



**SIMIT**

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

**SEZIONE REGIONE CAMPANIA**

## **MANAGEMENT DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO IN REPARTO MEDICO**

**Versione 2, 30/10/2020**

### **CONSIGLIO REGIONALE SIMIT CAMPANIA**

|                                |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| <b>Nicola Coppola</b>          | <b>Presidente</b>  |
| <b>Mariantonietta Pisaturo</b> | <b>Segretario</b>  |
| <b>Vincenzo Esposito</b>       | <b>Consigliere</b> |
| <b>Vincenzo Sangiovanni</b>    | <b>Consigliere</b> |
| <b>Alfonso Masullo</b>         | <b>Consigliere</b> |
| <b>Alberto Enrico Maraolo</b>  | <b>Consigliere</b> |
| <b>Emanuela Zappulo</b>        | <b>Consigliere</b> |

**COMITATO DI REDAZIONE**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Nicola Coppola</b>          | <b>Malattie Infettive, Università della Campania, Napoli</b>                                      |
| <b>Mariantonietta Pisaturo</b> | <b>Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli</b>                                     |
| <b>Vincenzo Esposito</b>       | <b>Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli</b>                                     |
| <b>Vincenzo Sangiovanni</b>    | <b>Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli</b>                                     |
| <b>Alfonso Masullo</b>         | <b>Malattie infettive, A.O. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona<br/>Salerno</b>                 |
| <b>Alberto Enrico Maraolo</b>  | <b>Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli</b>                                     |
| <b>Emanuela Zappulo</b>        | <b>Malattie Infettive, Università Federico II, Napoli</b>   |
| <b>Rodolfo Punzi</b>           | <b>Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli</b>                                     |
| <b>Roberto Parrella</b>        | <b>Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli</b>                                     |
| <b>Carolina Rescigno</b>       | <b>Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli</b>                                     |
| <b>Elio Manzillo</b>           | <b>Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli</b>                                     |
| <b>Ivan Gentile</b>            | <b>Malattie Infettive, Università Federico II, Napoli</b>   |
| <b>Caterina Sagnelli</b>       | <b>Malattie Infettive, Università della Campania, Napoli</b>                                      |
| <b>Paolo Maggi</b>             | <b>Malattie Infettive, Università della Campania, Napoli<br/>Malattie infettive, AORN Caserta</b> |
| <b>Angelo Salomone Megna</b>   | <b>Malattie Infettive, A.O. San Pio, PO Rummo, Benevento</b>                                      |
| <b>Giuseppina Dell'Aquila</b>  | <b>Malattie Infettive, AO Moscati, Avellino</b>   |
| <b>Grazia Russo</b>            | <b>Malattie Infettive, Ospedale Maria S.S. Addolorata di Eboli,<br/>ASL Salerno</b>               |

## **MANAGEMENT CLINICO DEL PAZIENTE INFEZIONE DA SARS-CoV-2**

La gestione dei casi verrà effettuata mediante attenta valutazione clinica considerando la gravità della patologia, la presenza di comorbidità, l'età ed altri fattori prognostici negativi.

Sarà, inoltre, valutato il livello di stabilità della malattia mediante Modified Early Warning Score (MEWS) per identificare pazienti con stesso score di instabilità e tracciare il livello di intensità di monitoraggio necessario (vedi allegato 1).

### **Gestione clinica a seconda della presentazione clinica (Allegato 2)**

**1. forme STABILI paucisintomatiche:** effettuare esami all'ingresso come da allegato 2, rivalutazione emodinamica (PA- FC- FR -SpO<sub>2</sub>- TC) da effettuarsi due volte al giorno; rivalutazione laboratoristica da effettuarsi con cadenza di ogni 3 gg (includendo PCR, LDH, CPK, mioglobina, D-dimero). Nei pazienti con fattori di rischio di progressione clinica e di outcome peggiore (età superiore ai 70 anni, malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie croniche, pazienti oncologici) considerare la possibilità di un monitoraggio più intenso, come suggerito nei punti successivi. È comunque indicata l'esecuzione di Rx Torace. ECG ed EGA.

