REGIONE PIEMONTE

GESTIONE DEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA SECONDARIA A POLMONITE SARS - CoV - 2

LINEE DI INDIRIZZO

Rete clinico - assistenziale Pneumologica

SOMMARIO

GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO 1

BACKGROUND 4

RICONOSCIMENTO PRECOCE DEI PAZIENTI 8

TIPIZZAZIONE DEI PAZIENTI 12

RUOLO DELL'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI E NEL MONITORAGGIO DELLA POLMONITE SARS-COV 2 RELATA 13

TRATTAMENTO DELLA SEPSI NEI PAZIENTI COVID 18

MODALITA' DI OSSIGENAZIONE / VENTILAZIONE 22

TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA IPOSSIEMICA DA SARS –COV2 34

Pronazione da svegli in corso di NIV 38

Variabili associate all'identificazione del fallimento della NIV e indicazioni all'intubazione tracheale. 43

BRONCOSCOPIA CON ASSISTENZA ANESTESIOLOGICA DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-COV-2 46

Broncoscopia nelle unità di terapia intensiva 47

TRATTAMENTO DEL DELIRIUM 51

RIABILITAZIONE RESPIRATORIA 53

NURSING DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A SUPPORTO VENTILATORIO NON INVASIVO 56

BIBLIOGRAFIA 60

GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

Il documento è stato elaborato dalla Commissione Regionale di Coordinamento della Rete Clinico-Assistenziale Pneumologica della Regione Piemonte

	Ruolo	**Unità operativa**	**Sede**	**Firmato in originale**
Prota Roberto	Coordinatore	SC Pneumologia e Unità di Terapia Semi Intensiva Respiratoria, AO Mauriziano Umberto I di Torino	Torino	
Albera Carlo	Componente	SC Pneumologia AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	Torino	
Appendini Lorenzo	Componente	Fisiopatologia Respiratoria Ospedale Civile Saluzzo	Saluzzo (CN)	
Balbi Bruno	Componente	SC Pneumologia, IRCCS ICS Maugeri	Veruno (NO)	
Balbo Piero	Componente	SC Pneumologia, AO Maggiore Della Carità	Novara	
Braghiroli Alberto	Componente	SC Pneumologia, IRCCS ICS Maugeri	Veruno (NO)	
Malerba Mario	Componente	SC Pneumologia, Ospedale Sant'Andrea	Vercelli	
Marco Colmo	Componente	SC Pneumologia, AO Santa Croce e Carle	Cuneo	
Paudice Alessandro	Componente	Direzione Sanitaria, AO Ordine Mauriziano	Torino (TO)	
Piccioni Pavilio	Componente	SC Pneumologia, ASL Città di Torino	Torino	
Mario Salio	Componente	SC Pneumologia, AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo	Alessandria	
Ripa Franco	Componente	Dirigente del Settore Programmazione dei Servizi Sanitari e Socio Sanitari (A1413 B) della Direzione Sanità Regione Piemonte	Torino	
Simonetti Maria Teresa	Componente	Funzionario regionale assegnato al Settore Programmazione dei Servizi Sanitari e	Torino	

		Socio Sanitari (A1413 B) della Direzione Sanità Regione Piemonte		
Alberto Perboni	Componente	SC Pneumologia, AO San Luigi Gonzaga	Orbassano (TO)	

ESTENSORI DEL DOCUMENTO E RELATIVI ISTITUTI DI APPARTENENZA

Nome	Unità Operativa	Sede	Firma
Prota Roberto	SC Pneumologia e Unità di Terapia Semi Intensiva Respiratoria, AO Mauriziano Umberto I di Torino	Torino	
Ferrari Giovanni	SC Pneumologia e Unità di Terapia Semi Intensiva Respiratoria, AO Mauriziano Umberto I di Torino	Torino	
Perboni Alberto	SC Pneumologia AOU S. Luigi di Orbassano	Orbassano (TO)	
Balbi Bruno	SC Pneumologia, IRCCS ICS Maugeri	Veruno (NO)	
Appendini Lorenzo	Fisiopatologia Respiratoria Ospedale Civile Saluzzo	Saluzzo (CN)	
Colmo Marco	SC Pneumologia AO Santa Croce e Carle	Cuneo	
Mattei Alessio	SC Pneumologia AOU Citta della Salute e della Scienza di Torino	Torino	
Polla Biagio	SSD Riabilitazione Cardio-Respiratoria – Presidio Ospedaliero Borsalino	Alessandria	
Salio Mario	SC Pneumologia, AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo	Alessandria	
Malerba Mario	SC Pneumologia, Ospedale Sant'Andrea	Vercelli	
Ragnoli Beatrice	SC Pneumologia Ospedale Sant'Andrea	Vercelli	
Balbo Piero	SC Pneumologia, AO Maggiore Della Carità	Novara	
Daddea Manuela	SC Pneumologia e Unità di Terapia Semi Intensiva Respiratoria, AO Ordine Mauriziano	Torino	
Moffa Katia	Dirigente Responsabile S.C. DiPSa ASL AT	Asti	
Patrucco Filippo	SC Pneumologia, AO Maggiore Della Carità	Novara	
Chiappero Chiara	SC Pneumologia AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	Torino	
Prince Ilaria			

Capelli Armando **Cattaneo Davide** **Savio Gloria** **Bianchi Manuela** **Nasocco Francesca** **Cattini Francesco** **Bertalli Luca** **Paracchini Elena** **Villani Tullia** **Bellanti Maria Teresa** **Anchisi Federica** **Sacco Carlo Robert** **Braghiroli Alberto** **Zaccaria Sergio** **Belli Stefano**	SC Pneumologia, IRCCS ICS Maugeri	Veruno (NO)	
Tagliabue Andrea	CPS SSD Pneumologia Ospedale Cardinal Massaia	Asti	
Bergesio Giorgio	Corso di Laurea in Infermieristica	Asti	
Longu Sandro	CPSI SSD Pneumologia Ospedale Cardinal Massaia	Asti	
Molon Antonella	Dirigente DiPSa Ospedale Maggiore della Carità	Novara	
Pavani Roberto	CPSI S.C. DiPSa Ospedale Maggiore della Carità	Novara	
Rosso Roberto	SC Rianimazione Ospedale Maggiore della Carità	Novara	

BACKGROUND

A partire da dicembre 2019 l'infezione provocata da un nuovo betacoronavirus, successivamente denominato SARS-CoV-2 è stata riportata negli abitanti della città di Wuhan (provincia di Hubei, Cina centro-orientale). Il 9 gennaio 2020 il Center for Disease Control cinese ha comunicato di aver identificato l'agente causale: un nuovo coronavirus, dapprima denominato in via provvisoria 2019-nCoV e ufficialmente chiamato SARSCoV- 2 dall'International Committee on Taxonomy of Viruses l'11 febbraio 2020, che è stato rapidamente sequenziato e messo a disposizione della comunità scientifica. Da allora vi è stata una rapida espansione dell'infezione virale che ha condotto all'instaurarsi di una pandemia mondiale da Covid-19, tanto che il 30 gennaio 2020 l'OMS ha dichiarato il focolaio internazionale da nuovo coronavirus 2019-nCoV un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (Public Health Emergency of International Concern – PHEIC)**.** L'entità del problema sanitario è tale che ad oggi a livello mondiale vi sono oltre 140 milioni di casi confermati e almeno 3.000.000 decessi (https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases). In Europa tra gli stati più colpiti vi sono al primo posto la Francia (5.000.000 casi) cui seguono il Regno Unito (4 milioni), l'Italia (3.870.000) la Spagna e la Germania con numeri non molto dissimilii**.**

I coronavirus (CoV) sono un genere di virus a RNA che possono causare diverse malattie nell'uomo, principalmente infezioni del tratto respiratorio superiore. La gravità di queste condizioni è molto variabile dal momento che i coronavirus sono responsabili sia di una buona parte delle comuni sindromi da raffreddamento sia di sindromi respiratorie gravi come la SARS (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) descritta per la prima volta in Cina nel 2002 che ha provocato un'epidemia nel 2002-2003 con importante letalità, stimata attorno al 10%, e la MERS (sindrome respiratoria medio-orientale, *Middle East Respiratory Syndrome*) originata in Arabia Saudita nel 2012 e in grado di provocare polmonite, insufficienza respiratoria e in una minoranza di casi morte. I coronavirus sono virus a RNA capsulati non segmentati che appartengono alla famiglia dei *Coronaviridae* e all'ordine dei *Nidovirales.* Essi si distribuiscono estesamente negli uomini ed altri mammiferi. Sono suddivisi in diversi generi, tra cui gli alfa-coronavirus e i beta-coronavirus, noti per infettare il genere umano (Paules et al., 2020)**.** Il SARS-CoV-2 condivide per il 79.5% la sequenza genica del coronavirus della SARS e per il 96,2% quella di un coronavirus dei pipistrelli (Zhu et al., 2020). Non è stata ancora individuata con certezza la specie animale di origine (reservoir) anche se si suppone possano essere i pipistrelli della specie Rhinopolus affinis con trasmissione diretta all'uomo o con eventuali altri ospiti intermedi.

Gli studi di biologia molecolare hanno evidenziato che SARS-CoV-2 (in modo molto simile a SARS-CoV) è in grado di penetrare nelle cellule umane attraverso il legame al recettore ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina) espresso sulle cellule epiteliali delle vie aeree (Hoffmann et al., 2020). Covid-19 sembra replicarsi più velocemente nelle cellule epiteliali delle vie aeree dell'uomo rispetto a SARS e MERS, giustificando la sua maggiore infettività. Si pensa che il target del virus sia rappresentato dalle cellule epiteliali delle basse vie respiratorie. Si trasmette per via interumana attraverso piccole particelle aerosolizzate del respiro (droplets) rilasciate da soggetti infetti tramite saliva, tosse o sternuti, contatti diretti personali con le mani. La maggior parte delle contaminazioni da SARS-CoV-2 avvengono con distanze interumane inferiori ai 2 metri da un soggetto infetto (Klompas et al., 2020).

Lo spettro clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 varia dall'infezione asintomatica ad un severo quadro respiratorio. Tra i pazienti sintomatici, il periodo mediano di incubazione è di circa 4-5 giorni ed il 97% circa di pazienti sviluppa sintomi entro 11 giorni (Lauer et al., 2020). Tra i principali sintomi ricorrono febbre, tosse, raffreddore, faringodinia, astenia, mialgie, talora sintomatologia gastrointestinale con nausea e diarrea (Wang et al., 2020). Anosmia e ageusia sono state riportate in circa il 68% dei pazienti e sono più comunemente presenti nel sesso femminile rispetto a quello maschile (Meng et al., 2020). In pazienti ospedalizzati la dispnea può comparire mediamente 5-8 giorni dopo i sintomi iniziali e generalmente è suggestiva di peggioramento clinico.

Il centro per il controllo e la prevenzione delle malattie cinese (China CDC) ha pubblicato un'ampia casistica descrittiva di COVID-19 a febbraio 2020 da cui emerge che dei 44.672 casi accertati la maggior parte è compresa nella fascia d'età tra i 30-79 anni (87%) mentre solo una minoranza si colloca nelle fasce estreme. Il tasso di letalità complessivo è stato del 2.3% ; tra i fattori determinanti del rischio di morte si segnalano l'età (il tasso di letalità sale al 10.5% nei pazienti tra 70-79 anni e può arrivare a 14.85 in quelli con età > 80 anni), la presenza di comorbidità tra cui malattie cardio-vascolari (mortalità del 10.5%), diabete (mortalità del 7.3%), obesità, malattie respiratorie croniche, ipertensione arteriosa, e patologia oncologica e la gravità della presentazione clinica (mortalità del 49% nei pazienti critici).

L'età è uno dei principali fattori determinanti la gravità del decorso della malattia a causa delle plurime comorbidità dell'anziano ma anche dell'invecchiamento del sistema immunitario. La ridotta risposta immunitaria determina una maggiore replicazione virale. Le cellule immunitarie deputate a combattere il virus, i macrofagi, sono funzionalmente meno efficienti e il timo va incontro ad una progressiva involuzione che può rendere ragione di una ridotta produzione di cellule T esponendo l'anziano ad un maggior rischio.

L'obesità allo stesso modo è considerata un fattore di rischio e prognostico negativo nell'infezione da COVID-19: la commissione della salute pubblica in Inghilterra ha stimato che il rischio di morte è direttamente proporzionale all'incremento del BMI ed in particolare per valori di 35<BMI<40 è aumentato del 40% mentre può raggiungere il 90% per un BMI >40. Potenziali meccanismi fisiopatologici che possono spiegare tale associazione includono uno stato pro-infiammatorio cronico, un'eccessiva risposta allo stress ossidativo ed un sistema immunitario compromesso come comunemente riportato in questi soggetti. Alterazioni nell'immunomodulazione tra adipokine pro-infiammatorie (leptina) e antinfiammatorie (adiponectina) possono rendere ragione delle complicanze nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 (Caci et al., 2020).

La malattia da COVID-19 la cui più comune manifestazione è la polmonite può manifestarsi con diversi gradi di severità. Durante una prima fase (stadio I - asintomatico) il virus inalato penetra all'interno delle cellule epiteliali delle cavità nasali e inizia a replicarsi. I dati in vitro dimostrano che le cellule ciliate sono le prime cellule infettate nelle vie aeree. Nelle vie aeree superiori si verifica una propagazione locale del virus con una limitata risposta immunitaria; in questo stadio il virus può essere rilevato dai tamponi nasali. Sebbene la carica virale non sia elevata questi individui sono contagiosi. In una fase successiva (stadio 2 - risposta delle alte e basse vie aeree) il virus si propaga attraverso le basse vie respiratorie con manifestazioni cliniche ed evidenza di marcatori iniziali della risposta immunitaria. Le cellule epiteliali infettate sono la principale fonte di interferon β e γ tra cui CXCL10. Nell' 80% dei pazienti infetti la malattia sarà lieve e limitata alle vie aeree superiori. Questi individui possono essere monitorati a domicilio e trattati con farmaci sintomatici. Durante la fase più severa (stadio 3) si manifestano ipossia, infiltrati ground glass e progressione fino all' ARDS. Le alterazioni del parenchima polmonare sono prevalentemente interstiziali e dovute ad un incremento di liquido e cellule infiammatorie nell'interstizio polmonare. Il 20% dei soggetti infetti progredirà allo stadio 3, svilupperà infiltrati polmonari e alcuni di essi andranno incontro ad una evoluzione severa. Il virus raggiunge le unità di scambio alveolari e infetta le cellule alveolari di tipo II in particolare le unità periferiche e subpleuriche, viene rilasciato un elevato numero di particelle virali e la cellula va incontro ad apoptosi. Il risultato finale è un danno alveolare diffuso con membrane jaline ricche di fibrina e rare cellule giganti multinucleate. La guarigione richiederà una intensa risposta imunitaria con rigenerazione cellulare epiteliale. I soggetti anziani sono particolarmente a rischio di progressione di malattia per la riduzione della risposta immunitaria e della clearance mucociliare: questo consente al virus di diffondersi più rapidamente fino a livello alveolare (Mason, 2020). L'esame istologico su tessuto polmonare mostra un danno alveolare diffuso con essudato cellulare, vi è desquamazione degli pneumociti, edema polmonare e la formazione di membrane ialine, come nei casi di ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto). Sono visibili infiltrati

infiammatori interstiziali, in maggior estensione costituiti da linfociti con cellule sinciziali multinucleate all'interno degli alveoli. L'infezione COVID-19 è un'infezione acuta a risoluzione spontanea, ma in alcuni casi può risultare fatale. Un quadro grave di insorgenza di malattia può condurre a morte per danno alveolare diffuso massivo risultante in insufficienza respiratoria terminale.

Il tratto distintivo della polmonite da COVID-19 è che il target iniziale non è rappresentato unicamente dal tessuto polmonare quanto dai vasi che lo perfondono con interessamento dell'endotelio e dei periciti (Grasselli et al., 2020)(Cardot-Leccia et al., 2020), questo rende ragione di un alterato controllo della perfusione che può esitare in un alterato rapporto ventilazione-perfusione e in fenomeni trombo-embolici anche diffusi e talora difficilmente controllabili (Grillet et al., 2020)(Ackermann et al., 2020).

Dal punto di vista radiologico la polmonite COVID-19 si presenta con interessamento bilaterale, nei pazienti più gravi spesso il quadro radiologico consiste in consolidamenti lobari e subsegmentali, nei pazienti meno gravi le immagini radiologiche alla TC torace mostrano opacità bilaterali a vetro smerigliato (ground-glass) e aree di consolidamento subsegmentale. Nel corso dell'evoluzione della malattia le immagini mostrano maggiori opacità a vetro smerigliato mentre i consolidamenti tendono a risolversi.

Non esiste ancora un trattamento antivirale specifico per l'infezione da COVID-19 ma solo terapie di supporto per i pazienti più colpiti, specialmente nei casi più severi.

RICONOSCIMENTO PRECOCE DEI PAZIENTI

I sintomi dell'infezione da SARS CoV2 sono aspecifici e comuni a numerose patologie che interessano le alte e basse vie aeree. Per tale motivo è estremamente importante avere a disposizione dei test che consentano una diagnosi virologica in tempi rapidi dei pazienti sintomatici ma anche dei loro contatti al fine di predisporre prontamente le misure di trattamento e di isolamento.

I test attualmente disponibili si basano sulla ricerca del:

. RNA virale – test molecolari

. Antigeni virali - test antigenici

. Test sierologici: ricerca di anticorpi anti SARS CoV2 delle diverse classi Ig.

Ognuno di essi ha proprie caratteristiche cinetiche e il significato clinico varia in rapporto alle variabili cliniche (sintomatico/asintomatico) e alla durata dell'infezione[1].

TEST MOLECOLARE: Si tratta di una indagine molecolare reverse transcription (rt)-Real Time PCR per la rilevazione del genoma (RNA) del virus SARS-CoV-2 nel campione biologico. Il test è, quindi, basato sulla ricerca di frammenti di RNA localizzato nelle vie aeree superiori mediante prelievo nasofaringeo. L'RNA virale è presente nelle secrezioni nasofaringee mediamente 48 ore prima l'insorgenza dei sintomi (fase preclinica-incubazione), con un andamento temporale caratterizzato da una rapida salita della carica virale nel corso della prima settimana di malattia e una successiva progressiva riduzione, nelle tre settimane successive. Il test conferma la presenza di frammenti di RNA virale ma non necessariamente la presenza di virus vitale, e con fluttuazioni della positività del test in numerosi individui. La sensibilità della metodica è elevata (intorno al 95%), ma la specificità reale in campo clinico si aggira intorno al 70% in ampie casistiche anche in relazione al quadro clinico del paziente e alla sede di prelievo. I saggi in rt-Real Time PCR, seppur con indicazioni qualitative così come descritti e suggeriti dagli organi internazionali di riferimento, permettono di ottenere una curva di amplificazione il cui Cycle Threshold o ciclo soglia (CT) è inversamente proporzionale alla quantità del bersaglio genico come stampo iniziale presente nel campione. Quindi, in base a questo principio, maggiore è il numero delle "molecole stampo" presenti all'inizio della reazione e minore sarà il numero di cicli necessari per raggiungere un determinato valore di CT. Viceversa, un alto valore di CT, ottenuto dopo numerosi cicli di amplificazione, indica una bassa quantità di target genico iniziale e quindi di genoma virale. La rt-Real Time PCR è un test che prevede l'invio del

[1] La nota tecnica può essere reperita al seguente link.

campione in laboratorio e costituisce, ancora attualmente, il “gold standard” per la diagnosi di infezione da SARS CoV2.

TEST ANTIGENICO RAPIDO (CDC Coronavirus Disease 2019 – Interim guidance for rapid antigen testing for SARS- COV2): I test antigenici rilevano la presenza di proteine virali nella sede di prelievo (tampone nasofaringeo) e hanno il vantaggio del basso costo e rapida disponibilità. Sono di tipo qualitativo (sì/no) e intercettano, tramite anticorpi policlonali o monoclonali, specifici peptidi (porzioni proteiche) della proteina S (Spike) o, più frequentemente, N (nucleocapside) presenti sulla superficie virale di SARS-CoV-2.

Il loro utilizzo è stato approvato in diversi setting e l’interpretazione del risultato non può prescindere da considerazioni cliniche, di prevalenza di malattia e di durata della stessa. E’ stata dimostrata una ottima correlazione fra test antigenico e test RNA PCR nelle fasi iniziali di malattia e in rapporto a cariche virali (espresse con CT) più alte, mentre la probabilità di tests negativi aumenta nel caso di test RNA PCR con CT >26.

