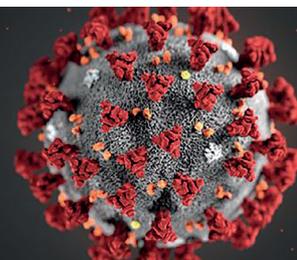
<https://covid-nma.com/>



Raccomandazioni in caso di necessità di intubazione endotracheale

<http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid-19%20-%20Controllo%20vie%20aeree%20rev.1.2.pdf>

- 1** Ricordati che la TUA protezione personale è essenziale. Utilizza i DPI adeguati per prevenire il contatto, quando interagisci con i pazienti
- 2** Pianifica in anticipo e metti in atto tutte le procedure di protezione. Prima di procedere all'intubazione endotracheale, rivedi e prova le procedure di vestizione e svestizione con i DPI, per evitare la auto-contaminazione quando sarà necessario procedere all'intervento sul paziente
- 3** Indossa i DPI previsti
- 4** Individuare gli anestesisti più esperti per la procedura d'intubazione endotracheale
- 5** Preparare e controllare materiale per il monitoraggio dei parametri vitali, per l'incannulamento venoso, per l'intubazione endotracheale, per l'aspirazione e per il ventilatore meccanico
- 6** Evitare l'intubazione endotracheale da sveglio
- 7** Ridurre al minimo la ventilazione manuale e considerare l'intubazione endotracheale a sequenza rapida
- 8** Utilizzare il filtro HEPA tra la maschera facciale e il circuito durante la ventilazione manuale prima dell'intubazione
- 9** Tutto il materiale monouso deve essere smaltito in accordo con le indicazioni specifiche per il biocontenimento
- 10** Al termine delle procedure per l'intubazione endotracheale e dopo aver stabilizzato il paziente, procedere alla rimozione dei DPI evitando di toccare capelli, cute o faccia prima del lavaggio delle mani



News2 (National Early Warning Score)

Un punteggio di allarme rapido (EWS) è una guida standardizzata per determinare rapidamente il grado di severità clinica di un paziente e la tempestività e l'appropriatezza di intervento. Il NEWS2 è l'ultima versione del National Early Warning Score (NEWS), che sostiene un sistema per standardizzare la valutazione e la risposta alle malattie acute.

Si fonda su sei misurazioni di parametri fisiologici: frequenza respiratoria, saturazione d'ossigeno, temperatura corporea; pressione sistolica; frequenza cardiaca; stato di coscienza. Ciascun parametro è graduato in livelli, a ciascuno dei quali è attribuito un valore numerico. La somma dei valori numerici fornisce la misura dello scostamento dalla fisiologia normale. Lo score è maggiorato nei casi in cui sia necessaria l'ossigenoterapia (maggiorazione di 2 punti).

Il NEWS non deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti ≤ 16 e nelle donne gravide: in questi soggetti la risposta fisiologica agli stati acuti può essere, infatti, diversa da quella della restante popolazione di pazienti. Anche l'alterata fisiologia dei pazienti affetti da BPCO può influenzare il NEWS che deve essere corretto dall'interpretazione clinica.

Il punteggio NEWS fornisce 3 livelli di allerta clinica:

- **BASSO: punteggio 0:** controllo ogni 12h; punteggio da 1 a 4: controllo tra 4-6h;
- **MEDIO: punteggio da 5 a 6;** punteggio pari a 3 per un singolo parametro: controllo ogni h
- **ALTO: punteggio ≥ 7 :** monitoraggio continuo e consulenza rianimatoria.

22

PARAMETRI FISIOLGICI	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza del respiro	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Saturazione d'ossigeno	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Ossigeno supplementare		SI		NO			
Temperatura corporea	≤ 35.0		35.1-36.0	36.1-38	38.1-39.0	≥ 39.1	
Pressione sistolica	≤ 90	91-100	101-110	111-219			
Frequenza cardiaca	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Stato di coscienza				Vigile			Richiamo verbale, dolore provocato, coma

PUNTEGGIO NEWS	RISCHIO CLINICO
0	Basso
1 -4 di somma	
ALLARME ROSSO* (quando un solo parametro raggiunge 3)	Medio
1 -4 di somma	
≥ 7	Alto



- Circolare Ministeriale n° 5443 del 22/02/2020. - 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 28 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n.2/ 2020 Rev.)
- Wahidi MM et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2020 Oct;27(4):e52-e54
- Brochard L et al. Mechanical Ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017, 195 (4): 438- 442
- World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 2020, May 27
- BMJ Best Practice. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Straight to the point of care. Last Update Oct 30, 2020 <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/pdf/3000168/Coronavirus%20disease%202019%20%28COVID-19%29.pdf>
- Pasin L et al. Regional COVID-19 Network for Coordination of SARS-CoV-2 outbreak in Veneto, Italy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Sep;34(9):2341-2345
- World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. September 2, 2020
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications>
- European Center for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings - fifth update, 6 October 2020
- Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità. Interim Technical note. Laboratory testing for SARS-CoV-2 and their use in public health. Updated on October 23, 2020
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33
- Zhonghua Jie et al. Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia. 2020 Feb 20;17(0):E020
- American Thoracic Society. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1):283-91
- Rochweg B et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1602426
- Arabi Y M et al. Critical care management of adults with community- acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020. 46(2):315-3
- Chopra V et al. How Should U.S. Hospitals Prepare for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Ann Intern Med.* 2020;172(9):621-622
- Wax RS et al. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth.* 2020 May;67(5):568-576
- Chapalain X et al. Association between fluid overload and SOFA score kinetics in septic shock patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care.* 2019 Aug 9;7:42
- Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il paziente con Sepsis e Shock Settico - SIAARTI (Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva) http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/pdta%20per%20il%20paziente%20con%20Sepsis%20e%20Shock%20Settico%20e%20bpc%20ipertermia%20maligna/PERCORSO%20DIAGNOSTICO%20TERAPEUTICO%20SEPSI_02.11_2020_def.pdf
- Controllo delle vie aeree - SIAARTI (Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva) <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid-19%20-%20Controllo%20vie%20aeree%20rev.1.2.pdf>
- Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia.* 2020 Jun;75(6):724-732
- Guerin C et al. Prone positioning in severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM.* 2013, 368 (23): 2159- 2168
- Papazian L et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *NEJM.* 2010, 363 (12): 1107- 1116
- Rademacher P et al. Fifty Years of Research in ARDS. Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 15;196(8):964-984
- Vieillard- Baron A, et Al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Int Care Med* 2016; 42: 739- 749
- Wiedemann HP, et Al. Comparison of two fluid- management strategies in acute lung injury. *NEJM* 2006; 354: 2564- 2575.
- Combes A et Al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 2018; 378 (21): 1965- 1975
- RECOVERY Collaborative Group et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;NEJMoa2022926. doi: 10.1056/NEJMoa2022926
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Cao B et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1787-1799
- Goldman JD et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 27;NEJMoa2015301. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
- Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377
- Stone JH et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 21. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
- Leisman DE et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct 16:S2213-2600(20)30404-5
- Grieco DL et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care.* 2020 Aug 28;24(1):529
- Grasselli G et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Aug 27:S2213-2600(20)30370-2
- Coppo A et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):765-774
- McGrath BA et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul;8(7):717-725