**2. forme STABILI (MEWS <3) con sintomatologia respiratoria o sistemica lieve ovvero pz che presentano astenia, febbre > 38°C e/o tosse intensa persistente, segni obiettivi e/o radiologici di interessamento polmonare, in assenza di segni clinico-laboratoristici di allerta e/o interessamento della funzionalità respiratoria (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>300):** eseguire, in aggiunta agli esami di ingresso, ricerca Ag urinario per Pneumococco e Legionella, emocolture se febbrile; rivalutazione emodinamica (PA-FC-FR-SpO<sub>2</sub>-TC) 3 volte/die; EGA seriati con valutazione specialistica pneumologica/intensivistica; rivalutazione laboratoristica da effettuarsi con cadenza di ogni 2 gg (includendo PCR, LDH, CPK, mioglobina, troponina T, D-dimero, PCT); ECG; Tc torace (o in alternativa RX torace) ed ecografia torace e valutazione se indicazione HRTC sulla base della Rx torace e/o ecografia torace.

**3. forme INSTABILI con sintomatologia respiratoria e sistemica moderata non in condizioni critiche (MEWS 3-4) ovvero pz con peggioramento degli scambi gassosi (ARDS di entità lieve moderata, allegato 3), tachipnea (FR>30), peggioramento della SpO<sub>2</sub> (<93%) o dei parametri emogasanalitici in aria ambiente (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>200) in assenza di manifestazioni critiche o segni di allarme (grave insufficienza respiratoria, distress respiratorio, alterazione stato di coscienza, ipotensione, shock cardiocircolatorio):** pratica esami di ingresso come per la categoria precedente; rivalutazione emodinamica (PA-FC-FR-SpO<sub>2</sub>-TC-GCS) 3 volte/die; EGA seriati con valutazione specialistica pneumologica/intensivistica; rivalutazione laboratoristica da effettuarsi con cadenza di ogni 1-2 gg (includendo PCR, LDH, CPK, mioglobina, troponina T, D-dimero, PCT); eco polmonare; HRTC e/o TC torace con mdc in casi di sospetta tromboembolia polmonare; ECG e valutazione cardiologica; allertare il rianimatore per una pre-valutazione.

**4. forme INSTABILI con sintomatologia respiratoria severa in condizioni critiche (MEWS >4) ovvero pz che presentano una delle seguenti condizioni cliniche: sindrome da distress respiratorio acuto moderato-severo (ARDS, allegato 3); ipotensione-shock cardiocircolatorio; disfunzione multiorgano (MOF); alterazione dello stato di coscienza. Rivalutazione emodinamica (3 volte /die) [PA-FC-FR- SpO<sub>2</sub>- TC-GCS]; EGA seriati:** gestione clinica in terapia intensiva.

Ove indicato, nella gestione clinica delle varie forme, oltre agli esami già suggeriti andranno eseguiti: test HIV, ricerca P. jirovecii su secrezioni respiratorie, ricerca MRSA su tampone nasale; esame colturale e microscopico dell'espettorato.

In ogni caso, per ottimizzare la gestione dei casi confermati di COVID 19 con insufficienza respiratoria ed al fine di uniformare gli interventi terapeutici necessari, è auspicabile la formazione di team multidisciplinari dedicati con infettivologo, pneumologo, intensivista, rianimatore. Si raccomanda di contattare con urgenza il rianimatore quando i dati emogasanalitici mostrino un rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (tensione arteriosa di O<sub>2</sub>/Frazione inspirata di O<sub>2</sub>) < 200.

Invece, per valori compresi tra 200 e 300 si raccomanda di contattare il dirigente medico del team intensivistico di turno per rivalutazione clinico/terapeutica.