Il grande vantaggio dei test antigenici rispetto ai molecolari è quello di offrire il risultato nel giro di pochi minuti attraverso un sistema di rilevazione che non richiede l’invio del campione in laboratorio. Possono essere pertanto considerati dei test Point of Care (POCT).

Nell’emergenza da COVID-19 l’utilizzo di sistemi di Point of Care Testing (POCT) permette la rapida individuazione dei pazienti affetti da infezione da SARS CoV2 e consente l’immediata collocazione del paziente nelle aree di trattamento appropriate.

I test POCT consentono una diagnosi tempestiva di positività/negatività necessaria ad individuare rapidamente il percorso corretto del paziente, solo quando integrati con la valutazione della probabilità pre-test di infezione (Sethuraman et al., 2020).

Gli obiettivi di salute pubblica, basati sulla strategia di test ECDC COVID-19, per i quali l'uso dei test antigenici rapidi possono essere utili, sono i seguenti:

• pronta gestione clinica dei casi con sintomi compatibili con infezione da SARS CoV2 al momento del ricovero;

• trasmissione di controllo: rilevamento precoce dei casi, tracciamento dei contatti, test a livello di popolazione;

• mitigare l'impatto dell’infezione da SARS CoV2 in ambito sanitario e socio-assistenziale: triage all'ammissione, diagnosi precoce e isolamento;

• identificare cluster o epidemie in contesti specifici: rilevamento precoce e isolamento.

Nelle situazioni sopra descritte, i test rapidi dell'antigene possono offrire un vantaggio significativo rispetto alla RT-PCR. A differenza della RT-PCR, che amplifica le sequenze bersaglio del virus, i

test rapidi dell'antigene rilevano la presenza di antigene virale nel campione del paziente senza amplificazione. Di conseguenza, la maggior parte dei test rapidi attualmente disponibile mostrano una sensibilità inferiore rispetto al test RT-PCR standard. Tuttavia, la loro specificità è generalmente elevata. Infatti, i test rapidi dell'antigene possono essere abbastanza sensibili a rilevare casi con elevata carica virale, ovvero casi pre-sintomatici e precoci sintomatici (fino a cinque giorni dall'insorgenza del sintomo, o basso valore soglia (Ct) del ciclo RT-PCR <25), che probabilmente rappresenta una percentuale significativa di trasmissione.
Dal momento che i risultati positivi del test rapido si trovano generalmente in campioni con elevata carica virale, un possibile utilizzo per i test rapidi dell'antigene è l'identificazione di casi potenzialmente infettivi. Sono stati identificati risultati falsi negativi del test rapido dell'antigene in campioni con una bassa carica virale, compatibile con un basso numero di virus vitali e probabilmente una bassa contagiosità.

Analizzando probabili contesti d'uso dei test rapidi antigenici si distinguono:
contesto ad alta prevalenza di contagio, i test rapidi dell'antigene avranno un numero di positivi elevato. In una situazione del genere, un risultato positivo di un test rapido dell'antigene (anche con una specificità inferiore rispetto ai test RT-PCR e quindi una maggiore probabilità di falsa positività) è probabile che indichi una vera infezione. Dall'altra parte ogni risultato negativo del test deve essere confermato immediatamente dalla RT-PCR o, in caso di indisponibilità della RT-PCR, con un altro test rapido dell'antigene qualche giorno dopo (per consentire alla carica virale di aumentare riducendo i falsi negativi). Ciò è particolarmente vero per i casi asintomatici con una storia nota di esposizione.
contesto a bassa prevalenza di contagio, i test rapidi dell'antigene avranno un numero di negativi alto ma di positivi basso. Pertanto, se utilizzati correttamente, i test rapidi dell'antigene dovrebbero essere in grado di escludere un caso altamente infettivo in tale contesto. Un risultato negativo potrebbe non richiedere la conferma mediante RT-PCR, mentre un test positivo richiederà un campionamento immediato per la conferma tramite RT-PCR o, se questo non è disponibil, con test antigenico differente per ridurre la possibilità di falsi positivi .

Sono attualmente disponibili test antigenici rapidi di "terza generazione" che utilizzano una metodica di microfluidica con lettura in fluorescenza che, per essere definiti tali, devono avere una sensibilità maggiore del 90% e una specificità maggiore del 97%.

In particolare, secondo indicazione dell'ISS , per finalità di screening nella popolazione generale, in contesti di bassa prevalenza è necessaria una sensibilità maggiore del 90% mentre in contesti di alta prevalenza è sufficiente una sensibilità maggiore dell'80%.

Per quanto riguarda le varianti che sono emerse negli ultimi mesi, (brasiliana, inglese e sudafricana), poiché interessano la proteina S, non dovrebbero creare problemi di rilevazione ai test antigenici, in quanto questi rilevano principalmente la proteina N.
Esistono tuttavia iniziali segnalazioni di varianti che interessano anche la proteina N per le quali è necessario un continuo monitoraggio poichè in questi casi i test antigenici si potrebbero rilevare meno performanti, anche se attualmente la sensibilità totale si attesta ancora al di sopra del 90%.
Sono oggi disponibili test antigenici da eseguire in laboratorio, basati su sistemi di rilevazione in chemiluminescenza, con performance sovrapponibili a quelle dei test antigenici di "terza generazione" (test in microfluidica con lettura in fluorescenza), che sembrano essere particolarmente indicati per la gestione di screening all'interno di strutture ospedaliere.

Riguardo i test su tampone salivare, il dispositivo di rilevazione è lo stesso, ma cambiando il campione analizzato possono cambiare le caratteristiche di sensibilità e specificità del test. I dati di letteratura non sono ancora univoci e richiedono uno sviluppo tecnologico ulteriore. Il test salivare presenta il vantaggio di essere meglio tollerato dal paziente e di non richiedere personale sanitario specializzato per la raccolta del campione con riduzione del rischio di infezione.
I test sierologici, in relazione alla cinetica di comparsa degli anticorpi, variabile da 10 a 15 giorni, rappresentano uno strumento poco utile nella valutazione diagnostica del paziente sintomatico, potendo essere impiegati quali test di II livello in condizioni cliniche particolari.

TIPIZZAZIONE DEI PAZIENTI

Cercare di correlare le caratteristiche radiologiche dei pazienti Covid con i fenotipi clinici basati sulla misura degli scambi gassosi e della meccanica polmonare non è solo un esercizio teorico, ma può condizionare in modo importante il trattamento da impostare ai pazienti migliorando l'outcome.
È stato ipotizzato che i diversi pattern della polmonite SARS-CoV2 correlata, possono dipendere dall'interazione di diversi fattori (Gattinoni, Chiumello et al. 2020):

- Gravità dell'infezione, risposta dell'ospite, comorbidità;
- Risposta ventilatoria all'ipossiemia;
- Tempo trascorso tra l'insorgenza della malattia e il ricovero in ospedale.

L'interazione tra questi fattori può portare allo sviluppo di uno spettro di malattia caratterizzato dalle seguenti caratteristiche (Robba, et al., 2020):

1. Fenotipo 1: compliance normale, severa ipossiemia. Il quadro TC è caratterizzato da multipli e focali opacità periferiche a vetro smerigliato. Questo fenotipo è stato definito tipo L (Luciano Gattinoni, Chiumello, & Rossi, 2020) cioè bassa elastanza, basso peso polmonare e scarsa risposta alle manovre di reclutamento. Può essere indicata l'applicazione di una bassa PEEP per ridistribuire il flusso polmonare e ridurre la quota di shunt.
2. Fenotipo 2: predominano atelettasia e dereclutamento alveolare. In questo caso, un'elevata PEEP e la pronazione possono reclutare zone del polmone non aerate. Le manovre di reclutamento possono svolgere un ruolo in questi casi.
3. Fenotipo 3: bassa compliance; pattern TC tipico dell'ARDS moderato/severa con edema alveolare. Le impostazioni respiratorie dovrebbero seguire i principi generali applicati per l'ARDS. La PEEP dovrebbe essere impostata in base alla migliore driving pressure. Considerare manovre di reclutamento, pronazione ed ECMO.

RUOLO DELL'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI E NEL MONITORAGGIO DELLA POLMONITE SARS-CoV 2 RELATA

L'ecografia del torace (LUS, *lung ultrasound*) è uno strumento utile per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti con insufficienza respiratoria. Il suo ruolo, un tempo limitato alla valutazione del versamento pleurico, si è esteso alla valutazione e alla diagnosi differenziale della sindrome interstiziale, dei consolidamenti parenchimali e delle atelettasie (Mayo et al., 2019). Una ulteriore applicazione è quella relativa all'assistenza delle procedure invasive e al monitoraggio dei pazienti in ventilazione meccanica.

Brevi cenni di semeiotica ecografica:

Il punto di riferimento anatomico per l'esame ecografico è l'interfaccia pleurica, visualizzata come una linea iperecogena (un artefatto generato tra la superficie della pleura viscerale e quella parietale). I pattern ecografici identificati sono i seguenti (Volpicelli et al., 2012):

- Sliding: artefatto rappresentante il movimento fisiologico dei due foglietti pleurici (viscerale e parietale) che scorrono l'un sull'altro con un movimento correlato all'escursione dei polmoni.
- Linee A: costituiscono un artefatto del polmone normalmente aerato (attenzione: sono presenti anche nel pneumotorace, in assenza di sliding). Sono descritte come artefatti orizzontali paralleli di ripetizione della linea pleurica. Derivano dalla riflessione tra le superfici di contatto dei tessuti molli e i polmoni pieni d'aria. Pertanto, la loro profondità è un multiplo della distanza tra la cute e la linea pleurica.
- Linee B: sono rappresentate da artefatti verticali, "laser like", che originano dall'interfaccia pleurica, si muovono in modo sincrono con gli atti respiratori, percorrono lo schermo dell'ecografo in tutta la sua lunghezza, cancellando le linee A. Sono immagini di natura artefattuale, che tuttavia riconoscono la origine anatomica a livello dei setti interlobulari, quando cambia il rapporto aria/liquido a livello dei setti stessi. Le linee B sono ulteriormente classificate in B1(sindrome interstiziale con linee B distinte tra loro e ridotta aerazione polmonare) e B2 (linee B confluenti, che caratterizzano una maggiore perdita di aerazione polmonare) (Vetrugno et al., 2020).
- Consolidamenti: epatizzazione del parenchima polmonare con o senza broncogramma aereo (statico o dinamico), caratterizzata da perdita pressoché completa dell'aerazione polmonare.

- Versamento pleurico: l'ecografia ha una elevatissima sensibilità e specificità nel rilevare il versamento pleurico, consentendo di stimare la quantità del versamento e le caratteristiche dello stesso.

L'ecografia non deve essere solo utilizzata come primo approccio diagnostico, ma anche come tecnica di valutazione di progressione della malattia e/o risposta al trattamento (nonché per il monitoraggio emodinamico e l'esclusione di complicanze frequenti nei pazienti con infezione da Covid-19 quali il tromboembolismo venoso o il pneumotorace).

Infatti, oltre all'indispensabile ruolo nella fase diagnostica, l'ecografia toracica si è dimostrata essere uno strumento utile nel monitoraggio dei pazienti. Di fatto l'ecografia è un "densitometro" del polmone e consente di valutare il grado di impegno parenchimale durante il trattamento ventilatorio. Infatti la stima della perdita di aerazione di tessuto polmonare può essere fatta valutando semi-quantitativamente il grado di impegno parenchimale, attribuendo un punteggio da 0 a 3 per ciascuna delle 12 aree toraciche scansionate, secondo il seguente schema:

- 0: normale (linee A);
- 1: almeno 3 linee B per campo o linee B coalescenti che occupano < 50% dello schermo, senza irregolarità dell'interfaccia pleurica;
- 2: linee B coalescenti che occupano > 50% dello schermo *senza* irregolarità dell'interfaccia pleurica; punteggio 2p: linee B coalescenti che occupano > 50% dello schermo *con* irregolarità dell'interfaccia pleurica;
- 3: consolidamenti parenchimali (> 1 cm).

La somma di tutte le aree rappresenta il punteggio di aerazione polmonare; quindi i cambiamenti dinamici che avvengono in corso del trattamento possono essere quantificati riassegnando un punteggio in base alla presenza di aree re-aerate o di aree con ulteriore perdita di aerazione (secondo lo schema riassunto nella tabella seguente) (Bouhemad et al., 2010).

Incremento aree aerate			**Perdita di aerazione**		
1 punto	3 punti	5 punti	-5 punti	-3 punti	-1 punto
B1 → N B2 → B1 C → B2	B2 → N C → B1	C → N	N → C	N → B2 B1 → C	N → B1 B1 → B2 B2 → C

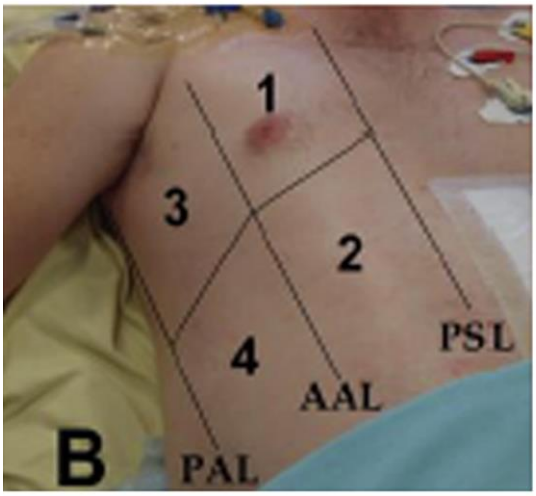
<u>Impostazione dell'ecografo e sonda da utilizzare:</u>

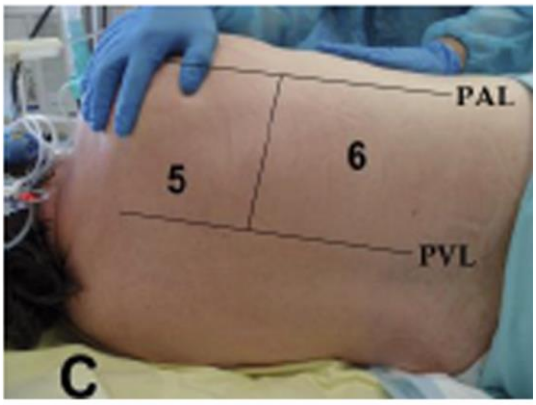
Il trasduttore utilizzato più di frequente è la sonda convex (bassa frequenza e alta penetrazione), ma sono impiegate anche la micro-convex e la phased-array. Il preset della sonda è quello addominale,

con profondità di 10-12 cm e fuoco sull'interfaccia pleurica, eliminando le armoniche e gli abbellimenti ed esaltando gli artefatti.

La prima scansione deve essere longitudinale e successivamente bisogna orientare la sonda in una posizione obliqua.

Le scansioni da esaminare sono 12 (6 per ciascun emitorace - 2 anteriori, 2 laterali e 2 posteriori). Le scansioni posteriori sono sempre da esaminare; se il paziente non è in grado di collaborare, le scansioni posteriori possono essere esaminate posizionando il paziente in decubito laterale (Gargani et al., 2020) (Volpicelli et al., 2012).





Nel corso della pandemia da Covid-19, i vantaggi dell'ecografia polmonare consistono nella capacità di identificare precocemente minime alterazioni polmonari nel corso dell'infezione, anche in pazienti asintomatici (Haidan, Lin et al., 2020) e come anticipato, nella sua capacità di monitorare l'evoluzione e l'estensione delle lesioni polmonari.

I vantaggi dell'ecografia, oltre alla portabilità degli apparecchi, alla possibilità di eseguire gli esami al letto del paziente, sono anche legate anche alla difficoltà, in corso di una epidemia, di potere soddisfare l'elevata richiesta di esami radiologici. Inoltre, la criticità di alcuni pazienti potrebbe anche controindicare il trasporto in radiologia e la possibilità di eseguire esami al letto è un vantaggio indiscutibile.

<u>Alterazioni ecografiche nella polmonite SARS-Cov2.</u>

Allo stato attuale delle conoscenze, sono stati descritti due fenotipi diversi.

- Il fenotipo L (più frequente) è caratterizzato da elevata compliance polmonare, scarsa risposta alla PEEP e alle manovre di reclutamento. La TC torace evidenzia aree di a vetro smerigliato e piccoli consolidamenti parenchimali subpleurici. Clinicamente è presente una ipossiemia silente (e comunque sproporzionata rispetto alle alterazioni radiologiche).

- Il fenotipo H è caratterizzato da bassa compliance e il quadro TC è caratterizzato da importanti aree di consolidamento parenchimali e aree a vetro smerigliato come altre forme di ARDS; i pazienti presentano una ipossiemia severa refrattaria ai convenzionali sistemi di ossigenazione.

Basandoci sulla semeiotica ecografica, possiamo distinguere i due fenotipi, tenendo presente che i reperti ecografici riscontrati nei pazienti con polmonite SARS-CoV-2 sono simili a quanto riscontrato in altre polmoniti virali (Volpicelli & Gargani, 2020)(Gargani et al., 2020).
Nell'infezione da Covid-19 osserviamo tipicamente vari gradi di sindrome interstiziale con linee B che possono apparire separate o coalescenti, fino ad arrivare a un "polmone bianco". Un segno descritto frequentemente nelle fasi iniziali della polmonite da Covid-19 (anche se non specifico) è il "*light beam*", che è caratterizzato da un artefatto a banda che compare e scopare con gli atti respiratori. Le linee B possono essere separate da aree normalmente ventilate (aree risparmiate) caratterizzate dalla presenza di linee A. Altri segni frequentemente osservati sono una interfaccia pleurica irregolare, limitati consolidamenti parenchimali subpleurici (frequenti nel fenotipo L), mentre consolidamenti più estesi sono osservati nel fenotipo H.
Anche se la TC rappresenta l'esame "*gold standard*" per la valutazione del torace, in tempo di pandemia risulta difficile eseguire un esame TC in tutti i pazienti con infezione sospetta o accertata. Il ricorso all'ecografia è quindi fortemente consigliato, considerata anche la buona correlazione tra i quadri descritti alla TC e i reperti ecografici (Boero et al., 2020). Inoltre l'accuratezza diagnostica dell'ecografia è nettamente superiore a quella della radiografia standard del torace (Tierney et al., 2020).
L'ecografia toracica consente anche di stratificare i pazienti in fase di triage, identificando pazienti a bassa, intermedia e alta probabilità di malattia (Volpicelli et al., 2020).

Categoria	**Reperto ecografico**
Pattern a linee A (ecografia normale) Bassa probabilità	- Sliding regolare - Pattern a linee A su tutte le scansioni esplorate - Assenza di linee B (o linee B isolate solo nelle scansioni basali)
Alterazioni ecografiche (compatibili con diagnosi alternative)	Consolidamenti lobari con broncogramma aereo Consolidamenti privi di broncogramma (atelettasie)

	Versamenti pleurici complessi Sindrome interstiziale diffusa
Alterazioni ecografiche (probabilità intermedia di polmonite SARS-CoV2 relata)	Piccoli, irregolari consolidamenti in regione basale bilateralmente. Versamento pleurico assente o lieve. Sindrome interstiziale focale con o senza irregolarità dell'interfaccia pleurica Sindrome interstiziale focale bilaterale con linee B ben separate, con o senza piccoli consolidamenti periferici.
Alterazioni ecografiche (alta probabilità di polmonite SARS-CoV2 relata)	Presenza del "light beam" Multiple aree con linee B sia separate che coalescenti, alternate ad aree risparmiate. Interfaccia pleurica regolare, irregolare o "frammentata". Sliding generalmente presente. Piccoli consolidamenti subpleurici.

Conclusioni

Possiamo riassumere che il ruolo dell'ecografia toracica è fondamentale nell'approccio al paziente con polmonite SARS-Cov2 nella fase diagnostica, nel monitoraggio, nell'identificare anche i diversi fenotipi descritti. Ovviamente il ruolo dell'ecografia non si deve limitare solo allo studio del torace, ma un approccio orientato anche allo studio del cuore e dei vasi permette di impostare la terapia in modo più corretto, escludendo un danno cardiaco acuto, guidando la somministrazione di fluidi, confermando o escludendo la presenza di trombosi venose profonde (Hussain et al., 2020).

TRATTAMENTO DELLA SEPSI NEI PAZIENTI COVID

La sepsi durante un'infezione da COVID è un evento che si presenta con una certa frequenza in quei soggetti che hanno un decorso più grave. L'agente eziologico è il virus stesso, oppure un'infezione secondaria anche se non è del tutto chiarito quale delle due sia la condizione più frequente, che portano ad una anomala reazione infiammatoria che può innescare processi di danno a carico di uno o più organi fino allo shock.

Sappiamo dagli studi condotti in altri contesti (Suntharalingam et al., 2006) (Teachey et al., 2016) che i mediatori della risposta infiammatoria che porta al danno di uno o più organi possono essere diversi a seconda del microrganismo interessato: questo dato ha generato un grande interesse nel campo della ricerca per identificare quali di questi siano chiamati in causa nella sepsi in corso di infezione da COVID. Il concetto di Cytokine Release Syndrome (CRS) appare seduttivo, ma sappiamo che questo meccanismo patogenetico è conosciuto per altre patologie ed è tutt'altro che omogeneo e di conseguenza la comunità scientifica si domanda se il dato della presenza di una CRS sia sufficiente ad alimentare le speranze di trovare un trattamento efficace. In realtà le domande ricorrenti riguardano la possibilità che i mediatori coinvolti siano sempre gli stessi, o rispondano allo stesso modo indipendentemente dall'agente eziologico, o se riscontri bioumorali di routine possano predire un certo tipo di risposta (Panoskaltsis, 2021).

Nell'attesa di avere a disposizione terapie efficaci eziopatogenetiche non resta che agire trattando la sepsi e lo shock settico in maniera appropriata.

Quanto segue è una breve sintesi del documento sulla gestione della sepsi nei pazienti con Covid-19 (Alhazzani et al., 2020). Si precisa anche che essendo le prove di efficacia scarse, molti dati sono derivati da evidenze indirette tratte da pazienti critici con sepsi/shock settico o ARDS.

Nel "Surviving Sepsis Campaign" dedicato al COVID-19 (Alhazzani et al., 2020) è proposta una serie di raccomandazioni relative al trattamento del paziente critico tra le quali estrapoleremo soprattutto le principali che riguardano l'emodinamica, considerando che gli altri temi sono oggetto di approfondimenti in altre sezioni di questa trattazione.

<u>Gestione emodinamica:</u>

Una prima questione rilevante appare quella del mantenimento della volemia soprattutto negli stati di shock: l'indicazione è quella di mantenere un approccio più conservativo nell'infusione dei liquidi, che devono essere cristalloidi bilanciati o tamponati. Al di fuori di questi liquidi non vanno utilizzati altri plasma expanders.

L'uso di amine nella fase di shock prevede esclusivamente l'uso della noradrenalina come prima scelta, tenendo conto che in caso di non raggiungimento degli obiettivi terapeutici previsti essa deve essere eventualmente affiancata da vasopressina o nei casi più impegnativi da dobutamina, piuttosto che aumentare il dosaggio della noradrenalina stessa. Se la noradrenalina non fosse disponibile si suggerirebbe l'uso di adrenalina o di vasopressina come prima scelta. Il target di efficacia di tali interventi è una pressione arteriosa media di 60-65 mmHg.

È del tutto evidente che tali scelte terapeutiche debbano essere effettuate all'interno di un ambiente intensivo in pazienti con monitoraggio emodinamico invasivo.

L'uso dello steroide sistemico nelle condizioni di shock refrattario alle amine viene considerato non tanto per l'effetto sulla riduzione della mortalità, che al momento non è stato ancora definitivamente dimostrato, quanto per l'effetto su durata del periodo di shock, sul ricovero in terapia intensiva ed in ospedale (Lamontagne et al., 2018). Nei casi di shock refrattario, è consigliato l'impiego di basse dosi di corticosteroidi (200 mg/die di idrocortisone).

Supporto ventilatorio:

Si riassumono le principali indicazioni del documento, rimandando il lettore ai paragrafi specifici sulle tecniche di supporto ventilatorio.

Supporti non-invasivi:

Negli adulti con COVID-19, è consigliata l'ossigenoterapia se la SpO_2 è <92% ed è raccomandato di iniziare l'ossigeno supplementare se la SpO_2 è <90%.

Si raccomanda di mantenere la SpO_2 non superiore al 96%. Il target della SpO_2 raccomandato è compreso tra 92% e 96%.

Se non si ottengono miglioramenti con l'ossigeno-terapia convenzionale, è raccomandato l'utilizzo degli alti flussi (HFOT) rispetto alla sola ossigenoterapia convenzionale.

Nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiemica è consigliato l'uso dell'HFOT invece della ventilazione non-invasiva.

Nei pazienti con IRA ipossiemica, se non sono disponibili gli alti flussi e se non sono poste indicazioni urgenti per l'intubazione tracheale, è consigliato un trial con la NIV, con stretto monitoraggio n ambiente protetto, consigliando l'intubazione precoce in caso di peggioramento.

Ventilazione invasiva:

Si consiglia l'impiego di un basso volume corrente (4-8ml/kg di peso corporeo previsto) rispetto a volumi correnti più elevati. Mantenere pressione di plateau < 30 cmH2O.

È consigliato l’impiego di PEEP elevate rispetto all’uso di PEEP basse. Se si impiegano valori di PEEP > 10 cmH_2O, monitorare i pazienti per escludere il rischio di danni da barotrauma.
Nei pazienti con ARDS moderato/severa, è consigliata la pronazione per cicli di 12-16 ore.
Nei pazienti con ARDS moderato/severa è suggerito, qualora necessario, l’uso di boli intermittenti di agenti bloccanti neuromuscolari (NMBA) al posto dell’utilizzo in infusione continua, allo scopo di facilitare la ventilazione polmonare protettiva. In caso di persistente asincronia del ventilatore, necessità di sedazione profonda continua, ventilazione prona o pressioni di plateau persistentemente elevate, si suggerisce di utilizzare un'infusione continua di NMBA fino a 48 ore.
È sconsigliato routinario di NO inalato. Nei pazienti con ipossiemia severa nonostante l'ottimizzazione della ventilazione e altre strategie terapeutiche, è consigliato l’impiego di un vasodilatatore polmonare inalato come terapia di salvataggio; se non si osserva un rapido miglioramento dell'ossigenazione, il trattamento deve essere ridotto gradualmente.
Nei pazienti con ipossiemia nonostante l'ottimizzazione della ventilazione, sé suggerito l’utilizzo di manovre di reclutamento.
Nei casi di ipossiemia refrattaria nonostante l'ottimizzazione della ventilazione, l'uso di terapie di salvataggio e la pronazione, è consigliato l’impiego dell’ECMO venovenoso, se disponibile, o di indirizzare il paziente a un centro ECMO.

Trattamento farmacologico.

Riportiamo una sintesi delle principali raccomandazioni sul trattamento farmacologico (Chalmers et al., 2021)(Alhazzani et al., 2020)(Adarsh Bhimraj et al., 2021)

Farmaco	Raccomandazioni	Grado di Raccomandazione	Evidenza
Corticosteroidi	- Trattamento con corticosteroidi raccomandato per i pazienti con COVID-19 che richiedono ossigeno, ventilazione non invasiva o ventilazione meccanica invasiva. - Non somministrare corticosteroidi per i pazienti con COVID-19 che richiedono il ricovero in ospedale ma non richiedono ossigeno supplementare o supporto ventilatorio.	Forte Forte	Moderata Moderata
Ab anti-recettore IL6 (Tocilizumab, da considerare in aggiunta alla terapia con corticosteroidi)	- Considerare terapia con anticorpi monoclonali antagonisti del recettore dell'IL-6 a pazienti ricoverati con COVID-19 che necessitano di ossigeno o supporto ventilatorio. - Non somministrare gli antagonisti del recettore dell'IL-6 ai pazienti che non richiedono ossigeno supplementare.	Condizionale Condizionale	Basso Basso
Idrossiclorochina	Non raccomandata (sia nei pazienti ospedalizzati che nei pazienti a domicilio)	Forte	Moderata
Azitromicina	Non somministrare in assenza di infezioni batterica	Condizionale	Bassa
Azitromicina e Idrossiclorochina	Non somministrare l'associazione dei due farmaci	Condizionale	Moderata
Colchicina	Non somministrare ai pazienti ospedalizzati	Condizionale	Molto bassa
Lopinavir/Ritonavir	Non somministrare ai pazienti ospedalizzati	Forte	Bassa
Remdesivir	- La somministrazione di Remdesivir sembra dimostrare benefici nei pazienti con infezione da Covid-19 in ossigeno-terapia - Non consigliata la somministrazione di Remdesivir ai pazienti ospedalizzati con infezione da COVID-19 che richiedono ventilazione meccanica invasiva.	Condizionale Condizionale	Moderata Moderata
Interferon beta	Non consigliata la somministrazione nei pazienti ospedalizzati.	Condizionale	Molto bassa
Plasma	Considerare solo in ambito di trial clinici.		
Terapia anticoagulante	Raccomandata la terapia anticoagulante	Forte	Molto bassa

MODALITA' DI OSSIGENAZIONE / VENTILAZIONE

Come anticipato, le tecniche di ossigenazione/ventilazione devono essere intese come una strategia di incremento graduale e progressivo degli interventi, senza per questo, ritardare per nessun motivo l'intubazione tracheale.

Ossigeno-Terapia convenzionale (COT).

La funzione dell'ossigeno a livello polmonare è quella di integrare la quantità di ossigeno presente nell'aria che respiriamo (circa 21% del totale a livello del mare), quando uno o più degli organi e sistemi (respirazione, circolazione, distribuzione, utilizzo) fisiologicamente deputati al suo processo di acquisizione, trasporto, rilascio ed uso come substrato essenziale alla produzione di energia nei mitocondri, non funzionano correttamente.

Le fonti di erogazione dell'ossigeno possono essere diverse, ma sono accomunate dal fatto che l'ossigeno, come gas, viene immagazzinato in bombole o contenitori appositi (a volte anche con grandissima capacità come quelli a disposizione di strutture ospedaliere).

L'interfaccia da utilizzare per l'erogazione dell'ossigeno è un argomento di notevole importanza considerato che la durata di tale terapia può variare da pochi minuti a giorni o settimane.

Si utilizzano pertanto le cannule nasali per flussi bassi, non superiori ai 4-6 L/min (con una FiO_2 fino a circa 45%), le maschere di Venturi, con il loro sistema detto appunto "di Venturi" per mezzo del quale si ottiene un mix preciso di aria-ossigeno e che richiede flussi fino a 15 L/min (FiO_2 fino a 60%) per finire con la maschera di ossigeno con reservoir che seppur garantendo frazioni inspiratorie di ossigeno prossime al 100%, tuttavia è un dispositivo a basso flusso.

Il fine ultimo della somministrazione di ossigenoterapia è quello di mantenere una saturazione ossiemoglobinica > 92% (meglio 94-98%) poichè sappiamo che per l'andamento della curva di dissociazione dell'emoglobina, al di sotto del 90% piccole variazioni di PaO_2 corrispondono ad un calo sensibile della percentuale di ossigeno legato all'emoglobina.

L'ipossiemia è il primo e più importante segnale per stratificare il paziente ed indirizzarlo ad un setting appropriato: essa può essere rilevata in due modalità, l'emogasanalisi (più precisa e diretta in quanto rileva i valori della pressione parziale di ossigeno nel sangue) ma che richiede strumenti di misurazione più complessi, e la saturazione periferica dell'ossiemoglobina (dato meno preciso, con importanti fattori intercorrenti che possono alterarne il risultato, ma molto più semplice e realizzabile in tutti i contesti. Non è un caso infatti che nel corso di questa pandemia l'acquisto di saturimetri abbia avuto un'impennata, sia attraverso il commercio tradizionale che attraverso quello online.

L'ossigenazione del paziente guida le scelte gestionali e terapeutiche perché la presenza di ipossiemia importante o di significativa desaturazione a riposo o sotto sforzi lievi (intorno al 3-4% del valore iniziale) comporta la necessità di ricovero ospedaliero, in special modo se associati a presenza di segni radiologici o ultrasonografici di impegno polmonare.

Il contesto nel quale può avvenire la somministrazione di ossigeno è stato considerato un fattore di notevole importanza per tentare di gestire e arginare i flussi dal territorio all'ospedale, specialmente nei momenti di maggiore afflusso legato all'elevato numero di pazienti contagiati. Ecco perché praticamente tutte le Regioni hanno esteso la possibilità di prescrivere ossigeno liquido anche ai medici di medicina generale, possibilità fino ad ora non concessa fondamentalmente per garantire una maggior appropriatezza prescrittiva. Quindi il contesto territoriale appare idoneo alla somministrazione di ossigeno ma per ipossiemie lievi e ponendo la massima attenzione sull'evoluzione del quadro respiratorio al fine di non ritardare l'accesso in ospedale per i pazienti più impegnativi.

In un setting territoriale occorre ricordare che spesso esiste una dissociazione rispetto ai normali rapporti tra SpO_2 e PaO_2 e che talvolta la saturazione ossiemoglobinica può variare di poco mentre variano maggiormente la frequenza respiratoria e/o la profondità degli atti respiratori (che danno iperventilazione alveolare che può essere riconosciuta solo con un'emogasanalisi).

Nell'attività clinica ospedaliera le problematiche sono sovrapponibili anche se la maggior disponibilità di esami diagnostici (radiologici, bioumorali, emogasanalitici) aumenta la possibilità di intercettare il paziente che si deteriora. Alla base di un buon monitoraggio di un paziente con infezione da COVID ricoverato in ospedale vi sono sempre e comunque una serie di parametri vitali come ad esempio la frequenza respiratoria, la frequenza cardiaca, la temperatura che sono sufficienti a suggerire approfondimenti successivi.

Da non trascurare in un contesto ospedaliero, proprio per la grande disponibilità di ossigeno dei possibili danni che il suo utilizzo ad alte concentrazioni può comportare, danni mediati da perossido di idrogeno e superossido di idrogeno che innescano processi di stress ossidativo e di danni da radicali liberi.

Una tematica collaterale ma organizzativamente importante è quella relativa alla distribuzione di ossigeno in reparti dove sono ricoverati molti pazienti (a volte anche più di 20) con patologia più impegnativa che richiede utilizzo di supporti respiratori avanzati (CPAP, ventilatori meccanici, generatori di alti flussi umidificati e riscaldati). Infatti, in molte occasioni nel corso della presente pandemia, la portata di ossigeno degli impianti non è stata sufficiente a sostenere la richiesta e si è dovuto ricorrere rapidamente ad operazioni di adeguamento degli impianti o di ridistribuzione dei malati in altre aree.

In conclusione l'ossigeno è certamente un farmaco di grande importanza nel trattamento dell'ipossiemia e insufficienza respiratoria acuta, condizioni che nei casi più severi di infezione da COVID sono presenti e ne condizionano in gran parte gli esiti. Come tutti i farmaci richiede una elevata appropriatezza prescrittiva ed una conoscenza degli effetti collaterali e dei possibili danni.

In conclusione possiamo porre le seguenti indicazioni per l'utilizzo della COT:

- Primo step: erogatori nasali (flusso massimo 6 L/m). La FiO_2 massima erogata non supera il 45% (dipende molto dal volume corrente e dalla frequenza respiratoria). Efficaci nell'insufficienza respiratoria lieve. Le cannule nasali possono provocare dispersione di droplet nell'ambiente, anche a bassi flussi (fino a 40 cm con un flusso di 5 L/m).
- Secondo step: maschera di venturi (range FiO_2: $0.24 < FiO_2 < 0.6$), il flusso di ossigeno varia con l'incremento della FiO_2 (da 2 a 15 L/m).

Se possibile, fare indossare la mascherina chirurgica ai pazienti sopra le cannule nasali e la maschera di Venturi.

- Se SpO_2 target non raggiungibile o riduzione della SpO_2 in corso di COT, indicata escalation delle tecniche di ossigenazione/ventilazione.
- Attenzione all'ipossiemia silente (desaturazione severa con benessere soggettivo).

Se desaturazione in corso di COT (nonostante l'incremento della FiO_2) e/o comparsa di dispnea, valutare HFOT o CPAP.

Ossigeno-terapia ad alti flussi.

L'ossigeno-terapia ad alti flussi (HFOT) è un sistema di erogazione di ossigeno non invasivo progettato per erogare una miscela riscaldata e umidificata di ossigeno e aria, con un flusso variabile tra 30 e 80 L/m, attraverso cannule nasali appositamente progettate. L'HFOT consente l'impostazione di due variabili principali: la percentuale di ossigeno erogato e la velocità del flusso di gas. L'HFOT può erogare una miscela di aria e ossigeno con una frazione di ossigeno inspirata (FiO_2) compresa tra 0.21 e 1.0 e la portata della miscela è compresa tra 30 e 80 L/m. Pertanto, l'HFOT non è necessariamente un flusso molto elevato di ossigeno puro come spesso erroneamente indicato. Recentemente, l'HFOT ha acquisito una crescente popolarità nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta ipossiemica e in quella ipossiemico/ipercapnica.

Gli studi pubblicati fino ad ora hanno dimostrato che gli alti flussi sono più tollerabili e confortevoli della COT e della NIV, anche se non efficaci come la NIV nel migliorare l'ossigenazione (Mauri et al., 2018).
Gli effetti principali dell'HFOT sono riassunti nella tabella seguente (Mauri et al., 2019).

Effetti principali dell'ossigeno-terapia ad alti flussi
Miglioramento dell'ossigenazione
Riduzione della frequenza respiratoria
Incremento della clearance della CO_2
Effetto PEEP
Riduzione del lavoro respiratorio
Limitano il rischio di P-SILI (patient self-inflicted lung injury)

È necessario iniziare con un flusso di almeno 50-60 L/m (non inferiore) e una FiO_2 adeguata per ottenere SpO_2 target. La riduzione del flusso < 50 L/m deve essere presa in considerazione solo durante lo svezzamento dall'HFOT.
Non esistono ancora prove di efficacia che l'HFOT sia più efficace della CPAP, ma in diversi centri è stato osservato come i pazienti i cui scambi gassosi non miglioravano in corso di HFOT, rispondevano adeguatamente alla terapia con CPAP, verosimilmente a causa della maggiore pressione positiva delle vie aeree del casco. D'altra parte, è anche vero che in alcuni pazienti in cui gli scambi non miglioravano con la CPAP, sono migliorati con gli alti flussi, forse a causa della migliore tollerabilità dell'interfaccia.
Per quanto riguarda i pazienti con insufficienza respiratoria SARS-CoV2 correlata, l'HFOT può ridurre sostanzialmente la necessità di escalation della terapia alla NIV o all'intubazione (bassa certezza), senza alcun effetto apparente sulla mortalità o sui sintomi riferiti dal paziente (Agarwal et al., 2020).
Le complicanze della terapia sono paragonabili alla COT.
Per quanto riguarda la dispersione di droplets e la generazione di aerosol con HFOT, i risultati degli studi sono molto incerti (Agarwal et al., 2020) (Vianello et al., 2020).
Alcuni studi hanno dimostrato che l'impiego dell'HFOT ha un ruolo importante nel correggere l'ipossiemia nei pazienti con SARS-CoV2, incapaci di raggiungere ossigenazioni adeguate in corso di ossigeno-terapia standard.

Come evidenziato in diversi studi, il PaO_2/FiO_2 all'inizio è risultato essere una variabile associato al fallimento della terapia von HFOT, infatti un $PaO_2/FiO_2 < 100$ avevano una elevata probabilità di fallimento (Yang et al., 2020)(Vianello et al., 2020).

Tutti i pazienti in HFOT devono essere monitorizzati attentamente; il rischio maggiore è sottostimare la gravità dei pazienti che può portare a una intubazione imprevista con aumento del rischio per il paziente di arresto respiratorio e di aumento per il team di esposizione ad aerosol e di droplet con conseguente incremento del rischio infettivo. Pertanto, è importante ricoverare i pazienti a rischio di progressione in un ambiente strettamente monitorato come una terapia intensiva o un'unità di terapia semi-intensiva respiratoria. Uno degli score clinici più utilizzati per valutare la probabilità di fallimento dell'HFOT è il ROX index (Roca et al., 2019) (che consiste nella misura della SpO_2/FiO_2 e della frequenza respiratoria). Un ROX index > 4.88 dopo 12 ore è predittivo di successo dell'HFOT, mentre uno score < 3.85 è predittivo di fallimento con una specificità di circa il 100%.

L'applicazione degli alti flussi e la tollerabilità dell'interfaccia consentono anche di pronare i pazienti facilmente.

Come per l'ossigeno-terapia convenzionale, è consigliato fare indossare mascherina chirurgica sopra le cannule nasali per ridurre al minimo la dispersione di droplets.