Inoltre, per favorire il coordinamento e la gestione clinica è comunque necessario che i dati emogasanalitici vengano forniti quotidianamente al team intensivistico per le opportune valutazioni.

## **MANAGEMENT TERAPEUTICO**

### **Corticosteroidi**

Sulla base dei dati preliminari del Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) trial l'uso del cortisone è raccomandato in tutti i pazienti in O<sub>2</sub> terapia e nei pazienti meccanicamente ventilati. Consigliato l'uso del desametasone ma in alternativa anche metilprednisolone o prednisone

### **Trattamento farmacologico**

Non esiste nessuna molecola registrata per il trattamento delle infezioni da COVID-19. Sono attualmente attivi una serie di trial clinici da cui derivano la informazioni attualmente disponibili sulla terapia e in cui è possibile includere i pazienti.

Le principali opzioni terapeutiche ad oggi includono:

#### **1. Remdesivir (GS-5734)**

Analogo nucleotidico che viene incorporato nella catena di RNA virale nascente, risultando nella sua terminazione prematura. Grazie all'azione sulla polimerasi virale, remdesivir ha dimostrato attività virale nei confronti di SARS-CoV e MERS-CoV in modelli in vitro e modelli animali. Ad oggi il remdesivir è stato studiato in diversi trial clinici e altri sono in corso e viene fortemente consigliato nei pazienti in O<sub>2</sub> terapia ma non ad alti flussi, non in ventilazione non invasiva e non in ventilazione meccanica. Non ci sono dati sufficienti per consigliare o sconsigliarne l'uso in pazienti non in O<sub>2</sub> terapia con quadro di malattia lieve o moderato.

Le attuali indicazioni sono:

- malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare
- Diagnosi di polmonite documentata radiologicamente
- Esordio dei sintomi da meno di 10 giorni
- Necessità di O<sub>2</sub> terapia supplementare
- NON necessità di ventilazione meccanica non invasiva o O<sub>2</sub> terapia ad alto flusso
- NON necessità di ventilazione meccanica invasiva o ECMO
- eGFR > 30 mL/min
- (ALT) normale o <5 volte il limite superiore della norma al basale e senza incremento di bilirubina coniugata, fosfatasi alcalina o INR

La richiesta andrà inoltrata all'AIFA tramite portale.

**Dosaggio:** 200 mg ev come dose carico (giorno 1), successivamente 100 mg/die ev (giorni 2-5).

## 2. COVID-19 convalescent plasma

Non ci sono dati sufficienti per consigliare o sconsigliarne l'uso nei pazienti COVID-19 positivi. Informazioni dettagliate sulla possibilità di utilizzo sono disponibili su National COVID-19 Convalescent Plasma Project website. La somministrazione va fatta nell'ambito del Trial TSUNAMI (ClinicalTrial.gov).

## 3. Utilizzo di tocilizumab nei pazienti con infezione severa COVID-19

I pazienti con infezione severa da COVID-19 presentano una perturbazione dell'assetto citochinico (elevate concentrazioni di IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 e TNF $\alpha$ ). Benché le conoscenze ad oggi acquisite sulla fisiopatogenesi della malattia COVID-19 siano ancora limitate, diversi studi condotti in Cina correlano l'infiammazione e il danno polmonare indotto dal rilascio di citochine alla evoluzione del quadro di polmonite rapidamente progressiva nei pazienti critici. Elevati livelli di IL-2 e IL-6, infatti, sono stati identificati nei soggetti affetti da COVID-19; in particolare i livelli di IL-6 erano significativamente più elevati nei soggetti con malattia severa rispetto ai soggetti con sintomi lievi.

Tocilizumab è un anticorpo ricombinante umanizzato contro il recettore della IL-6 e potrebbe bloccare la SIRS provocata dal virus nei pazienti con elevati livelli di IL-6. Il farmaco è stato approvato in ambito reumatologico (artrite reumatoide (AR) grave attiva e progressiva, AR attiva da moderata a grave, artrite idiopatica giovanile sistemica, poliartrite idiopatica giovanile) e per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine indotta dai linfociti CAR-T (CRS).