<u>Pressione positiva continua applicata alle vie aeree (CPAP).</u>

Nonostante l'applicazione della CPAP nei pazienti con polmonite SARS-CoV2 sia ancora dibattuta ed applicata in modo eterogeneo nei vari centri, l'obiettivo in questi pazienti è quello di migliorare l'ossigenazione e la CPAP, come dimostrato in diversi studi, migliora gli scambi gassosi riducendo il ricorso all'intubazione tracheale nei pazienti con polmonite (Anna Maria Brambilla et al., 2014)(A.M. Brambilla et al., 2019).

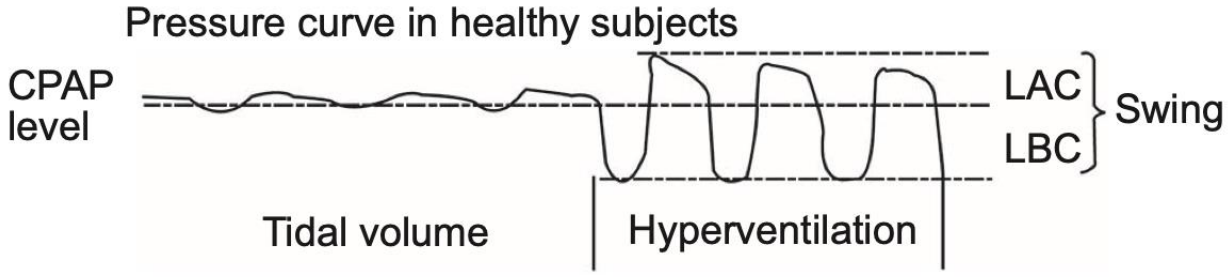
Nel contesto pandemico è sempre fondamentale adottare precauzioni per evitare la dispersione di droplets e il contagio degli operatori durante il posizionamento e la rimozione delle interfacce e durante l'accensione e lo spegnimento dei dispositivi per CPAP.

Riguardo a questi ultimi, i dispositivi disponibili per la somministrazione della CPAP sono i seguenti:

- Flussimetri con miscelatore aria medicale ossigeno;
- Venturimetri ad alto flusso;
- CPAP di "Boussignac";
- Ventilatori.

Il sistema ideale deve essere in grado di erogare un flusso elevato (superiore al picco di flusso del paziente, che in condizioni di distress può essere > 60L/m) che consente una prestazione migliore in

termini di mantenimento di una pressione costante, evitando così fenomeni di reclutamento-dereclutamento alveolare durante il ciclo respiratorio.
Il sistema ideale è il sistema di Venturi che garantisce dei flussi elevati; il problema di questi sistemi è la relativa riduzione del flusso con l'incremento della FiO_2.
Tutti i ventilatori hanno la modalità CPAP; tuttavia il limite dei ventilatori è quello di essere macchine programmate per erogare modalità ventilatore diverse e complesse, garantendo l'interazione tra paziente e macchina nelle varie fasi del ciclo respiratorio. Questo sistema, in modalità CPAP, può non essere vantaggioso dal punto di vista del rendimento globale: ad esempio la necessità di attivare un trigger e ciclare da una fase all'altra dell'atto respiratorio comporta inevitabilmente un lavoro aggiuntivo a carico del paziente. In CPAP essendo necessario erogare una pressione continua, non è essenziale che la macchina riconosca momento per momento in quale fase si trovi il paziente. Inoltre, un altro problema che si può presentare sui ventilatori in modalità CPAP, è che il flusso erogato al paziente per garantire la pressione continua risulta proporzionale alle esigenze ventilatore istantanee del paziente: questo, soprattutto in fase inspiratoria, spesso determina un lieve ritardo nell'erogazione del flusso con possibile e frequente deflessione dei valori pressori ottenuti.
Le oscillazioni intorno al livello di pressione impostata, che si verificano quando i pazienti hanno maggiori richieste inspiratorie, possono peggiorare il lavoro respiratorio, peggiorare la fatica muscolare e il distress respiratorio (Volsko, 2019).



D'altro lato, almeno in teoria, i ventilatori presentano alcuni vantaggi quali il monitoraggio grafico dei parametri, la possibilità di umidificare il circuito, la possibilità di erogare un FiO_2 costante, indipendente dal flusso erogato.

Fatte queste premesse tecniche, i vantaggi della CPAP, quale metodo di supporto respiratorio non-invasivo, sono diversi. Per prima cosa, diversi lavori hanno evidenziato come l'utilizzo della CPAP sia associato a un ridotto rischio di morte se paragonato alla COT (Ferreyro et al., 2020).

In secondo luogo, la CPAP è semplice (ma non facile) da applicare rispetto ad altre alternative e richiede meno impostazioni rispetto alla NIV; inoltre, se applicata con il casco, riduce il rischio di perdite e quindi di possibile dispersione di droplets e di contagio degli operatori.
I principali vantaggi sono riassunti nella tabella seguente (modificata da Amirfarzan et al., 2021):

Vantaggi della CPAP con casco:
• Aumenta il reclutamento di alveoli non aerati nelle regioni polmonari dipendenti, incrementando la CFR e riducendo lo shunt • Riduzione del lavoro respiratorio • Riduzione della generazione di droplets e conseguente l'esposizione a SARS-CoV-2. • Consente la nutrizione e l'idratazione enterale, tramite il posizionamento di un SNG • Perdite d'aria ridotte rispetto a maschera oro-nasale • Assenza di lesioni da decubito al volto (attenzione alle ascelle) • Adattamento indipendente dall'anatomia del viso del paziente • Più tollerato per lunghi periodi di trattamento. • Può essere utilizzato nei cicli di pronazione del paziente.
Prestare attenzione a: • Utilizzare flussi elevati di gas per l'elevato spazio morto • Rumore (provare a inserire filtro tra circuito e casco per attutire il rumore) • Senso di claustrofobia • Possibili lesioni cutanee ad ascelle e collo

Dati preliminari hanno dimostrato che la prognosi è migliore nei pazienti in cui il trattamento con CPAP è iniziato precocemente (entro le 48 ore) rispetto ai pazienti in cui l'inizio del trattamento è tardivo; l'applicazione precoce della CPAP infatti può migliorare gli scambi gassosi e ridurre il ricorso all'intubazione tracheale (Oranger et al., 2020).
L'interfaccia di prima scelta è il casco; se non tollerato può essere utilizzata una maschera oro-nasale (prestando attenzione a minimizzare le perdite).
Consigli pratici per l'applicazione della CPAP con casco:

- Scegliere il casco della dimensione giusta;
- Connettere il casco al circuito collegato alla sorgente di gas medicali e applicare, sempre sul casco, una valvola di PEEP;
- Posizionare i filtri in modo appropriato;

- Impostare il flusso inspiratorio ad almeno 70 L/m e impostare la FiO_2 in modo da ottenere una $SpO_2 \geq 94\%$ (cercando di utilizzare la minore FiO_2 per ottenere la SpO_2 desiderata);
- Adeguare il valore della FiO_2 in base ai risultati dell'emogasanalisi;
- Verificare sempre che i flussi somministrati siano superiori alle esigenze ventilatorie del paziente;
- Iniziare con un valore di PEEP di 8 cmH_2O, da adeguare in base agli scambi gassosi.

Ventilazione non invasiva.

La Ventilazione Meccanica Non Invasiva a Pressione di Supporto (NPPV) è una tecnica di ventilazione utilizzata nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta, che permette di evitare gli effetti collaterali e le complicazioni associate all'uso della ventilazione invasiva (IMV). Da due decenni ne è stato riconosciuto un ruolo anche nel trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica attraverso l'utilizzo a domicilio. Dai primi studi effettuati su pazienti affetti da BPCO riacutizzata (Brochard et al., 1995), l'utilizzo della NIV si è diffuso sempre più e i ventilatori sono diventati sempre più performanti, ma le indicazioni non sono aumentate in maniera così esponenziale, soprattutto per quanto riguarda l'insufficienza respiratoria acuta ipossiemica. Infatti, nelle linee guida ufficiali dell'ERS/ATS la NIV è indicata, con un livello di raccomandazione "forte" solo per l'insufficienza respiratoria ipercapnica in corso di riacutizzazione di BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) ed in corso di edema polmonare cardiogeno. Raccomandazione "condizionale" invece è presente per il suo utilizzo nell'insufficienza respiratoria nel paziente immunocompromesso, nel post-operatorio, nel trauma toracico, nel post-estubazione, nel weaning del paziente ipercapnico (Rochwerg et al., 2017). Nelle stesse linee guida l'utilizzo della NIV nelle situazioni di pandemia veniva non raccomandato e nell'insufficienza respiratoria insorta "*de novo*" veniva proposta solo in termini di breve trial, sotto stretto monitoraggio, da offrire al paziente come ultima chance non invasiva prima dell'intubazione.

Per quanto riguarda il COVID, una prima osservazione da farsi è di tipo semantico: infatti con l'acronimo NIV frequentemente si indicano i trattamenti non invasivi, senza distinguere tra CPAP e ventilazione non invasiva propriamente detta, quest'ultima oggetto della corrente presentazione.

Detto questo è possibile evidenziare che nel primo periodo di espansione della pandemia, le linee guida sembravano ispirarsi ai messaggi che la letteratura scientifica proponeva anche in base alle esperienze ricavate durante le epidemie del recente passato (quali la SARS nel 2004) (Yu et al., 2007) (Tran et al., 2012) e cioè che la NIV, per preoccupazioni relative alla sicurezza degli operatori (capacità di generare agglomerati virali in sospensione in grado di raggiungere fino a un metro di

distanza dalla fonte) e per la fisiopatologia del danno sul polmone (danno di scambio piuttosto che di pompa) non fosse uno strumento di prima scelta.

I mesi successivi alla prima ondata italiana hanno portato in tutte le parti del mondo i problemi che noi italiani avevamo affrontato qualche mese prima, e con questa globalizzazione sono aumentati il numero di malati e gli studi scientifici relativi, apportando sempre maggiore comprensione dei meccanismi del danno e delle possibili soluzioni.

La maggior parte delle considerazioni fisiopatologiche relative all'uso della CPAP nei pazienti con insufficienza respiratori a da Covid-19, può essere applicata anche alla NPPV, i cui vantaggi almeno teorici rispetto alla CPAP sono:

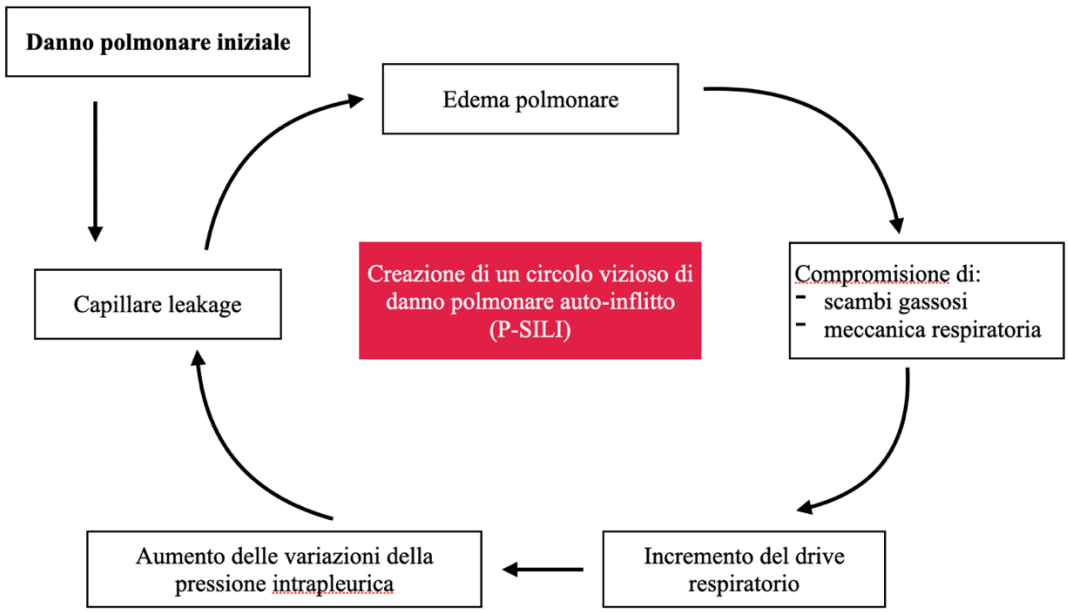
- Pressione di supporto inspiratoria;
- Incremento del volume corrente;
- Riduzione del lavoro respiratorio;
- La possibilità di raggiungere valori più elevati di PEEP e di FiO_2;
- Il monitoraggio grafico dei parametri ventilatori.

La NPPV può essere indicata come trattamento di prima scelta nei pazienti con segni di fatica muscolare nei quali non siano state poste indicazioni al ricovero in Terapia Intensiva.

Da un punto di vista clinico-fisiopatologico sembra ci sia qualche fondamento nel motivo per cui la NIV viene considerata una tecnica ancillare rispetto alla CPAP nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipossiemica e della polmonite da COVID: prima di tutto perchè ciò che occorre al paziente con insufficienza respiratoria poco responsiva all'ossigenoterapia è una pressione all'interno delle vie aeree in grado sia di svolgere un'azione di reclutamento alveolare necessaria per migliorare gli scambi gassosi sia di consentire al paziente di respirare su una parte più favorevole della curva pressione/volume, riducendo di fatto il lavoro respiratorio. Questa pressione, per essere efficace, deve però essere costante durante tutto il ciclo respiratorio, al fine di minimizzare ogni possibile sbalzo pressorio all'interno degli alveoli, e una pressione continua è maggiormente garantita dai sistemi di CPAP a flusso continuo piuttosto che dai ventilatori meccanici che a causa delle valvole nei loro circuiti che si aprono e si chiudono nelle varie fasi della respirazione, generano sbalzi pressori piccoli ma significativi all'interno delle vie aeree.

Tali variazioni pressorie si sommano a quelle fisiologiche legate alle diverse fasi della respirazione, riducendo il potenziale beneficio dell'aumento di pressione nelle vie aeree, anche tenendo conto del fatto che il paziente, essendo in stato di veglia e con un drive respiratorio tendenzialmente aumentato, eserciterà in inspirazione un aumento della negatività della pressione intrapleurica di entità variabile, ma certamente non trascurabile.

Se da un lato sappiamo che il compito della pressione di supporto è quello di sostituire il più possibile lo sforzo muscolare, ottenendo uno scarico di lavoro del diaframma, in modo da evitare il suo esaurimento, nel paziente Covid è indispensabile valutare bene l'effetto dell'aumento delle pressioni all'interno delle vie aeree. Il problema principale, infatti, è determinato dall'elevato drive respiratorio dei pazienti in respiro spontaneo (con o senza supporti non-invasivi), che può causare elevate variazioni della pressione trans-polmonare (Ptp). Poichè sappiamo che la pressione transpolmonare data dalla formula PtP=Pva-Ppl (dove PtP sta per pressione transpolmonare, Pva per pressione delle vie aeree, Ppl per pressione pleurica) determina l'entità del volume corrente, e sappiamo che un volume corrente troppo elevato causa un danno polmonare (Carteaux et al., 2016) ci risulta comprensibile come l'aggiunta di una Pressione di Supporto all'interno delle vie aeree che va a sommarsi allo sforzo che il paziente compie coi suoi muscoli inspiratori, possa essere fonte di danno più che di beneficio. La riduzione della pressione intrapleurica (che supera la riduzione della pressione intravascolare) e l'incremento del ritorno venoso intratoracico durante l'inspirazione, provocano un aumento della pressione vascolare transmurale con stravaso di liquido dai capillari polmonari, co il rischio di incrementare la quota di edema polmonare in un polmone già danneggiato. Si crea così un circolo vizioso, che causa un peggioramento della meccanica respiratoria con riduzione della compliance e ulteriore compromissione degli scambi gassosi, che peggiorano la dispnea e portano a un ulteriore incremento del lavoro respiratorio, come evidenziato nella figura seguente (Windisch et al., 2020).



Quale tipo di approccio appare allora consigliabile in un paziente con polmonite da COVID che sta fallendo terapia con CPAP e si trova a rischio di intubazione orotracheale?

Le impostazioni dei parametri del ventilatore dovrebbero seguire il seguente razionale: la PEEP deve essere impostata su valori tali da garantire un adeguato reclutamento alveolare e una adeguata ossigenazione; la FiO_2 deve essere impostata su un valore adeguato per raggiungere la SpO_2 target e la pressione di supporto deve essere impostata in modo da ottenere un volume corrente di 6-8 ml/kg peso corporeo ideale.

Sul tipo di interfaccia da utilizzare, la letteratura scientifica concorda che l'utilizzo del casco sia preferibile a quello della maschera (oro-nasale o total-face) per motivi di comfort, riduzione delle perdite aeree, sicurezza degli operatori sanitari e soprattutto miglioramento degli outcome (Antonelli, 2019) (Patel et al., 2016) (Hui et al., 2015). È fondamentale sottolineare che il casco può essere utilizzato con sicurezza per somministrare la NIV solo se il ventilatore a disposizione è ad elevate prestazioni (soprattutto in termini di pressurizzazione e flussi).

L'utilizzo del casco per la NIV può essere reso più confortevole grazie al cosiddetto "helmet bundle" (riduzione del rumore con filtro HME sull'accesso inspiratorio al casco, utilizzo di contrappesi invece che gli ascellari per tenere il casco in sede, riscaldamento e umidificazione dell'aria) (Lucchini et al., 2020). Uno dei limiti del casco è il monitoraggio non adeguato del Vte e soprattutto è richiesta la presenza di un team medico-infermieristico con adeguata preparazione. Se si sceglie di utilizzare la ventilazione con casco è utile adottare alcuni accorgimenti, come suggeriti nel video a cui rimanda il link riportato qui di seguito (Patel et al., 2016) https://edhub.ama-assn.org/jn-learning/video-player/13008411. In breve, è consigliata l'applicazione di valori pressori più elevati del consueto, il trigger inspiratorio deve essere impostato empiricamente sul valore più sensibile, valutando con attenzione che non si verifichino fenomeni di auto-trigger e si consiglia l'utilizzo di elevate velocità di pressurizzazione. Inoltre, l'uso del casco riduce, rispetto alla maschera, il rischio di perdite.

In caso di utilizzo della maschera si ricorda che vanno evitate le maschere cosiddette "vented" che sono collegate a circuiti singoli, senza valvola espiratoria.

Le maschere "non vented" utilizzano la stessa struttura per il raccordo col tubo sia in inspirazione che in espirazione, ed è per questo che subito dopo la maschera, prima del raccordo con il tubo deve essere posizionato un filtro ad alta performance che abbatta completamente la carica virale dell'espirato. Naturalmente dopo il filtro occorrerà un sistema di esalazione dell'espirato.

Conclusioni

Allo stato attuale non ci sono ancora prove di efficacia a favore della NPPV per il trattamento dell'insufficienza respiratori acuta nei pazienti con Covid-19. Mentre l'efficacia della NPPV è stata validata in situazioni quali l'edema polmonare cardiogeno o la BPCO riacutizzata, il suo utilizzo nell'insufficienza respiratoria ipossiemica "*de novo*" è ancora controverso (Rochwerg et al., 2017).

L'alto tasso di fallimento del trattamento dei pazienti trattati con NPPV e la conseguente prognosi infausta rispetto a quelli trattai con ventilazione invasiva sicuramente giustifica un approccio prudente. Inoltre, i tassi di fallimento della NPPV in altre situazioni pandemiche (H1N1, SARS) sono molto variabili (dal 10% al 70%) e le dimostrazioni dell'efficacia provengono principalmente da studi osservazionali, case reports, più che da studi randomizzati (Alhazzani et al., 2020).

Data la limitata esperienza, in una situazione pandemica, è difficile valutare il rapporto rischio/beneficio di una metodica quale la NPPV e si ribadisce la necessità di un costante e attento monitoraggio dei pazienti senza ritardare per nessun motivo l'intubazione tracheale.

Considerato il periodo di scarse risorse, in cui è difficile avere un numero di posti letto di Terapia Intensiva adeguato alle richieste, il ricorso alla NPPV è più che giustificato, soprattutto in un range di situazioni quali:

- Pazienti affetti da BPCO e insufficienza respiratoria tipo II acuta su cronica;
- Pazienti con ipercapnia e acidosi respiratoria;
- Palliazione in pazienti senza indicazioni a ventilazione meccanica invasiva;
- Pazienti con distress respiratorio refrattario all'utilizzo di CPAP, per un breve periodo (da due a sei ore) sotto stretto monitoraggio e in condizioni di rapida attuabilità di intubazione oro-tracheale.

TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA IPOSSIEMICA DA SARS –CoV2

L'Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) in pazienti positivi al COVID-19 in genere insorge nella seconda settimana di malattia a seguito di un primo periodo di replicazione virale. Nella seconda settimana l'infezione determina alterazioni polmonari derivate da un danno polmonare diffuso, infiltrati infiammatori, danno endoteliale e edema. Il danno polmonare presenta una variabilità clinica non completamente nota allo stato attuale e che interessa l'interazione endotelio-epitelio alveolare-matrice extracellulare, con alterazione dei meccanismi di autoregolazione vasale e del rapporto ventilazione/perfusione, innescando una sequenza temporale di eventi che esitano o possono esitare in un danno virale diretto ed indiretto, iatrogeno e/o indotto dal paziente.

L'approccio al paziente, quindi, deve essere finalizzato sia dalla necessità di trattare precocemente l'infezione impedendo la replicazione virale e cercando di contenere la risposta infiammatoria sia dalla necessità di selezionare accuratamente i pazienti destinati alla ventilazione meccanica invasiva e a quella non invasiva privilegiando quest'ultima anche nei casi di ARDS lieve o moderata in assenza di segni di fatica respiratoria.

Sono stati descritti almeno due fenotipi di pazienti (fenotipo L e fenotipo H) (Gattinoni, Chiumello et al. 2020)(Gattinoni, Coppola, et al., 2020) con caratteristiche fisiopatologiche distinte e lo loro identificazione risulta essere fondamentale per la gestione dei pazienti, per la scelta del supporto ventilatorio e l'outcome.

FENOTIPO L (80-85%)

- Caratterizzata da bassa elastanza (elevata compliance polmonare), basso peso polmonare stimato con la TC del torace e scarsa risposta all'applicazione della PEEP. Sostanzialmente la quantità di gas nei polmoni risulta essere poco alterata.
- La TC del torace evidenzia aree di groud glass e piccoli consolidamenti parenchimali prevalentemente sub pleurici. In tale circostanza l'ecografia toracica evidenza un pattern misto con presenza di linee B (sia multifocali che confluenti), irregolarità dell'interfaccia pleurica, piccoli consolidamenti parenchimali periferici.
- La principale causa dell'ipossiemia è l'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione (basso V/Q).
- La quantità di tessuto non aerato non è elevata, quindi la recrutabilità è bassa.
- Lieve o assente distress respiratorio.

- La risposta all'ipossiemia è l'aumento del volume corrente (Vt) che può essere associato allo sviluppo di elevate pressioni intra-toraciche negative. La compliance normale o aumentata spiega l'assenza di dispnea e il Vt aumentato giustifica l'ipocapnia.
- Vengono tollerati valori di ipossiemia rilevanti (pazienti asintomatici anche per bassi valori di PaO_2).
- Il danno d'organo dipende normalmente non solo dai valori di PaO_2 ma anche dall'output cardiaco e dall'estrazione tissutale di O_2, soprattutto per valori di O_2 inferiori a 40 mmHg.
- Buona risposta a tecniche di ossigenazione (02, HFNC, CPAP).
- Il primo approccio consiste nel gestire non invasivamente questi pazienti, cercando di evitare l'intubazione tracheale. La somministrazione di ossigeno in genere è sufficiente per i casi meno gravi; qualora non bastasse è necessario applicare tecniche di ossigenazione (alti flussi o CPAP) o di ventilazione non invasiva che possono stabilizzare il decorso del paziente con l'intendimento di fare esplicare la propria azione alla terapia medica e alla malattia di compiere il decorso naturale. In questo contesto è sempre necessario verificare che i pazienti non compiano elevati sforzi inspiratori, evitando la cosiddetta P-SILI.

FENOTIPO H (20-15%)

- Importanti aree di consolidamenti parenchimali e ground glass come altre forme di ARDS.
- Caratterizzata da alta elastanza (bassa compliance polmonare), elevato peso polmonare.
- Compliance ridotta e ridotta quantità di gas nei polmoni per la presenza di importante edema
- La principale causa dell'ipossiemia è l'effetto shunt.
- Severa ipossiemia refrattaria ai sistemi di ossigenazione e di ventilazione. Probabilità di risposta al reclutamento alveolare (risposta ad elevati livelli di PEEP).
- Distress respiratorio presente.
- Il fenotipo H può rappresentare anche l'evoluzione del fenotipo L per lo sviluppo di elevate pressioni trans-polmonari associate ad elevati sforzi inspiratori che possono causare o amplificare il danno polmonare (P-SILI).
- Fisiopatologicamente simile ad altre forme di ARDS, pertanto, dovrebbe essere trattato come tale in via preferenziale in maniera invasiva e non dilazionare i tempi dell'intubazione.

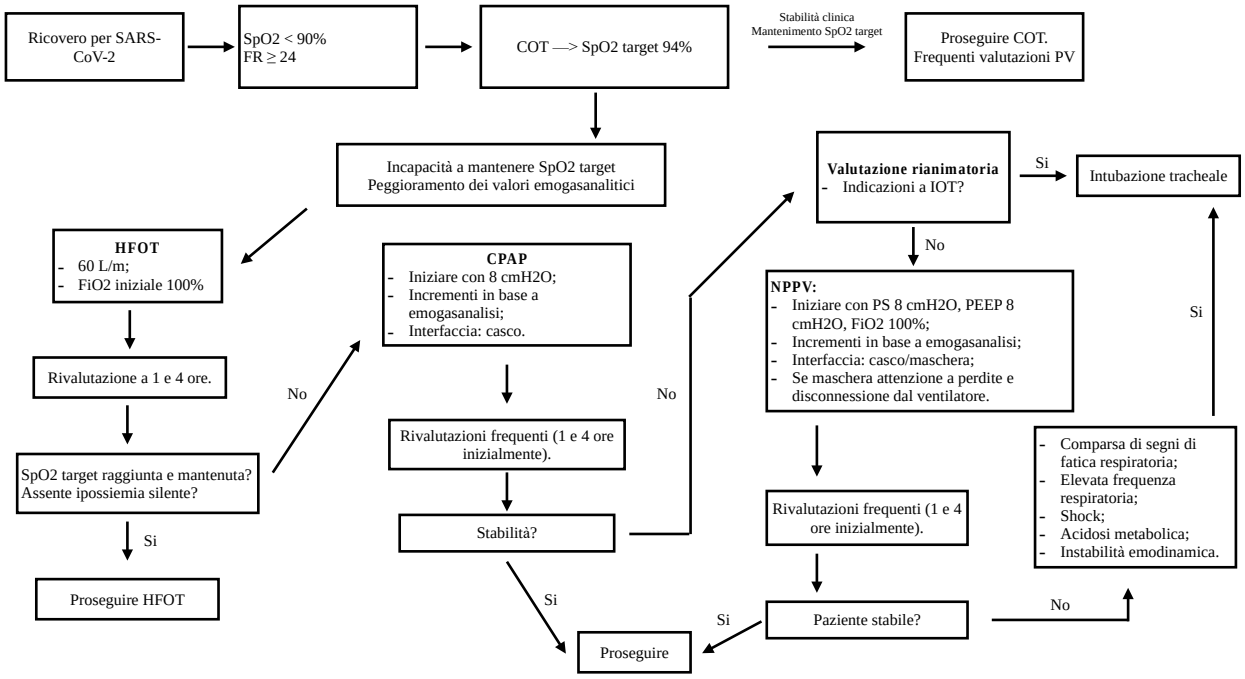
Bisogna osservare, però, che la divisione in fenotipo L e H è teorica e non può essere sempre applicata allo stesso modo a tutti i casi di polmonite da SARS-CoV2.

Le strategie di ossigenazione e supporto ventilatorio sono 4:

- Ossigeno-terapia convenzionale (COT).
- Ossigeno-terapia ad alti flussi (HFOT)
- Pressione positiva continua applicata alle vie aeree (CPAP).
- Ventilazione non invasiva a pressione di supporto (NPPV).

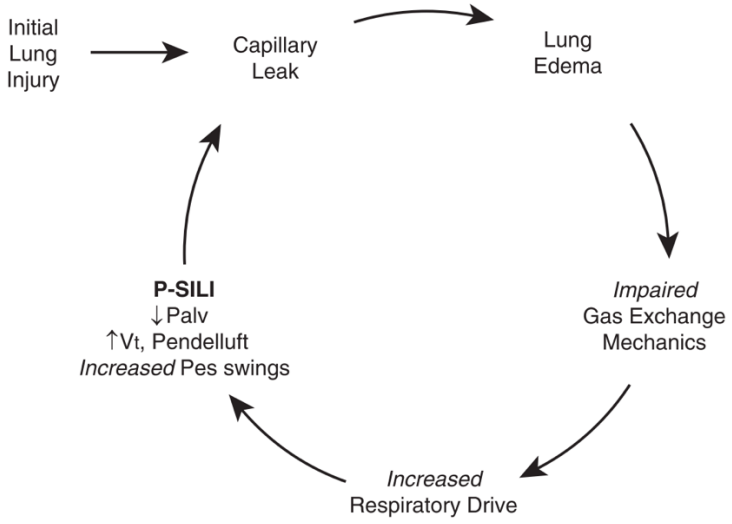
Gli alti flussi, la CPAP e la NPPV dovrebbero essere utilizzati secondo una strategia di incremento graduale degli interventi, sotto stretto monitoraggio clinico-strumentale e non ritardando mai per nessun motivo l'intubazione tracheale.

Per la gestione dell'insufficienza respiratoria acuta proponiamo il diagramma seguente:



Nei pazienti in respiro spontaneo o in ventilazione non invasiva, un problema frequente e sottostimato è svolto dall'elevato drive respiratorio, che può portare a fluttuazioni elevate della pressione trans-polmonare. Bisogna tenere presente che gli sforzi inspiratori causano una riduzione della pressione pleurica che supera la riduzione della pressione intravascolare dei capillari polmonari. L'incremento inspiratorio del volume ematico intra-toracico causa un incremento della pressione vascolare trans-polmonare che causa un incremento del leakage dai capillari polmonari che peggiora la compliance

di un polmone già alterato. Si genera così un circolo vizioso che conduce a un ulteriore peggioramento della meccanica respiratoria causato dalla ridotta compliance e che conduce a un peggioramento degli scambi gassosi e a un incremento del lavoro respiratorio (vedi figura seguente).



Circolo vizioso nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta (Brochard et al. AJRCCM 2016).

In pratica nel fenotipo L, può essere presa in considerazione una strategia non-invasiva di ossigenazione/ventilazione (HFOT/CPAP/NPPV). Se gli scambi gassosi non migliorano è necessario intubare il paziente (anche con fenotipo L).

<u>Considerazioni generali:</u>

Prima di scegliere il tipo di intervento, è necessario ricordare quanto segue:

- Se è vero che l'intubazione tracheale è la manovra più frequentemente associata alla trasmissione dell'infezione tra operatori sanitari, anche la ventilazione non invasiva in maschera è associata alla trasmissione dell'infezione.
- Per quanto riguarda l'ossigeno-terapia in maschera, è stato osservato che la dispersione massima dalla maschera è di circa 0.22 m.
- HFOT: studi sperimentali dimostrano che con le cannule nasali, la dispersione dell'aria esalata dal paziente varia da 0.065 m a 0.17 m, quando il flusso era incrementato da 10 a 60 L/m. La dispersione laterale dell'esalato arrivava fino a 0.62 m in caso di dislocazione delle cannule

nasali. Per prevenire la dispersione dell'aria esalata, si consiglia di indossare una maschera chirurgica sopra le cannule nasali.

- La dispersone di particelle espirate è risultata essere trascurabile durante CPAP sia con maschera "*non-vented*" sia con casco".
- Con l'impiego di ventilatori "Bilevel", invece, esiste un significativo rischio di dispersione di particelle espirate, fino a un metro di distanza.

In pratica, il trattamento con CPAP con casco o la NIV con ventilatore doppio-tubo e l'impiego di maschere "non-vented" (ovvero prive di fori), insieme all'utilizzo di un filtro sulla valvola espiratoria, minimizzano il rischio di dispersione di particelle espirate.
Dovrebbe essere assolutamente evitato l'uso di ventilatori monotubo (Bilevel) con interfacce "*vented*".

Pronazione da svegli in corso di NIV

La pronazione è stata descritta per la prima volta nel 1976 in pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (Piehl & Brown, 1976).
Effetti della pronazione:

- Modifica della meccanica respiratoria: in posizione prona la parete toracica ventrale, la parte più flessibile del torace, a contatto con la superficie ferma del letto, si espande in misura minore, le oscillazioni diaframmatiche sono simili, la parete toracica dorsale ha maggiore libertà di movimento, ma è meno compliante rispetto alla parete ventrale. Nel complesso quindi, la pronazione riduce la compliance totale della parete toracica spiegando in parte la più omogenea distribuzione della ventilazione e dello stress regionale, con riduzione del rischio di ventilation-induced lung injury (VILI) (Pelosi et al., 1994)(Riad et al., 2018).
- Modifica dello shape matching: in posizione supina il modello polmone di forma conica all'interno della parete toracica cilindrica, genera una grande distensione delle regioni ventrali (maggiormente espanse e non gravità dipendenti), in posizione prona le forze gravitazionali comprimono le regioni ventrali, ma questo effetto è smorzato dall'espansione regionale dovuto allo shape matching (Gattinoni et al., 1991)(Gattinoni et al., 1993). A questo si aggiungono la riduzione della compressione del polmone da parte del cuore (Albert & Hubmayr, 2000) e una diversa distribuzione della pressione addominale, che si riduce a livello dorsale. Ne deriva una redistribuzione della densità polmonare dalle aree dorsali a quelle ventrali con incremento dell'areazione delle regioni dorsali atelettasiche. Il risultato finale è

un rapporto gas/tessuto più uniforme e un rapporto ventilo-perfusorio più omogeneo che migliora gli scambi respiratori e garantisce una migliore distribuzione dello stress – strain con riduzione del rischio di danno polmonare associato al ventilatore (VILI) (Luciano Gattinoni et al., 2013)(Paolo Pelosi et al., 1998)(Gattinoni L et al. *Minerva Anestesiologica 2010*).

- Miglioramento dell'ossigenazione grazie soprattutto al reclutamento e areazione delle regioni perfuse dorsali precedentemente poco ventilate, la redistribuzione del flusso sanguigno sembra svolgere un ruolo secondario (Chatte et al., 1997)(P Pelosi et al., 2002).
- Possibile miglioramento della clearance della CO_2 quando il passaggio alla posizione prona induce un maggiore reclutamento dorsale rispetto al dereclutamento ventrale (complessivamente incrementa il numero di alveoli aperti e ventilati) e/o se l'iperinflazione delle regioni ventrali in posizione supina si riduce al ridursi della compliance con miglioramento della ventilazione (Galiatsou et al., 2006)(Cornejo et al., 2013). Il decremento della $PaCO_2$ correla con un migliore outcome, indipendentemente dal beneficio sull'ossigenazione (Luciano Gattinoni et al., 2003).
- Se applicata per tempi prolungati (16-17 ore) in pazienti affetti da grave ARDS sottoposti a ventilazione meccanica invasiva protettiva, riduce la mortalità (Sud et al., 2014).
- In pazienti affetti da ARF o ARDS moderata (PaO_2/FiO_2 100-200) non intubati sottoposti a NIV/HFNC, la pronazione precoce incrementa il rapporto PaO_2/FiO_2 e riduce la necessità di intubazione, con una buona tolleranza (Ding et al., 2020)(Scaravilli et al., 2015).

<u>Pronazione nell'insufficienza respiratoria acuta secondaria a polmonite da SARS-CoV-2</u>

I pazienti affetti da polmonite secondaria a COVID-19 sono a rischio di sviluppare ARDS, che si verifica nel 20-41% dei pazienti affetti da malattia severa (Wang et al., 2020)(Wu et al., 2020). Pazienti selezionati possono beneficiare della combinazione di tecniche di supporto respiratorio non-invasivo e della pronazione per evitare la sovradistensione delle aree polmonari sane, rallentando la progressione di malattia, con l'obiettivo di evitare il deterioramento degli scambi respiratori e la necessità di intubazione (Longhini et al., 2020). Un ulteriore beneficio della riduzione della FiO_2, permesso dal miglioramento dell'ossigenazione, è il decremento del rischio di atelettasie da riassorbimento. Rimane da chiarire il mantenimento del beneficio a lungo termine, dopo supinazione (Coppo et al., 2020)(Sartini et al., 2020).

La manovra ha dimostrato di essere sicura e fattibile in molti pazienti, anche al di fuori delle Unità di Terapia Intensiva, senza incrementare il rischio di intubazione (Coppo et al., 2020)(Sartini et al., 2020).

Nel polmone affetto da polmonite da SARS-CoV-2 si assiste ad una perdita della normale regolazione della perfusione polmonare - vasocostrizione ipossica (Lang et al., 2020)(Dhont et al., 2020) e pertanto l'applicazione della CPAP combinata alla posizione prona potrebbe migliorare la redistribuzione della perfusione, dirigendo il flusso verso le aree ad alto rapporto V/Q (Longhini et al., 2020). L'incremento della ventilazione nelle zone dorsali del polmone associato al decremento della perfusione nelle stesse aree, riduce l'indice di disomogeneità globale della ventilazione e della perfusione (Zarantonello et al., 2020), migliorando gli scambi respiratori (Sartini et al., 2020). La pronazione può ridurre la frequenza respiratoria e la dispnea, indici di attenuazione dello sforzo respiratorio e di conseguenza del rischio di self-induced lung injury (SILI) (Coppo et al., 2020)(Brochard et al., 2017).

Alcuni dati suggeriscono che i pazienti maggiormente responsivi alla manovra di pronazione siano quelli con più elevati livelli di indici di flogosi (in particolare alte concentrazioni di PCR e LDH e ridotte piastrine) (Coppo et al., 2020) in quanto un elevato stato infiammatorio regionale favorisce la perdita della vasocostrizione ipossica per incremento di fattori vasodilatatori locali (Lang et al., 2020).

La pronazione può costituire una risorsa non invasiva da utilizzare nei pazienti che non hanno indicazione all'intubazione (DNI).

<u>Razionale del trattamento in base al fenotipo di malattia (quadro radiologico e meccanica respiratoria)</u>

Si può ipotizzare che la pronazione sia maggiormente efficace nei pazienti affetti da estesa polmonite bilaterale, così come le manovre di reclutamento in corso di CPAP migliorano maggiormente il rapporto PaO_2/FiO_2 nei pazienti con coinvolgimento polmonare bilaterale piuttosto che monolaterale (Cammarota et al., 2011).

Gli studi emergenti individuano tre fenotipi di malattia (Luciano Gattinoni, Chiumello, Caironi, et al., 2020)(Robba, Battaglini, et al., 2020):

A. Il paziente che presenta un pattern TC caratterizzato da multiple e focali aree ground glass opacity (GGO) associate a iperperfusione (compliance normale-alta, fenotipo L sec. Gattinoni) può beneficiare della pronazione associata a livelli moderati di PEEP (8-10 cmH_2O) come prevenzione dell'evoluzione della malattia verso un quadro consolidativo (miglioramento V/Q, maggiore omogeneità della ventilazione con riduzione dello share stress, riduzione del rischio di SILI).
B. Nel pattern intermedio caratterizzato da atelettasie e opacità peribronchiali, localizzato maggiormente in sede declive, la pronazione con livelli moderato-alti di PEEP (10-12 cmH_2O) è indicata al fine di reclutare le aree non areate del polmone.

C. Infine, nel pattern ARDS-likely (compliance bassa, fenotipo H sec. Gattinoni), è indicata la pronazione con livelli alti di PEEP (>12 cmH_2O).

Setting della pronazione durante la CPAP/HFNC

- Mantenere lo stesso setting di CPAP/HFNC impostato in posizione supina. In particolare, in caso di utilizzo della CPAP, utilizzare livelli di pressione moderati o moderato-alti in base al fenotipo del paziente (8-12 cmH_2O). Livelli troppo bassi di PEEP potrebbero favorire il collasso delle piccole vie aeree al termine dell'espirazione e il dereclutamento polmonare (Luciano Gattinoni et al., 2016). A livelli troppo alti, la PEEP può esacerbare l'iperinflazione di fine espirazione e l'instabilità emodinamica. Tuttavia, si sottolinea che durante la pronazione questi effetti potrebbero essere ridotti rispetto alla posizione supina. PEEP più elevate (>12 cmH_2O) sono da valutare nei pazienti con fenotipo H intubati.
- In caso di utilizzo di HFNC, il flusso dovrebbe essere di 60 L/m, o comunque superiore al flusso inspiratorio del paziente.
- Iniziare precocemente la pronazione (Coppo et al., 2020)(Guérin et al., 2020), contemporaneamente all'avvio delle tecniche di supporto respiratorio non invasivo.