Dosaggio: 8 mg/kg ev da infondere in almeno 60 min (fino a dose massima di 800 mg). In caso di scarso beneficio clinico, a discrezione dell'Investigator, è possibile somministrare una seconda dose a distanza di 12 ore dalla prima.

I dati non sono conclusivi e quindi il farmaco fa somministrato solo in corso di sperimentazioni cliniche

## 4. Terapia anticoagulante nei pazienti COVID 19

In corso di infezione da SARS-CoV-2 è dimostrato un quadro di ipercoagulabilità. Pertanto l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare (LMWH) è consigliato

In assenza di controindicazioni all'uso di LMWH:

-Paziente COVID 19 ricoverato con impegno polmonare **SENZA** criteri di gravità: **LMWH 4.000 UI/die.**

-Paziente COVID 19 ricoverato con impegno polmonare **CON** criteri di gravità (ISTH-DIC Score  $\geq$  5): **LMWH 100 UI/Kg/BID**

**POSSIBILI PROTOCOLLI TERAPEUTICI (ALLEGATO 4)**

1) **Paziente positivo per SARS-CoV-2 asintomatico o con sintomi lievi (febbre >37.5°C, tosse, sindrome da raffreddamento **SENZA** dispnea), e Rx torace negativo**

Osservazione clinica, terapia di supporto

2) **Paziente positivo per SARS-CoV-2 con sintomi e/o segni di coinvolgimento polmonare (RX torace positivo) e in ossigenoterapia**

- LMWH 4.000-6.000 UI/die a seconda del peso

3) **Paziente positivo per SARS-CoV-2 e necessità di O2 terapia, ma non ad alti flussi, no ventilazione non invasiva e non in ventilazione meccanica**

- Remdesivir 200 mg ev in 30–120 minuti 1 dose, seguiti da 100 mg ev dal secondo giorno in poi per 5 gg
- Desametasone 6 mg/die per 10 gg
- LMWH 4.000-6.000UI/die a seconda del peso; laddove clinicamente indicato (ISTH-DIC score $\geq$ 5, allegato 5) sono possibili dosaggi maggiori fino a 100UI/kg/die

4) **Paziente positivo per SARS-CoV-2 con quadro di polmonite grave e necessità di O2 terapia ad alti flussi, ventilazione non invasiva o in ventilazione meccanica, o ARDS**

- Desametasone 6 mg/die per 10 gg
- LMWH: fino a 100UI/kg x2/die

**Terapia antinfettiva di supporto**

La terapia antibiotica (empirica/mirata) e/o antivirale (oseltamivir) dovrebbe essere prescritta solo in presenza di una evidenza (o in caso di forte sospetto) di sovra infezione batterica o virale (influenza).

**Accesso ai farmaci**

L'uso di lopinavir/ritonavir, cloroquina o idrossicloroquina, tocilizumab con o senza azitromicina è consentito solo nell'ambito dei trial clinici attualmente attivi per i quali si può consultare il sito [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

**CRITERI DI DIMISSIONE**

In condizioni cliniche stabili, al primo tampone negativo il paziente è dimissibile. In presenza di necessità clinica, al primo campione respiratorio negativo ripetere l'esame a 24 ore. Se anche il secondo campione così raccolto risulta negativo il paziente è dimissibile. In entrambi i casi vi è indicazione a completare la terapia raccomandando un periodo prudenziale di osservazione a domicilio a completare 10 giorni totali di quarantena.

Tuttavia, l'elevato numero di ricoveri per la patologia emergente da COVID-19 che la regione Campania sta sperimentando rende necessaria l'individuazione di un percorso agevolato che permetta, ai fini di un rapido turnover ospedaliero, la pronta dimissione del paziente con infezione da SARS-CoV-2 che a fronte di una guarigione clinica presenti una persistenza della positività virale al tampone naso-faringeo.