La pronazione in corso della CPAP/HFNC richiede alcune precauzioni al fine di evitare il discomfort, le lesioni cutanee o oculari e il fallimento del trattamento.

- Istruire il paziente affinché collabori durante le manovre di pronazione/supinazione al fine di alleggerire il carico di lavoro per gli operatori sanitari e ridurre il numero di operatori coinvolti nella manovra, migliorare il comfort e ridurre il rischio di rimozione accidentale dei presidi;
- Garantire una posizione confortevole posizionando dei cuscini sotto la parete toracica ventrale e sotto il collo;
- Mettere a disposizione il campanello al paziente in modo che possa ricevere rapido supporto in caso di necessità;
- L'obesità non dovrebbe scoraggiare la pronazione, se il paziente è collaborante e se la posizione è ben tollerata (rendere più omogenea la ventilazione e muovere caudalmente il contenuto addominale possono avere effetti positivi maggiori nel paziente obeso) (Paul et al., 2020);
- Se necessario, utilizzare ansiolitici o una sedazione con morfina o dexmetedomidina (in appropriato setting monitorato); può essere utile proporre un opuscolo esplicativo.

- Monitorare il paziente con parametri clinici e vitali per identificare precocemente l'eventuale fallimento del trattamento e non ritardare l'upgrade delle cure. Eseguire EGA in posizione supina pre-pronazione e in posizione prona al termine del periodo di pronazione.

Pronazione con casco CPAP

- preferire elmetti senza le cinghie ascellari in quanto offrono un maggiore comfort (Olivieri et al., 2016)(Cammarota et al., 2016);
- prevenire la generazione di lesioni cutanee da pressione sul collo in particolare in caso di caschi dotati di collare rigido con applicazione di cuscinetti all'interno del casco e/o ottimizzazione della posizione dei punti di appoggio;
- L'utilizzo del casco permette una minore dispersione dell'aria espirata rispetto che la maschera facciale (Hui et al., 2015), occorre monitorare le perdite non intenzionali, che possono facilmente incrementare durante la pronazione, se non vengono regolate in modo adeguato le cinghie.

Durata della pronazione

La durata della pronazione nel paziente non intubato è necessariamente più breve rispetto a quella applicata al paziente sedato intubato. La pronazione dovrebbe essere mantenuta per almeno 2-3 ore consecutive, ripetibili 3-4 volte al giorno (per una durata complessiva di almeno 6-9 ore al giorno).

Controindicazioni (Paul et al., 2020)*:*

- Trauma facciale/cervicale
- Instabilità spinale
- Recente sternotomia
- Emottisi significativa
- Gravidanza
- Emodinamica instabile con alto rischio di necessità di RCP o defibrillazione.

Effetti collaterali

- Dolore alla colonna vertebrale e cervicale
- Crisi di ansia
- Lesioni da decubito
- Nausea e dispepsia
- Parestesie

- Tosse

Effetti sull'emodinamica:

La pronazione potenzialmente riduce l'ipossiemia, l'ipercapnia, la driving pressure e la pressione di plateau (tutti fattori di rischio per lo sviluppo di cuore polmonare acuto) e pertanto migliora la funzione del ventricolo destro e l'emodinamica (Guérin et al., 2020). Occorre porre attenzione all'utilizzo dei supporti toraco-pelvici in quanto possono incrementare la pressione intratoracica, riducendo il ritorno venoso, e di conseguenza lo stroke volume e incrementando la frequenza cardiaca (Chiumello et al., 2006).

Fallimento della pronazione

In caso di mancata efficacia del trattamento nonostante una corretta esecuzione della manovra (almeno 2 ore consecutive con paziente tranquillo e in assenza di perdite non intenzionali in corso di trattamento con CPAP), non è opportuno proseguire oltre i due tentativi. Le principali cause che definiscono il fallimento sono:

- PaO_2 durante la pronazione invariata o che incrementa <20% rispetto al basale supino
- Intolleranza

Variabili associate all'identificazione del fallimento della NIV e indicazioni all'intubazione tracheale.

Come esposto nel paragrafo relativo alla NPPV, non ci sono prove di efficacia a favore della NPPV nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipossiemica "*de novo*", tanto che il loro uso è ancora controverso (Rochwerg et al., 2017). Queste raccomandazioni derivano dall'osservazione che nei pazienti con polmonite o ARDS, trattati con la NIV, il rischio di fallimento è elevato (circa il 50%) e i pazienti che richiedono l'intubazione tracheale hanno un aumento significativo delle complicanze settiche della mortalità (M. Antonelli et al., 2001). Il dibattito sulle tecniche di supporto respiratorio non-invasive nei pazienti con ARDS è molto importante: se da un lato, abbiamo visto che il fallimento della NIV è associato a una aumentata mortalità, dall'altro lato i pazienti che con la NIV evitano il ricorso all'intubazione hanno un migliore outcome clinico.

Dati recenti suggeriscono che un ruolo nel peggioramento e nell'auto-mantenimento del danno polmonare sia dovuto alla P-SILI. Non tutti i soggetti sono esposti al rischio di danno da P-SILI, quelli più a rischio sembrano essere i pazienti con PaO2/FiO2 < 200. In questa categoria di pazienti non è ancora chiaro quale sia la tecnica di supporto non invasiva da preferire. Alcuni lavori

suggeriscono che l'utilizzo degli alti flussi sia superiore a sessioni di NPPV intermittenti con bassa PEEP, mentre la NPPV somministrata mediante casco e con elevate PEEP può essere associata a un outcome più favorevole (Grieco et al., 2019).

Poiché i dati sulla NIV in corso di pandemia provengono soprattutto da studi osservazionali più che da trials randomizzati, per valutare le variabili associate al fallimento della NIV utilizzeremo quanto riportato in letteratura sull'insufficienza respiratoria ipossiemica.

Una recente meta-analisi (Xu et al., 2017), ha evidenziato come la NIV, rispetto all'ossigeno-terapia convenzionale, riduce in modo significativo il rischio di intubazione e la mortalità ospedaliera. Anche l'utilizzo del casco, come interfaccia, è stato associato a una riduzione della mortalità ospedaliera se confrontato con le maschere oro-nasali.

È cruciale quindi identificare i pazienti che possono affrontare con successo il trial con la NIV e impiegare una interfaccia adeguata secondo quanto già esposto in precedenza.

La stratificazione dei pazienti dovrebbe essere fatta sia riconoscendo gli elementi che consentono di optare per le strategie di supporto ventilatorio non invasivo, sia valutando precocemente le variabili associate al fallimento della NIV, in modo da non ritardare l'intubazione tracheale.

Fattori predittivi di successo	Fattori predittivi di fallimento
Età giovane	Età avanzata
Ipossiemia moderata	Ipossiemia severa
SAPS < 34	SAPS > 34
Utilizzo del casco	PaO_2/FiO_2 < 145 dopo un'ora di trattamento
Miglioramento della frequenza respiratoria	Diagnosi di polmonite o ARDS
PaO_2/FiO_2 migliorato dopo un'ora di trattamento	Incapacità a gestire le secrezioni
	Scarsa tolleranza all'interfaccia

È importante sottolineare la necessità di un monitoraggio attento dei pazienti sottoposti a NIV; la valutazione degli scambi gassosi dopo 1 ora di trattamento permette di avere delle indicazioni sull'identificazione precoce di quei pazienti non responsivi, per i quali è fondamentale non procrastinare la ventilazione invasiva.

Tra i fattori predittivi di fallimento, anche le comorbidità rivestono un ruolo importante: obesità, diabete mellito, stato nutrizionale, insufficienza respiratoria "de novo" sono tutte variabili associate al fallimento delle NIV. Per quanto riguarda i pazienti Covid-19, alcuni dati suggeriscono che un'età avanzata, l'ipertensione arteriosa, la linfocitopenia, una compromissione severa dell'ossigenazione e

l'utilizzo ospedaliero di antibiotici sono tutti fattori predittivi associati al fallimento della NIV (Bertaina et al., 2021). In un recente studio (Liu et al., 2021) è stato sviluppato un normogramma per predire il fallimento precoce dei supporti ventilatori non invasivi nei pazienti Covid-19. In questo lavoro, in cui le tecniche di supporto non invasivo sono fallite in più del 60% dei pazienti, le variabili associate al fallimento sono risultate essere l'età, il GCS, la presenza di comorbidità, l'utilizzo di farmaci vasoattivi

Un'altra variabile, troppo spesso sottovalutata, da monitorare con attenzione, è il volume corrente espirato (Vte) dei pazienti. Alcuni studi dimostrano che i pazienti che non superavano il trial con la NIV avevano un Vte elevato, configurando il Vte come variabile indipendente associata al fallimento della NIV. In particolare, in uno studio, è stato evidenziato come nei pazienti con scambi gassosi moderatamente compromessi (PaO2/FiO2 < 200) un Vte > 9.5 ml/kg di peso corporeo predetto era associato al fallimento della NIV con una sensibilità dell'82% e una specificità dell'87% (Carteaux et al., 2016).

In un altro studio (Frat et al., 2015) che ha confrontato COT, HFOT e NIV nell'insufficienza respiratoria ipossiemica, i pazienti che erano stati intubati avevano una maggiore probabilità di generare elevati volumi correnti durante la NIV rispetto ai pazienti che avevano volumi correnti inferiori, sebbene questi due gruppi di pazienti non differissero in termini di impostazioni della ventilazione non invasiva.

Criteri per l'intubazione tracheale
• Incapacità a proteggere le vie aeree • Incapacità nel controllare le secrezioni • Coma, agitazione, alterazioni del sensorio, convulsioni • Instabilità emodinamica • Aritmie ventricolari • Ipotensione sistemica, non responsiva al riempimento volemico • Incapacità del paziente di tollerare l'interfaccia • Asincronie paziente/ventilatore • Comparsa di segni di segni di fatica muscolare • Assenza di miglioramento del PaO_2/FiO_2 dopo un'ora di trattamento o $PaO_2/FiO_2 < 146$ dopo un'ora di trattamento • Volume corrente espirato ≥ 9.5 ml/kg di peso corporeo predetto • Ipossiemia severa ($PaO_2 < 60$ mmHg con $FIO_2 \geq 0.6$)

BRONCOSCOPIA CON ASSISTENZA ANESTESIOLOGICA DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-CoV-2

Raccomandazioni generali

Alcune società scientifiche hanno stilato linee guida riguardanti il ruolo della broncoscopia durante la pandemia da COVID-19 (Group of Interventional Respiratory Medicine, Chinese Thoracic Society, 2020) (Wahidi et al., 2020) (Cordovilla et al., 2020) (Gasparini et al., n.d.). Nessuna di queste linee guida e raccomandazioni è però completa né affronta tutti gli argomenti e/o procedure previste, pertanto tutt'ora esistono alcune incertezze su quale paziente e quando eseguire in sicurezza una broncoscopia. Ad oggi sono poche le pubblicazioni riguardanti le raccomandazioni, le indicazioni e le precauzioni previste durante la broncoscopia, e la maggior parte delle raccomandazioni derivano da opinioni di esperti osservate durante le precedenti pandemie (SARS, MERS) ed epidemie influenzali.

Tutte le società internazionali raccomandano di posticipare le procedure elettive e di limitare il numero di personale sanitario che partecipa alle sedute, in modo da ottimizzare l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (DPI) e di ridurre l'esposizione ad agenti infettanti aerosolizzati. La broncoscopia viene considerata come una procedura relativamente controindicata in tutti i pazienti noti o sospetti COVID-19 a causa dell'assenza di un beneficio accertato a fronte di un sicuro incremento del rischio infettivo per gli operatori (Lentz & Colt, 2020).

In tutte le procedure devono essere previste adeguate misure di protezione per il personale, incluso l'utilizzo di DPI, sale endoscopiche a pressione negativa (dove previste e disponibili), evitando l'utilizzo di dispositivi che producono aerosol. In particolare, tutte le società prevedono sempre l'utilizzo di maschere ad elevato potere filtrante (preferibilmente FFP3, se indisponibile N95 o FFP2) indipendentemente dal sospetto o certezza di infezione da SARS-CoV-2; la protezione oculare deve sempre essere garantita mediante l'utilizzo di occhiali protettivi o scudo faciale; altri dispositivi monouso che devono sempre essere indossati sono guanti, camice idrorepellente, cuffietta e sovrascarpe (alcune società prevedono l'utilizzo di stivali riutilizzabili dopo adeguata disinfezione) (Lentz & Colt, 2020). Le procedure devono essere eseguite in ambiente adeguatamente ventilato in cui sia comunque previsto un flusso di aria di almeno 160 L/s per paziente o, idealmente, in camere con pressione negativa con almeno 12 cambi di aria all'ora (Luo et al., 2020).

Le principali indicazioni all'esecuzione della broncoscopia non elettiva possono essere riassunte nelle seguenti: a) conferma di infezione da SARS-CoV-2 in paziente con test non invasivo non diagnostico con persistenza del sospetto clinico o radiologico; b) sospetto di diagnosi alternativa che

richiederebbe una diversa gestione del paziente (soprattutto nel paziente immunodepresso); c) sospetto di sovrainfezione in paziente noto COVID-19; d) disostruzione bronchiale da secrezioni; e) guida endoscopica alla procedura di tracheostomizzazione; f) procedura salvavita in emergenza (ad esempio emottisi massiva, inalazione di corpo estraneo, ostruzione delle vie aeree centrali) (Lentz & Colt, 2020).

Broncoscopia nelle unità di terapia intensiva

L'esecuzione di un lavaggio broncoalveolare (BAL) per una valutazione microbiologica nel sospetto di sovrainfezione e le procedure disostruttive sono le più comuni indicazioni alla broncoscopia eseguita nelle unità di terapia intensiva (UTI) o semi-intensiva (Luo et al., 2020) (Raoof et al., n.d.). Il collasso lobare nel setting intensivistico è solitamente multifattoriale; la combinazione di fattori predisponenti correlati alla patologia di base, la sedazione, la posizione, l'inadeguato processo di clearance delle secrezioni e la mancanza di uno sforzo ventilatorio spontaneo contribuiscono all'insorgenza di atelettasie lobari o polmonari. L'elevata frazione di ossigeno inspirato (FiO_2) può essa stessa contribuire all'atelettasia polmonare tramite il washout dell'azoto. La broncoscopia è quindi comunemente utilizzata nel trattamento di atelettasie lobari o polmonari durante la ventilazione meccanica invasiva quando la fisioterapia, la pronazione del paziente e le manovre di reclutamento non sono state risolutive. Anche il dislocamento del tubo orotracheale può causare l'atelettasia polmonare. In caso di ristagno secretivo, possono rendersi necessarie ripetute manovre di lavaggio con soluzione fisiologica. È sempre comunque consigliabile l'esplorazione di entrambi gli emisistemi in modo tale da completare la procedura di toilette.

È sempre consigliato eseguire le procedure in anestesia generale con l'utilizzo di miorilassanti in modo da ridurre la produzione di aerosol. Nei pazienti intubati e ventilati meccanicamente, si consiglia di: a) scegliere un broncoscopio di dimensioni compatibili con il tubo orotracheale, posto che la riduzione dell'area della sezione trasversale legata all'impegno del broncoscopio nel tubo orotracheale genera ipoventilazione, aumento dei gas intrappolati, della PEEP intrinseca ed ipossiemia (è consigliabile un tubo orotracheale di diametro interno di almeno 8 mm per un broncoscopio con diametro esterno di 5,2-6 mm (Raoof et al., n.d.); b) portare la FiO_2 al 100%; c) utilizzare modalità ventilatorie volumetriche con limite di pressione, cercando di mantenere la PEEP costante durante tutta la procedura. Variazioni dei parametri ventilatori possono essere eseguite dinamicamente dopo una adeguata valutazione del rischio legato al paziente (ad esempio ostruzione delle vie aeree, desaturazione, rottura del circuito, comparsa di aritmie e pneumotorace).

È indispensabile, durante tutta la procedura, il monitoraggio continuo dei parametri vitali, soprattutto della saturazione ossiemoglobinica, interrompendola nel caso in cui la saturazione diventi raggiunga

livelli critici. Evitare il BAL in quei pazienti con saturazione <92%, soprattutto se già corretta opportunamente l'O_2 terapia.
Nei pazienti trattati con supporto ECMO veno-venoso, la terapia anticoagulante deve essere sospesa alcune ore prima della procedura e il tempo di coagulazione dovrebbe essere rivalutato prima dell'inizio della broncoscopia. La conta piastrinica dovrebbe essere preferibilmente > 50/µL.

Broncoscopia in sala endoscopica con assistenza anestesiologica

Come indicato precedentemente, è indispensabile valutare la probabilità di infezione da SARS-CoV-2 del paziente prima di procedere alla broncoscopia, eventualmente rimandando le procedure elettive. In caso di improcrastinabilità dell'esame, considerando quindi la broncoscopia un importante strumento diagnostico e terapeutico in pazienti potenzialmente critici, il personale che esegue la procedura elettiva dovrebbe (Luo et al., 2020):

- Eseguire un'anamnesi completa, con particolare attenzione a potenziali viaggi e contatti del paziente con altri soggetti COVID-19
- Misurare la temperatura corporea del paziente prima della broncoscopia
- Eseguire un tampone molecolare al paziente 24-48 ore prima della procedura, anche in pazienti asintomatici
- Il paziente dovrebbe essere categorizzato rispetto al suo COVID-19 status in: 1) confermato, 2) probabile, 3) non probabile, 4) negativo. I pazienti con anamnesi, clinica compatibili e pattern TC tipico dovrebbero essere categorizzati come caso probabile indipendentemente dal risultato del tampone; solo i pazienti con tampone negativo e clinica atipica per COVID-19 dovrebbero essere considerati come negativi.

Alcune linee guida suggeriscono di non utilizzare la lidocaina per l'anestesia faringea mentre altre suggeriscono di utilizzare sedativi della tosse in modo da ridurre la dispersione di droplets. Generalmente non è raccomandato l'utilizzo del broncoscopio rigido il quale prevede un sistema "aperto"; è preferibile la ventilazione meccanica invasiva con circuito chiuso, con adeguati filtri antibatterici ed antivirali intercalati al circuito, limitando al minimo il numero di interruzioni della procedura endoscopica togliendo e reintroducendo lo strumento all'interno del circuito. Non utilizzare la jet ventilation in quanto prevede un circuito "aperto" con elevata dispersione di aerosol. Nei pazienti non intubati, in alcuni casi è suggerito l'utilizzo di maschere oronasali da ventilazione meccanica non invasiva connesse ad un catetere mount, collegato poi all'erogatore di ossigeno o al sistema di ventilazione non invasiva (o pallone Ambu) a cui è stato interposto un filtro antibatterico-antivirale (Ferioli et al., n.d.). In caso di accesso per via orale sarebbe comunque opportuno utilizzare una maschera chirurgica per limitare l'emissione di aerosol, utilizzabile comunque anche in caso di

accesso per via nasale. Altri sistemi di barriera sono stati utilizzati come alternativa alle maschere con l'obbiettivo di minimizzare la dispersione di droplets (Francom et al., 2020).
L'esecuzione del BAL o di un campionamento in un paziente intubato prevede:

1. Valutazione preliminare della disponibilità di tutto il materiale necessario;
2. Portare la FiO_2 al 100% con eventuali modifiche al sistema ECMO;
3. Paralisi neuromuscolare se non controindicata;
4. Collegare il sistema di raccolta del campione al broncoscopio;
5. Sostituire o raccordare il catetere mount al circuito di ventilazione dopo aver clampato il tubo orotracheale al termine della fase inspiratoria;
6. Posizionare il broncoscopio all'interno del circuito di ventilazione passando dal catetere mount;
7. Eseguire il campionamento ed eventualmente scollegare il sistema di raccolta del campione;
8. Prima di rimuovere il broncoscopio, portare il tip fino al catetere mount, mantenere il paziente in fase inspiratoria e clampare il tubo orotracheale; successivamente rimuovere il broncoscopio e sostituire il catetere mount.

Nel caso di campionamenti eseguiti in paziente ventilato in modo non invasivo, se in anestesia generale, è preferibile introdurre e rimuovere il broncoscopio durante una pausa respiratoria. Nel caso in cui la procedura sia condotta con paziente in respiro spontaneo, è preferibile utilizzare una maschera oronasale da ventilazione non invasiva, connessa al catetere mount e poi al raccordo per l'erogazione dell'ossigeno; il broncoscopio deve quindi passare tramite l'apertura apposita del catetere mount limitando così la dispersione di droplets.
La World Health Organization raccomanda la preparazione di una check list da completare durante la procedura in modo da minimizzare il rischio di infezione da parte del personale e ridurre il tempo della procedura stessa: questa prevende l'identificazione di dispositivi ed attrezzature indispensabili all'esecuzione dell'esame (endoscopiche, di protezione individuale, di sicurezza delle vie aeree, emergenza, farmaci), protocolli di identificazione del personale e del paziente, protocolli di gestione per problemi, rivalutazione del paziente al termine della procedura. Infine, protocolli di risuscitazione di pazienti COVID-19 dovrebbero essere previsti e, in caso di necessità, applicati (Luo et al., 2020).
Il processo di disinfezione standard ad alto livello per il trattamento di broncoscopi riutilizzabili garantisce l'eliminazione di tutti batteri, virus e funghi, con l'eccezione di alcune spore batteriche che vengono eliminate solo dopo la sterilizzazione. Il procedimento di disinfezione standard prevede quindi anche l'eliminazione di SARS-CoV-2 eventualmente contaminante lo strumento utilizzato (Lentz & Colt, 2020).

Recentemente è aumentato l'utilizzo di broncoscopi monouso soprattutto nelle aree intensive e semintensive. Questi broncoscopi hanno alcuni vantaggi: a) sono mono-paziente; b) non richiedono il processo di disinfezione e quindi limitano la trasmissione paziente-paziente di potenziali agenti patogeni contaminanti; c) possono essere utilizzati al letto del paziente con contemporanea registrazione delle immagini video della procedura; d) riducono il tempo tra la richiesta e l'effettuazione della procedura stessa, favorendo quindi anche un numero maggiore di procedure (Barron & Kennedy, 2020).

TRATTAMENTO DEL DELIRIUM

Tra le tante complicanze che si osservano nei malati in Terapia Intensiva (TI) il delirio (D), cioè un disturbo dello stato di coscienza e del pensiero caratterizzato da esordio acuto e fluttuazione temporale, è una fra le più frequenti e al tempo stesso una delle più temibili. Si stima che la maggioranza dei pazienti sviluppi in qualche misura il D e che tale complicanza sia causa di aggravata morbilità, lunghezza di degenza, mancato svezzamento dalla ventilazione meccanica (VM), mortalità e conseguenze a distanza (Kotfis et al., 2020). È importante quindi riconoscere per tempo e trattare il D visto anche che nella maggior parte dei casi esso si fonda su cause correggibili.

L'infezione da Covid-19 certamente interessa in primo luogo l'apparato respiratorio (ricordiamo che SARS è acronimo di *severe acute respiratory sindrome*) ma può causare ovviamente anche molti altri sintomi e/o patologie in altri organi ed apparati. Tra questi, il sistema nervoso è uno dei bersagli preferiti dal virus (Divani et al., 2020). Tuttavia il D come sintomo dell'infezione da Covid-19 è probabilmente sottovalutato. Molti sono i fattori che possono con-causare il D durante l'infezione da Covid-19. Tra questi annoveriamo l'infezione del virus nel sistema nervoso centrale (SNC), la presenza di mediatori infiammatori nel SNC, effetti secondari dell'insufficienza di altri organi ed apparati (es. ipossiemia grave ed acuta), febbre e disidratazione, farmaci sedativi, steroidi specie ad alto dosaggio, ventilazione meccanica (VM) prolungata, immobilità, isolamento sociale e familiare. Infatti nello sviluppo e quindi nella gestione del D nei pazienti Covid-19 insorgono ulteriori problematiche che si assommano a quelle, già molto rilevanti, comuni a tutti i pazienti in VM ed in TI. In primo luogo, il sovraccarico di lavoro nelle TI in questi tristi periodi di pandemia può portare da un lato ad accentuare le strategie sedative nel D iperattivo e dall'altro a sottovalutare la frequenza e la gravità del D ipoattivo. Il ridotto tempo a disposizione può infatti andare a detrimento di una valutazione e trattamento da parte del team medico, fisioterapico (ove presente) ed infermieristico di aspetti clinici ritenuti non vitali. Ciò a partire dalla sua sorveglianza, valutazione, monitoraggio ed al suo trattamento. Esistono in letteratura questionari molto brevi e sintetici come il *Confusion Assessment Method* (CAM-ICU) (Ely et al., 2001) disponibili anche in video (disponibili al seguente link) in grado di svelare e quantificare il D in meno di un minuto. Altro fattore molto importante nella genesi del D e che rappresenta un ostacolo alla sua prevenzione e trattamento è rappresentato dall'isolamento sociale e familiare e persino con gli operatori sanitari che è caratteristica della pandemia Covid-19. Infatti, e qui entriamo nella parte relativa al trattamento, le attuali indicazioni riguardo a prevenzione e trattamento del D da Ti sono focalizzate molto di più su misure non farmacologiche. Nonostante il trattamento farmacologico con antipsicotici sia largamente utilizzato per trattare il D nei pazienti ospedalizzati, non vi sono evidenze che esso sia efficace (Nikooie et al.,

2019). Certamente le misure non farmacologiche comportano cambiamenti anche organizzativi non semplici da attuare. Parliamo di una comunicazione degli operatori finalizzata al ri-orientamento del paziente e, ove possibile, di un supporto di Psicologi formati su tali problematiche. La mobilizzazione precoce è un fattore importante nella gestione del paziente in TI. Essa presuppone la organizzazione dell'assistenza specialmente da parte del personale non–medico con la composizione di un "team di mobilizzazione" che lavora per obiettivi e protocolli condivisi. Esercizi di rilassamento e volti a favorire il ritorno ad un ritmo sonno-veglia regolare sarebbero anche fortemente indicati, ma si scontrano con la situazione logistica e di disponibilità di personale nella vita reale. Per ridurre l'isolamento sociale e familiare sarebbe necessario poter dare l'opportunità ai familiari, almeno di quei pazienti con maggiori problemi di D e cognitivi, di stare accanto ai pazienti. Ultimamente tale esigenza, che ovviamente confligge con l'altrettanto cogente necessità di contenere la diffusione del virus, è stata ripresa in considerazione anche dalle autorità sanitarie.

In conclusione, il D è una complicanza non rara e grave dell'infezione da Covid-19 che va tempestivamente individuata e trattata, ove possibile prevalentemente con misure non farmacologiche.

RIABILITAZIONE RESPIRATORIA

La natura stessa dell'infezione da Covid-19 con la sua maggiore manifestazione clinica, una polmonite interstiziale a cui si può associare nelle forme più gravi una insufficienza respiratoria, impone al Clinico ed ancor più all'organizzazione sanitaria di considerare quello riabilitativo tra i vari approcci terapeutici da poter offrire ai pazienti. Quando si dice riabilitazione nei pazienti Covid-19 essa va considerata essenzialmente per non dire nella sua quasi totalità come una Riabilitazione Respiratoria (RR). Né vale la considerazione, invero basata su un pregiudizio, che il trattamento riabilitativo specialistico non possa essere globale ed omnicomprensivo. Tante, forse tutte, condizioni cliniche a cui si applica la RR, come ad es. le riacutizzazioni da BPCO, le gravi polmoniti batteriche, l'insufficienza respiratoria evoluta, sono infatti parimenti all'infezione da Covid-19 complesse e multifattoriali e necessitano quindi di un approccio globale e multidisciplinare che i team di RR applicano quotidianamente nella loro pratica clinica.

Coerentemente i Pneumologi Italiani hanno rapidamente sviluppato anche con l'apporto importante dei Fisioterapisti Respiratori documenti di consenso inter-societari che fungono da guida per gli operatori in questi difficili frangenti (Vitacca, Lazzeri, et al., 2020)(Vitacca, Carone, et al., 2020)(Lazzeri et al., 2020). Inoltre i Pneumologi ed i Fisioterapisti Italiani hanno preso parte attiva a documenti simili a livello europeo (Spruit et al., 2020).

In primo luogo durante questi mesi di esperienza clinica si è potuto dimostrare che i pazienti Covid-19 sviluppano una disabilità associata alla malattia respiratoria. In uno studio monocentrico retrospettivo sono stati esaminati i dati di 486 pazienti Covid-19 di cui 114 ricoverati in Terapia Intensiva (TI), 74 in ventilazione invasiva ed 11 deceduti (Van Aerde et al., 2020). La gran parte dei pazienti alla dimissione aveva debolezza muscolare globale, specialmente coloro che erano reduci da una degenza in TI, con ridotta autonomia durante le attività della vita quotidiana. Molti di loro non erano in grado di effettuare test semplici fisioterapici di efficienza fisica, come lo Short Performace Physical Battery (SPPB) e il 1-minute-sit-to-stand (1MSTS) che ha una buona correlazione con il 6MWT ma di difficile attuazione durante la pandemia. Belli e colleghi hanno studiato i primi 103 pazienti ricoverati per infezione acuta da Covid-19 nell'Istituto di Veruno. I pazienti sono stati valutati all'ingresso ed alla dimissione una volta risultati negativi al tampone molecolare (Belli et al., 2020). Si trattava di pazienti anziani (età media 74 anni) gravi (12% era stato intubato), con numerose comorbilità (55% > 5 comorbilità) e perlopiù (78%) in insufficienza respiratoria ed in ossigenoterapia. Durante la degenza a Veruno (in media 16 giorni) i pazienti sono stati sottoposti ad un percorso volto al miglior recupero funzionale possibile accanto a fisioterapia respiratoria, seppure non sia stato possibile eseguire un formale e completo programma di RR. All'ingresso il 42% dei

pazienti non era in grado di eseguire il 1MSTS ed il 74% aveva un punteggio sotto il 2.5 percentile. Similmente il 72% aveva punteggi molto bassi di SPPB, il 76% della scala di disabilità motoria (Barthel) e il 45% di quella della dispnea (Barthel dispnea index). Alla dimissione vi erano dei miglioramenti molto significativi in tutti i parametri, tuttavia il 33% dei pazienti aveva ancora bassi punteggi al 1MSTS, il 53% al SPPB, ed il 47% un a ridotta performance durante le attività della vita quotidiana all'indice di Barthel.

I dati indicano una forte necessità di riabilitazione respiratoria nella maggioranza dei pazienti "guariti" microbiologicamente dall'infezione da Covid-19 tuttavia ancora fortemente disabili.

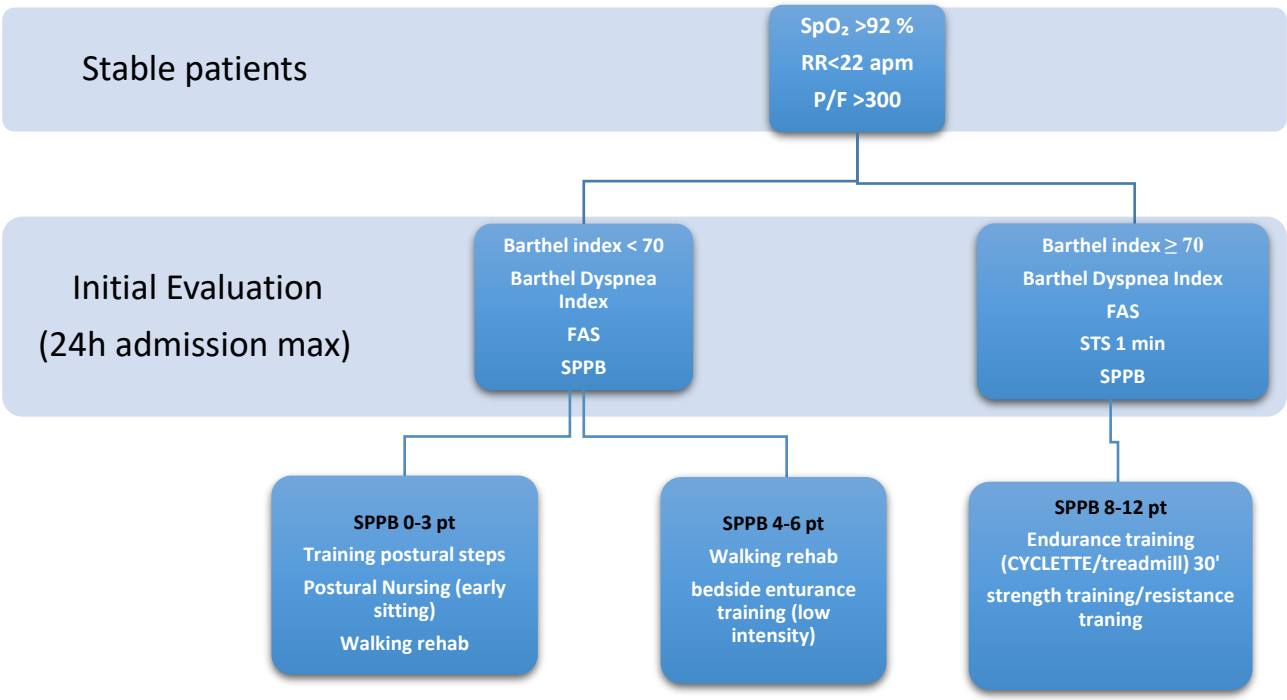
Accanto al recupero delle funzioni fisiche e dell'autonomia durante le attività della vita quotidiana si sono associati esercizi rivolti in maniera più specifica al polmone. In terapia intensiva e nella fase acuta giocano un ruolo determinante, per il miglioramento e la stabilizzazione dei parametri, le tecniche disostruttive. Con l'opportuno utilizzo di DPI da parte dell'operatore, la maggior parte delle tecniche e device può essere utilizzato sul paziente al fine di rimuovere l'ingombro bronchiale e ottimizzare gli scambi (Lazzeri et al., 2020). Ad oggi esistono poco evidenze scientifiche in merito alla loro efficacia ma l'utilizzo sul campo di Cough Assist, sistemi che utilizzano pressioni positive è risultato molto utile nella pratica clinica quotidiana. Ad oggi esistono ancora dubbi sull'utilizzo della spirometria incentiva nelle fasi precoci della malattia.

Se questi dati sono riferiti a pazienti ospedalizzati, vi sono simili evidenze anche per quanto riguarda pazienti che hanno avuto il Covid-19 ma non sono stati ricoverati (Goërtz et al., 2020). Faticabilità, dispnea e senso di costrizione toracica erano tra i sintomi maggiormente lamentati da circa duemila pazienti intervistati dagli Autori a tre mesi dalla infezione.

Si delineano quindi diversi scenari in cui la RR gioca un ruolo importante. Nel paziente in TI, nel paziente ricoverato non in TI, nel paziente alla dimissione dall'Ospedale una volta negativizzato ed anche nei pazienti che pur non essendo stati ricoverati accusano ancora sintomi disabilitanti mesi dopo la negativizzazione.

In ciascuno di questi scenari gli esperti di RR hanno fornito indicazioni sulla "miglior pratica" clinica, sulle cose da fare (o tentare di fare) e quelle che non vanno fatte, sui possibili esiti da valutare e sulle indicazioni al proseguimento del percorso clinico e riabilitativo dei pazienti (1-4).

Nello schema che segue riporto il protocollo operativo in atto a Veruno, sperando possa essere utile anche ad altri Colleghi.



Utilizziamo anche il questionario FAS (Fatigue Assessment Scale) per valutare la faticabilità. Come vedete i pazienti vengono trattati seguendo un algoritmo che parte dalla valutazione della stabilità clinica, suddivide i pazienti in base alla disabilità motoria (Barthel index), respiratoria (Barthel dispnea index), faticabilità (FAS) e performance fisica (SPPB e/o 1MSTS).

Una particolare attenzione va riservata ai pazienti più gravi reduci da una grave insufficienza respiratoria per cui sono stati sottoposti ad intubazione e susseguentemente a tracheostomia. Essi presentano caratteristiche simili ad altre categorie di tracheostomizzati ma anche aspetti peculiari, connessi all'infezione da Covid. Conseguentemente, anche gli aspetti riabilitativi medici (controlli endoscopici, protocolli di svezzamento da cannula, etc.) fisioterapici ed assistenziali (gestione delle secrezioni e della tracheocannula, aspirazioni etc.) vanno calibrati individualmente per questi fragili pazienti.

Infine un accenno anche al follow-up. L'utilizzo della Telemedicina e nel nostro campo la Tele riabilitazione devono avere un ruolo importante in questa complessa fase sanitaria. Vi sono in corso numerosi protocolli sia monocentrici (es. a Veruno) che multicentrici (es. Regione Lombardia). Il tempo ci dirà se questo approccio, peraltro già sperimentato in altri scenari clinici, può essere di supporto o anche sostitutivo di prestazioni svolte in presenza.

NURSING DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A SUPPORTO VENTILATORIO NON INVASIVO

La severità dell'insufficienza respiratoria nei pazienti con polmonite da SARS-CoV2 e il rischio di fallimento delle tecniche non invasive di supporto respiratorio, richiedono un monitoraggio attento atto a scongiurare il potenziale e repentino deterioramento clinico. È importante sottolineare che gli intervalli di rilevamento variano secondo il variare delle condizioni cliniche del paziente.
Nella gestione di un paziente in trattamento ventilatorio è fondamentale che l'infermiere ponga particolare attenzione a:

- SpO_2 e frazione inspiratoria di ossigeno somministrata
- Frequenza respiratoria
- Segni di distress respiratorio
- Alterazione dello stato di coscienza
- Valutazione dei valori emogasanalitici.

È necessario valutare alcuni parametri a 1 e 2 ore dall'inizio della NIV; il mancato raggiungimento di questi obiettivi può correlare con il fallimento della NIV e avviare il paziente verso altre strategie ventilatorie. I parametri da controllare sono i seguenti:

- Frequenza respiratoria
- Segni di attivazione della muscolatura respiratori accessoria
- Valutazione della sincronia paziente ventilatore (se in NPPV)
- Valutazione degli scambi gassosi entro un'ora dall'inizio della NIV.

Il monitoraggio in un paziente in trattamento ventilatorio deve tenere presente, oltre ai parametri vitali del paziente, anche l'interazione del presidio di ventilazione con il paziente. Per garantire un'adeguata risposta terapeutica la scelta dell'interfaccia svolge un ruolo fondamentale poiché una scelta inadeguata può determinare l'abbandono alla terapia. L'adattamento e la tollerabilità del paziente alla ventilazione sono strettamente correlate all'abilità e alla pazienza del personale nel guidare, motivare e accompagnare il paziente stesso nel percorso terapeutico. La scelta dell'interfaccia dev'essere fatta prendendo in considerazione la tecnologia disponibile nella struttura, la causa dell'insufficienza respiratoria, le caratteristiche fisiche del paziente.

La ventilazione con sistemi CPAP/NIV, applicata a pazienti con insufficienza respiratoria acuta da polmonite sars-covid19, permette di intervenire in situazioni di emergenza in realtà assistenziali a medio/alta intensità, riducendo il ricorso alla ventilazione invasiva con ricovero in Rianimazione.
Tuttavia, questo tipo di ventilazione presenta dei limiti riconducibili al tipo di interfacce disponibili presso ogni realtà ospedaliera, in quanto diversi modelli sono caratterizzato da differenti livelli di comfort, il che incide sulla compliance del paziente.

Nel paziente SARS COV2 l'operatore deve considerare la potenziale diffusione ambientale di particelle di aerosol. Questo aspetto, che ha effetti fondamentali in termini di sicurezza, limita la scelta dell'interfaccia, in quanto è possibile utilizzare esclusivamente interfacce senza fori di esalazione (non vented).

I presidi da utilizzare sono pertanto:

- **Casco:** rappresenta il gold standard sia per ridurre il rischio di dispersione ambientale che per garantire l'efficacia terapeutica;

- **Maschera Total Face (non vented):** è indicata per trattamenti prolungati in quanto riduce il rischio di comparsa di lesioni da pressione, anche se il rischio di dispersione è più alto rispetto al casco;

- **Maschera Oro-nasale (non vented):** rappresenta la scelta opzionale qualora la persona non tolleri i presidi di cui sopra; cresce però il rischio di lesioni da pressione e di dispersione.

Nel caso di trattamento ventilatorio prolungato con maschera oro-nasale, si consiglia la rotazione di vari modelli per ridurre il rischio di insorgenza di decubiti. Tutti i presidi vanno dotati di filtri antibatterici/antivirali posizionati correttamente. I criteri di scelta delle interfacce sono molteplici ma, come già accennato, va sempre privilegiato quello della sicurezza ambientale. Vanno comunque esclusi quelli di tipo "vented" per il rischio elevato di dispersione ambientale di droplets.