Come da definizione del Ministero della Salute (documento del 28 febbraio 2020) si definisce clinicamente guarito da Covid-19 un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche (febbre, rinite, tosse, mal di gola, eventualmente dispnea e, nei casi più gravi, polmonite con insufficienza

respiratoria) associate all'infezione virologicamente documentata da SARS-CoV-2, diventa asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata. Il soggetto clinicamente guarito può risultare ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2. La definizione di scomparsa dell'RNA virale è attualmente data dall'esecuzione di due test molecolari, effettuati normalmente a distanza di 24 ore, aventi entrambi esito negativo. Tuttavia, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, l'eliminazione dell'RNA virale di SARS-CoV-2 può permanere, anche nel soggetto clinicamente guarito, fino a 40 giorni dalla risoluzione della malattia comportando, spesso, una congestione delle strutture ospedaliere dedicate a trattare i pazienti COVID-19 con acuzie in atto.

La soluzione di questa criticità passa attraverso la realizzazione di una procedura regionale che permetta la presa in carico globale dell'assistito alle strutture territoriali di competenza che dovranno verificare nel tempo la clearance virale del soggetto per garantirne il rientro in società e il termine dell'isolamento.

### **Possibile Procedure di attivazione della dimissione protetta di soggetti clinicamente guariti ma con tampone positivo per SARS-CoV-2:**

L'attivazione della procedura di isolamento domiciliare in continuità con il ricovero ospedaliero dei pazienti asintomatici ma ancora positivi al tampone naso-faringeo per SARS-CoV-2-RNA, che nei fatti realizza la Dimissione Protetta, viene proposta dall'équipe medica dell'U.O. di degenza in cui il paziente è ricoverato. L'équipe medica dell'U.O., valutate le condizioni cliniche del paziente, attiva la seguente procedura:

1. segnala alla Direzione Sanitaria ospedaliera la necessità di attivare la Dimissione Protetta a favore del paziente clinicamente guarito da COVID-19, ma che presenta persistenza della positività del tampone naso-faringeo per SARS-CoV-2;
2. fornisce al paziente le informazioni necessarie circa le caratteristiche di contagiosità e le modalità di trasmissione della malattia;
3. acquisisce autocertificazione del paziente che dichiara che ha la possibilità di raggiungere il proprio domicilio con mezzo proprio indossando la mascherina chirurgica e che sussistono le condizioni domiciliari idonee per proseguire l'isolamento fiduciario (casa o stanza dedicata e dotata di buona ventilazione possibilmente servita da bagno dedicato, dormire da solo/a, e evitare il contatto diretto e i movimenti in altri spazi della casa dove vi siano altre persone e evitare l'utilizzo di oggetti condivisi con altre persone, nonché gestire adeguatamente i rifiuti e la biancheria che verrà lavata a 60° per almeno trenta minuti). Il paziente deve, altresì, dichiarare che adempierà all'obbligo di rimanere raggiungibile per le attività di sorveglianza e che rimarrà in isolamento con divieto assoluto di spostamenti o viaggi fino a guarigione microbiologica e relativa comunicazione da parte della struttura territoriale di competenza.
4. Invia tale autocertificazione, congiuntamente alla relazione clinica del paziente, via posta certificata, alla ASL di competenza che provvederà alla eventuale segnalazione all'unità operativa di prevenzione collettiva e alla presa in carico del paziente.
5. a distanza di 24h dalla comunicazione via email il paziente verrà dimesso a domicilio

### **Bibliografia essenziale**

1. Beigel JH, et al. N Engl J Med, 2020
2. Cao B, et al. N Engl J Med, 2020
3. Carfora V., et al. J Thromb Thrombolysis, 2020
4. Carsara L, et al. Lancet, 2020
5. Grein J, et al. N Engl J Med, 2020

6. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76597&parte=1%20&serie=null>
7. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5117Grz>
8. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
9. <https://www.inmi.it/wp-content/uploads/2020/04/3-COVID-19-Protocollo-di-gestione-clinica-19-marzo.pdf>
10. Lan SH, et al. Int J Antimicrob Agents, 2020
11. Monari C, et al. Life, 2020
12. The Recovery collaborative group. N Engl J Med, 2020
13. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, JAMA 2020



**Allegato 1: MEWS da monitorare ogni giorno****Modified Early Warning Score (MEWS)** (Subbe CP et al. Quarterly Journal of Medicine, 2001. 94 (10): 521-6.)

| <b>DATI FISIologici (indicare un solo valore per ogni fattore)</b> |          |          |          |           |                    |                    |                          |
|--|----------|----------|----------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------------|
| <b>Punteggio</b>   | <b>3</b> | <b>2</b> | <b>1</b> | <b>0</b>  | <b>1</b>           | <b>2</b>           | <b>3</b>                 |
| Frequenza respiratoria (atti/pm)                                   |          | < 9      |          | 9-14      | 15-20              | 21-29              | ≥ 30                     |
| Frequenza cardiaca (bpm)   |          | ≤ 40     | 41-50    | 51-100    | 101-110            | 111-129            | ≥ 130                    |
| Pressione sistolica  | < 70     | 71-80    | 81-100   | 101-199   |                    | ≥200               |                          |
| Temperatura corporea (°C)  |          | ≤35 °C   |          | 35.1-38.4 |                    | ≥ 38.4°C           |                          |
| Sintomi neurologici  |          |          |          | Vigile    | Risponde alla voce | Risponde al dolore | Non risponde o (GCS < 9) |

PUNTEGGIO TOTALE |\_|\_| | legenda MEWS: 0-2 paziente stabile, 3-4 instabile, ≥ 5 critico

Saturazione O<sub>2</sub> \_\_\_\_; in Aria ambiente |\_| in O<sub>2</sub> terapia |\_|; \_\_\_\_ Lt/min; Rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_

**Allegato 2: Management clinico, laboratoristico**

- Esami ematobiochimici richiesti: emocromo con formula leucocitaria, PT-INR, PTT, fibrinogeno, D-dimero ATIII (**EMOCROMO CON FORMULA E COAGULAZIONE**)
- Glucosio, urea, proteine totali, creatinina, albumina, acido urico, AST/ALT, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, colinesterasi, GGT, sodio, potassio, cloro, bilirubina totale e frazionata, magnesio, fosforo, calcio, amilasi, lipasi, fosfatasi alcalina, CPK, LDH, sideremia, ferritina, PCR, PCT, immunoglobuline M, immunoglobuline G, immunoglobuline A, C3-C4 complemento, mioglobina, esame urine
- **Al basale al momento del ricovero richiedere a TUTTI i pazienti: pro-BNP, enzimi cardiaci, dosaggio IL6, se possibile**
- Esami da effettuare all'ingresso del paziente: Quantiferon TB gold + HbsAg, HbsAb, HbcAb, HIVAb.
- Emocolture se febbrile; se linfopenia effettuare sottopopolazioni linfocitarie
- Rx torace, eco torace, ECG

| Tipologia paziente  | Esami richiesti a tempo 0   | Esami richiesti in follow up  | Follow up (giorni)      | Rivalutazione emodinamica  |
|---|---|---|-------------------------|--|
| Paziente asintomatico   | -Emocromo con formula e coagulazione,-<br>routine+mioglobina+troponina T?<br>-Quantiferon TB, HbsAg, HbsAb, HbcAb, HIVAb<br>-Rx torace, ECG, EGA<br>- GCS   | - Emocromo con formula e coagulazione,<br>-<br>Routine+mioglobina<br>- EGA  | Ogni 3-4 gg             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressione arteriosa</li> <li>• Frequenza cardiaca</li> <li>• frequenza respiratoria</li> <li>• SpO2</li> <li>• temperatura corporea</li> </ul> <b>1 vv/die</b>  |
| Paziente con sintomi respiratori lievi ma età < 70 aa e senza fattori di rischio (MEWS<3)   | -Emocromo con formula e coagulazione,<br>-Routine+mioglobina, PCT,<br>-troponina T,<br>-Quantiferon, HbsAg, HbsAb, HbcAb, HIVAb, Ag urinario Legionella e Pneumococco, test rapidi per virus influenzali<br>-Tc torace o in alternativa Rx torace, Eco torace,<br>- ECG, EGA,<br>- GCS  | -Emocromo con formula e coagulazione,<br>-<br>Routine+mioglobina,<br>-troponina T,<br>-PCT,<br>-EGA   | Ogni 2-3 gg             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressione arteriosa</li> <li>• Frequenza cardiaca</li> <li>• frequenza respiratoria</li> <li>• SpO2</li> <li>• temperatura corporea</li> </ul> <b>2 vv/die</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• EGA seriati in base a necessità clinica</li> </ul> |
| Paziente con sintomi respiratori lievi MA età >70 aa e/o con fattori di rischio o comorbidità<br><br>oppure<br><br>paziente con sintomi sistemici e sintomi respiratori moderati (MEWS 3-4) e/o Rx torace con quadro di polmonite | -Emocromo con formula e coagulazione,<br>-Routine+mioglobina, PCT, *<br>-troponina T,<br>- Quantiferon, HbsAg, HbsAb, HbcAb, HIVAb, Ag urinario Legionella e pneumococco, test rapidi per virus influenzali,<br>-Tc torace o in alternativa Rx torace, Eco torace, ECG,<br>- GCS<br>-EGA, informare il rianimatore<br>* se tocilizumab: IL-6, ferritina, fibrinogeno, linfociti, LDH, d-dimero, EGA x2/die, valutare eventi avversi | -Emocromo con formula e coagulazione,<br>-Routine+mioglobina<br>- troponina T, PCT *<br>- rivalutazione strumentale da valutare in base alle condizioni cliniche (rx/eco torace)<br>* se tocilizumab: IL-6, ferritina, fibrinogeno, linfociti, LDH, d-dimero, EGA x2/die, valutare eventi avversi | Ogni 1-2 gg             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressione arteriosa</li> <li>• Frequenza cardiaca</li> <li>• frequenza respiratoria</li> <li>• SpO2</li> <li>• temperatura corporea</li> </ul> <b>3 vv/die</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• EGA seriati in base a necessità clinica</li> </ul> |
| Paziente con sintomi severi (MEWS>4)  | Gestione intensivistica   | Gestione intensivistica   | Gestione intensivistica | Gestione intensivistica  |

**Allegato 3: Criteri ARDS** (definizione di Berlino – 2012 + adattamento Kigali per setting a risorse limitate):

- **Esordio:** sintomatologia respiratoria di nuova insorgenza o in peggioramento, entro una settimana dall'esposizione all'agente eziologico
- **Esami radiologici:** (radiografia, TC, ecografia polmonare): opacità bilaterali non riferibili a edema cardiogeno, versamenti, collasso lobare o polmonare, noduli polmonari
- **Origine dell'edema e dell'insufficienza respiratoria:** non riferibile a scompenso cardiaco o sovraccarico di liquidi. Necessaria accurata valutazione strumentale (es. Ecocardiografia) per escludere edema polmonare cardiogeno in assenza di fattori di rischio
- **Ossigenazione (adulti):**
  - ARDS lieve:  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  (con PEEP o CPAP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ , oppure in paziente non ventilato meccanicamente)
  - ARDS moderata:  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$  (con PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ , oppure in paziente non ventilato meccanicamente)
  - ARDS grave:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$  (con PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ , oppure in paziente non ventilato meccanicamente)
  - In caso di  $\text{PaO}_2$  non disponibile,  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$  suggerisce ARDS (anche in paziente non ventilato)
- **Ossigenazione (bambini; OI = Oxygenation Index; OSI = Oxygenation Index utilizzando  $\text{SpO}_2$ ):**
  - Bilevel NIV o CPAP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  tramite full face mask:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  o  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$
  - ARDS lieve (in ventilazione invasiva):  $4 \leq \text{OI} < 8$  o  $5 \leq \text{OSI} < 7.5$
  - ARDS moderata (in ventilazione invasiva):  $8 \leq \text{OI} < 16$  o  $7.5 \leq \text{OSI} < 12.3$
  - ARDS grave (in ventilazione invasiva):  $\text{OI} \geq 16$  o  $\text{OSI} \geq 12.3$

## Allegato 4: Schemi terapeutici

| Tipologia paziente  | Presentazione clinica   | Trattamento di supporto  | Trattamento specifico   |
|---|---|--|---|
| Paziente asintomatico   | -   | Sorveglianza   | -   |
| Paziente con sintomi respiratori lievi e imaging torace negativo  | Febbre (TC>37.5°C), tosse, mal di gola  | Trattamento sintomatico  | -   |
| Paziente con sintomi respiratori moderati e coinvolgimento polmonare con imaging positivo ma SpO2>94%                   | Febbre (TC>37.5°C), tosse, dispnea lieve-moderata<br><br>Prostrazione, astenia intensa, tosse intensa persistente | Trattamento sintomatico;   | <b>LMWH 4.000-6.000UI/die</b>   |
| Paziente con sintomi severi e necessità di O2 terapia   | Dispnea   | Necessaria valutazione rianimatoria e trasferimento in UTI se ventilazione meccanica<br><br>Valutare terapia antibiotica empirica o mirata | <b>remdesivir: LD 200 mg ev al giorno 1, poi 100 mg/die ev gg 2-5 (se insorgenza di malattia entro il decimo gg)</b><br><b>+Desametasone 6mg al giorno per un massimo di 10 gg</b><br><b>+ LMWH 4.000-6.000 UI/die (o dosaggi maggiori in caso di ISTH-DIC score ≥5)</b><br><br><b>valutare tocilizumab</b> |
| <u>Paziente critico (necessità di O2 terapia ad alti flussi, ventilazione non invasiva o in ventilazione meccanica)</u> | Insufficienza respiratoria  | Valutare terapia antibiotica empirica o mirata   | <b>Desametasone 6mg al giorno per un massimo di 10 gg</b><br><b>+ LMWH fino a 100UI/kgx2/die</b>  |

\* oppure metilprednisolone 1 mg/kg diviso in 2 sommi per 5 gg, poi 20 mg x2/die per 2-3 gg, poi 10 mg/die per 2 gg

**Allegato 5: ISTH-DIC score**

| Diagnostic criteria for overt DIC  |                    |          |  |
|--|--------------------|----------|--|
| Platelet count, cells x 10 <sup>9</sup> /L   | <b>≥100</b>        | <b>0</b> |  |
|  | 50 to <100         | +1       |  |
|  | <50                | +2       |  |
| Elevated levels of a fibrin-related marker (e.g. D-dimer, fibrin degradation products)<br>Use lab-specific cutoff values | <b>No increase</b> | <b>0</b> |  |
|  | Moderate increase  | +2       |  |
|  | Severe increase    | +3       |  |
| Prolonged <a href="#">PT</a> , seconds   | <b>&lt;3</b>       | <b>0</b> |  |
|  | 3 to <6            | +1       |  |
|  | ≥6                 | +2       |  |
| Fibrinogen level, g/L  | <b>≥1</b>          | <b>0</b> |  |
|  | <1                 | +1       |  |