Per garantire la collaborazione del paziente prima di partire con la ventilazione è necessario:

- Coinvolgere il paziente spiegando le finalità, lo scopo e il funzionamento del sistema;
- Verificare le condizioni cliniche preliminari necessarie per il successo della NIV;
- Controllare che l'interfaccia ed il circuito siano pronti all'uso collegando mount e filtro;
- Impostare il ventilatore e gli allarmi e predisporre il monitoraggio strumentale;
- Se possibile posizionare la persona assistita in modo confortevole o qualora si decida di pronare il paziente, avere cura di posizionare il malato in modo corretto;

- Una volta tranquillizzato il paziente posizionare l'interfaccia sul volto verificandone la stabilità, confort e tenuta. Durante la prima fase della ventilazione è consigliabile non fissare la maschera al volto ma tenerla con la mano in modo che il paziente prenda "confidenza" con il dispositivo;
- Applicare il sistema di fissaggio e controllare eventuali perdite di aria;
- Verificare l'eventualità di utilizzare una umidificazione attiva.

Durante la ventilazione è necessario verificare che:

- l'interfaccia sia ben adesa senza che leda i tessuti del volto: controllare e sorvegliare i punti di appoggio. Se necessario prevenire i decubiti, applicando materiale idrocolloidale o in poliuretano sui punti di appoggio delle interfacce o sulle prominenze ossee del volto che sicuramente andrebbero incontro a lesioni da sfregamento/pressione;
- verificare la presenza di eventuali perdite (possibile causa di asincronie);
- periodicamente eseguire una accurata detersione dell'interfaccia (approfittare magari delle paure tra un ciclo e l'altro), questo per evitare la formazione di depositi di materiale organico che essicandosi provocherebbe ulteriore sfregamento;
- controllare lo stato di coscienza della persona assistita e un eventuale stato di agitazione;
- considerare sempre la possibilità di sostituire il modello di interfaccia per variare i punti di appoggio e il comfort;
- periodicamente applicare una buona toelettatura del cavo orale con del collutorio non troppo aggressivo per le mucose;
- far bere il soggetto se consentito. Se il malato è portatore di sondino nasogastrico tenere in considerazione il posizionamento dello stesso all'interno dell'interfaccia oppure farlo decorrere all'esterno tramite i fori-maschera, in modo da poterlo utilizzare anche durante la terapia ventilatoria;
- eseguire un buon nursing facciale e oftalmico con prodotti adeguati in modo da mantenere, per quanto possibile, il trofismo cutaneo.

Durante il trattamento è necessario un adeguato monitoraggio, controllando:

- Stato di vigilanza nel tempo;
- Andamento della dispnea (utilizzo muscoli accessori, diaforesi);
- Scala VAS (per il dolore e il comfort) per misurare l'adesione al trattamento;
- Adattamento al ventilatore (atti respiratori sincroni con la macchina);
-Frequenza respiratoria e saturazione dell'ossigeno SpO2;

-Pressione arteriosa;

-Frequenza cardiaca (preferibile monitoraggio dell'ECG in continuo);

-Temperatura corporea;

-Emogasanalisi (al bisogno in base alla situazione clinica generale).

Possiamo inoltre dire che un buon monitoraggio si avvale anche di una corretta e puntuale relazione con il paziente e chi lo assiste. L'infermiere o un membro del team NIV deve sempre considerare che, in base alle condizioni generali, ogni paziente da sottoporre o sottoposto a ventilazione non invasiva deve ricevere continuamente informazioni su quanto viene eseguito. Ottenere il consenso verbale di volta in volta è, o può essere, a volte la migliore strategia per aumentare l'aderenza alla terapia e ridurre la stessa allo stretto necessario. Globalmente il tempo di ricovero si riduce.

BIBLIOGRAFIA

1. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2015432. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432
2. Adarsh Bhimraj, A., Morgan, R. L., Hirsch Shumaker, A., Lavergne, V., Baden, L., Chi-Chung Cheng, V., Edwards, K. M., Gandhi, R., Muller, W. J., O, J. C., Shoham, S., Hassan Murad, M., Mustafa, R. A., Sultan, S., & Falck-Ytter, Y. (n.d.). *Last updated April 11, 2020 at 10:58 AM EDT and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. 0 Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection*. www.idsociety.org/COVID19guidelines.
3. Agarwal, A., Basmaji, J., Muttalib, F., Granton, D., Chaudhuri, D., Chetan, D., Hu, M., Fernando, S. M., Honarmand, K., Bakaa, L., Brar, S., Rochwerg, B., Adhikari, N. K., Lamontagne, F., Murthy, S., Hui, D. S. C., Gomersall, C., Mubareka, S., Diaz, J. V, … Vandvik, P. O. (2020). High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'anesthesie*. https://doi.org/10.1007/s12630-020-01740-2
4. Albert, R. K., & Hubmayr, R. D. (2000). The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *161*(5), 1660–1665. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9901037
5. Alhazzani, W., Hylander Møller, M., Arabi, Y. M., Loeb, M., Ng Gong, M., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Maitland, K., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., Greco, M., Laundy, M., Morgan, J. S., Kesecioglu, J., McGeer, A., Mermel, L., Mammen, M. J., Alexander, P. E., … Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In *Maurizio Cecconi* (Vol. 10, Issue 9). http://guidecanada.org/
6. Amirfarzan, H., Cereda, M. F., Gaulton, T. G., Leissner, K. B., Cortegiani, A., Schumann, R., & Gregoretti, C. (2021). Helmet CPAP use in COVID-19 – A practical review. *Pulmonology*. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.01.008
7. Antonelli, M., Conti, G., Moro, M., Esquinas, A., Gonzalez-Diaz, G., Confalonieri, M.,

Pelaia, P., Principi, T., Gregoretti, C., Beltrame, F., Pennisi, M., Arcangeli, A., Proietti, R., Passariello, M., & Meduri, G. (2001). Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multi-center study. *Intensive Care Medicine*, *27*(11), 1718–1728. https://doi.org/10.1007/s00134-001-1114-4

8. Antonelli, Massimo. (2019). NIV through the helmet can be used as first-line intervention for early mild and moderate ARDS: an unproven idea thinking out of the box. *Critical Care*, *23*(S1), 146. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2429-2
9. Barron, S. P., & Kennedy, M. P. (2020). Single-Use (Disposable) Flexible Bronchoscopes: The Future of Bronchoscopy? In *Advances in Therapy* (Vol. 37, Issue 11, pp. 4538–4548). Adis. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01495-8
10. Belli, S., Balbi, B., Prince, I., Cattaneo, D., Masocco, F., Zaccaria, S., Bertalli, L., Cattini, F., Lomazzo, A., Dal Negro, F., Giardini, M., Franssen, F. M. E., Janssen, D. J. A., & Spruit, M. A. (2020). Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. In *The European respiratory journal* (Vol. 56, Issue 4). NLM (Medline). https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2020
11. Bertaina, M., Nuñez-, I. J., Franchin, L., Rozas, I. F., Espliguero, R. A.-, Viana-, M. C., Romero, R., Eid, C. M., Uribarri, A., Becerra-, V. M., Huang, J., Alfonso, E., Mosquera, F. M.-, Ugo, F., Cerrato, E., Presa, L. F.-, Roubin, S. R., Guzman, G. F., Gonzalez, A., … Estrada, V. (2021). *Non-invasive ventilation for SARS- - CoV-2 acute respiratory failure : a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry*. 1–7. https://doi.org/10.1136/emermed-2020-210411
12. Boero, E., Schreiber, A., Rovida, S., Vetrugno, L., & Blaivas, M. (2020). The role of lung ultrasonography in COVID-19 disease management. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*. https://doi.org/10.1002/emp2.12194
13. Bouhemad, B., Liu, Z. H., Arbelot, C., Zhang, M., Ferarri, F., Le-Guen, M., Girard, M., Lu, Q., & Rouby, J. J. (2010). Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reaeration in ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine*, *38*(1), 84–92. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b08cdb
14. Brambilla, A.M., Prina, E., Ferrari, G., Bozzano, V., Ferrari, R., Groff, P., Petrelli, G., Scala, R., Causin, F., Noto, P., Bresciani, E., Voza, A., Aliberti, S., & Cosentini, R. (2019). Non-invasive positive pressure ventilation in pneumonia outside Intensive Care Unit: An Italian multicenter observational study. *European Journal of Internal Medicine*, *59*. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.09.025
15. Brambilla, Anna Maria, Aliberti, S., Prina, E., Nicoli, F., Forno, M. Del, Nava, S., Ferrari,

G., Corradi, F., Pelosi, P., Bignamini, A., Tarsia, P., & Cosentini, R. (2014). Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Medicine*, *40*(7), 942–949. https://doi.org/10.1007/s00134-014-3325-5

16. Brochard, L., Mancebo, J., Wysocki, M., Lofaso, F., Conti, G., Rauss, A., Simonneau, G., Benito, S., Gasparetto, A., Lemaire, F., Isabey, D., & Harf, A. (1995). Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, *333*(13), 817–822. https://doi.org/10.1056/NEJM199509283331301
17. Brochard, L., Slutsky, A., & Pesenti, A. (n.d.). MECHANICAL VENTILATION TO MINIMIZE PROGRESSION OF LUNG INJURY IN ACUTE RESPIRATORY FAILURE. *AJRCCM Articles in Press*, 201605–1081. https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1081CP
18. Brochard, L., Slutsky, A., & Pesenti, A. (2017). Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1081CP
19. Caci, G., Albini, A., Malerba, M., Noonan, D. M., Pochetti, P., & Polosa, R. (2020). COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(8), 2511. https://doi.org/10.3390/jcm9082511
20. Cammarota, G., Longhini, F., Perucca, R., Ronco, C., Colombo, D., Messina, A., Vaschetto, R., & Navalesi, P. (2016). New Setting of Neurally Adjusted Ventilatory Assist during Noninvasive Ventilation through a Helmet. *Anesthesiology*, *125*(6), 1181–1189. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001354
21. Cammarota, G., Vaschetto, R., Turucz, E., Dellapiazza, F., Colombo, D., Blando, C., Della Corte, F., Maggiore, S. M., & Navalesi, P. (2011). Influence of lung collapse distribution on the physiologic response to recruitment maneuvers during noninvasive continuous positive airway pressure. *Intensive Care Medicine*, *37*(7), 1095–1102. https://doi.org/10.1007/s00134-011-2239-8
22. Cardot-Leccia, N., Hubiche, T., Dellamonica, J., Burel-Vandenbos, F., & Passeron, T. (2020). Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Issue 9, pp. 1777–1778). Springer. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06147-7
23. Carteaux, G., Millán-Guilarte, T., De Prost, N., Razazi, K., Abid, S., Thille, A. W., Schortgen, F., Brochard, L., Brun-Buisson, C., & Mekontso Dessap, A. (2016). Failure of Noninvasive Ventilation for de Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume∗. *Critical Care Medicine*, *44*(2), 282–290.

https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001379

24. Chalmers, J. D., Crichton, M. L., Goeminne, P. C., Cao, B., Humbert, M., Shteinberg, M., Antoniou, K. M., Ulrik, C. S., Parks, H., Wang, C., Vandendriessche, T., Qu, J., Stolz, D., Brightling, C., Welte, T., Aliberti, S., Simonds, A. K., Tonia, T., & Roche, N. (2021). Management of hospitalised adults with coronavirus disease-19 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. *The European Respiratory Journal*, *19*. https://doi.org/10.1183/13993003.00048-2021
25. Chatte, G., Sab, J. M., Dubois, J. M., Sirodot, M., Gaussorgues, P., & Robert, D. (1997). Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *155*(2), 473–478. https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032181
26. Chiumello, D., Cressoni, M., Racagni, M., Landi, L., Li Bassi, G., Polli, F., Carlesso, E., & Gattinoni, L. (2006). Effects of thoraco-pelvic supports during prone position in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: A physiological study. *Critical Care*, *10*(3), R87. https://doi.org/10.1186/cc4933
27. Coppo, A., Bellani, G., Winterton, D., Di Pierro, M., Soria, A., Faverio, P., Cairo, M., Mori, S., Messinesi, G., Contro, E., Bonfanti, P., Benini, A., Valsecchi, M. G., Antolini, L., & Foti, G. (2020). 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(8), 765–774. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30268-X
28. Cordovilla, R., Álvarez, S., Llanos, L., Nuñez Ares, A., Cases Viedma, E., Díaz-Pérez, D., & Flandes, J. (2020). SEPAR and AEER consensus recommendations on the Use of Bronchoscopy and Airway Sampling in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *Archivos de Bronconeumologia*, *56*, 19–26. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.017
29. Cornejo, R. A., Diaz, J. C., Tobar, E. A., Bruhn, A. R., Ramos, C. A., Gonzalez, R. A., Repetto, C. A., Romero, C. M., Galvez, L. R., Llanos, O., Arellano, D. H., Neira, W. R., Diaz, G. A., Zamorano, A. J., & Pereira, G. L. (2013). Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *188*(4), 440–448. https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1279OC
30. Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., Depuydt, P., & Lambrecht, B. N. (2020). The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. In *Respiratory Research* (Vol. 21,

Issue 1, p. 198). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5

31. Ding, L., Wang, L., Ma, W., & He, H. (2020). Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: A multi-center prospective cohort study. *Critical Care*, *24*(1). https://doi.org/10.1186/s13054-020-2738-5
32. Divani, A. A., Andalib, S., Biller, J., Napoli, D. M., Moghimi, N., Rubinos, C. A., Nobleza, C. O., Sylaja, P. N., Toledano, M., Lattanzi, S., McCullough, L. D., Cruz-Flores, S., Torbey, M., & Azarpazhooh, M. R. (2020). Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 20, Issue 12, pp. 1–20). Springer. https://doi.org/10.1007/s11910-020-01079-7
33. Ely, E. W., Bernard, G. R., Speroff, T., Gautam, S., Dittus, R., May, L., Truman, B., Ely, E. W., Bernard, G. R., Gordon, S., Margolin, R., Inouye, S. K., Francis, J., & Hart, R. P. (2001). Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Journal of the American Medical Association*, *286*(21), 2703–2710. https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703
34. Ferioli, M., Cisternino, C., Leo, V., Pisani, L., Palange, P., & Nava, S. (n.d.). *Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications*. https://doi.org/10.1183/16000617.0068
35. Ferreyro, B. L., Angriman, F., Munshi, L., Del Sorbo, L., Ferguson, N. D., Rochwerg, B., Ryu, M. J., Saskin, R., Wunsch, H., Da Costa, B. R., & Scales, D. C. (2020). Association of Noninvasive Oxygenation Strategies with All-Cause Mortality in Adults with Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 324, Issue 1, pp. 57–67). American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2020.9524
36. Francom, C. R., Javia, L. R., Wolter, N. E., Lee, G. S., Wine, T., Morrissey, T., Papsin, B. C., Peyton, J. M., Matava, C. T., Volk, M. S., Prager, J. D., & Propst, E. J. (2020). Pediatric laryngoscopy and bronchoscopy during the COVID-19 pandemic: A four-center collaborative protocol to improve safety with perioperative management strategies and creation of a surgical tent with disposable drapes. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *134*, 110059. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110059
37. Frat, J.-P., Thille, A. W., Mercat, A., Girault, C., Ragot, S., Perbet, S., Prat, G., Boulain, T., Morawiec, E., Cottereau, A., Devaquet, J., Nseir, S., Razazi, K., Mira, J.-P., Argaud, L., Chakarian, J.-C., Ricard, J.-D., Wittebole, X., Chevalier, S., … Robert, R. (2015). High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl j Med*, *37223372*(23), 2185–2196. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326

38. Galiatsou, E., Kostanti, E., Svarna, E., Kitsakos, A., Koulouras, V., Efremidis, S. C., & Nakos, G. (2006). Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *174*(2), 187–197. https://doi.org/10.1164/rccm.200506-899OC
39. Gargani, L., Soliman-Aboumarie, H., Volpicelli, G., Corradi, F., Pastore, M. C., & Carmelo, M. (2020). Why, when, and how to use lung ultrasoundduring the COVID-19 pandemic: enthusiasmand caution. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa163
40. Gasparini, S., Failla, G., Agrusa Serafino, L., & Corcione, N. (n.d.). *RUOLO E NELLA PANDEMIA DA COVID-19 Position paper*.
41. Gattinoni, L., Pelosi, P., Vitale, G., Pesenti, A., D'Andrea, L., & Mascheroni, D. (1991). Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*, *74*(1), 15–23. https://doi.org/10.1097/00000542-199101000-00004
42. Gattinoni, Luciano, Chiumello, D., Caironi, P., Busana, M., Romitti, F., Brazzi, L., & Camporota, L. (2020). COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Medicine*, 6–9. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2
43. Gattinoni, Luciano, Chiumello, D., & Rossi, S. (2020). COVID-19 pneumonia: ARDS or not? In *Critical Care* (Vol. 24, Issue 1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z
44. Gattinoni, Luciano, Coppola, S., Cressoni, M., Busana, M., & Chiumello, D. (2020). Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE
45. Gattinoni, Luciano, D'andrea, L., Pelosi, P., Vitale, G., Pesenti, A., & Fumagalli, R. (1993). Regional Effects and Mechanism of Positive End-Expiratory Pressure in Early Adult Respiratory Distress Syndrome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *269*(16), 2122–2127. https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500160092039
46. Gattinoni, Luciano, Marini, J. J., Pesenti, A., Quintel, M., Mancebo, J., & Brochard, L. (2016). The "baby lung" became an adult. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 42, Issue 5, pp. 663–673). Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/s00134-015-4200-8
47. Gattinoni, Luciano, Taccone, P., Carlesso, E., & Marini, J. J. (2013). Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome. Rationale, Indications, and Limits. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *188*(11), 1286–1293. https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1532CI

48. Gattinoni, Luciano, Vagginelli, F., Carlesso, E., Taccone, P., Conte, V., Chiumello, D., Valenza, F., Caironi, P., & Pesenti, A. (2003). Decrease in Paco2 with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome*. *Critical Care Medicine*, *31*(12), 2727–2733. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000098032.34052.F9
49. Goërtz, Y. M. J., Van Herck, M., Delbressine, J. M., Vaes, A. W., Meys, R., Machado, F. V. C., Houben-Wilke, S., Burtin, C., Posthuma, R., Franssen, F. M. E., van Loon, N., Hajian, B., Spies, Y., Vijlbrief, H., van ’t Hul, A. J., Janssen, D. J. A., & Spruit, M. A. (2020). Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*, *6*(4), 00542–02020. https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020
50. Grasselli, G., Tonetti, T., Protti, A., Langer, T., Girardis, M., Bellani, G., Laffey, J., Carrafiello, G., Carsana, L., Rizzuto, C., Zanella, A., Scaravilli, V., Pizzilli, G., Grieco, D. L., Di Meglio, L., de Pascale, G., Lanza, E., Monteduro, F., Zompatori, M., … Seccafico, C. (2020). Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2
51. Grieco, D. L., Menga, L. S., Eleuteri, D., & Antonelli, M. (2019). Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anestesiologica*. https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13418-9
52. Grillet, F., Busse-Coté, A., Calame, P., Behr, J., Delabrousse, E., & Aubry, S. (2020). COVID-19 pneumonia: Microvascular disease revealed on pulmonary dual-energy computed tomography angiography. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, *10*(9), 1852–1862. https://doi.org/10.21037/QIMS-20-708
53. Group of Interventional Respiratory Medicine, Chinese Thoracic Society. (2020). [Expert consensus for bronchoscopy during the epidemic of 2019 novel coronavirus infection (Trial version)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, *43*(3), 199–202. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.012
54. Guérin, C., Albert, R. K., Beitler, J., Gattinoni, L., Jaber, S., Marini, J. J., Munshi, L., Papazian, L., Pesenti, A., Vieillard-Baron, A., & Mancebo, J. (2020). Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Medicine*. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w
55. Haidan, Lin, M., Bingqi, Zhang, M., Haiyan, Kou, M., Yuanyuan, Zhao, M., Keyan, Li, M.,

Dudu, Wu, M., Shiyue, Zhao, M., Liuqiong, Ren, M., Xingxi, Lin, M., Zihao, Zhang, M., Zhiye, Chen, M., Xuexia, Shan, M., Yuqing, Huang, M., Shengzheng, Wu, M., & Faqin, Lv, M. (2020). Application Value of Lung Ultrasound in Asymptomatic Patients with Confirmed COVID-19. *Advanced Ultrasound in Diagnosis and Therapy*, *4*(2), 67. https://doi.org/10.37015/audt.2020.200025

56. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, *181*(2), 271-280.e8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052
57. Hui, D. S., Chow, B. K., Lo, T., Ng, S. S., Ko, F. W., Gin, T., & Chan, M. T. V. (2015). Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest*, *147*(5), 1336–1343. https://doi.org/10.1378/chest.14-1934
58. Hussain, A., Via, G., Melniker, L., Goffi, A., Tavazzi, G., Neri, L., Villen, T., Hoppmann, R., Mojoli, F., Noble, V., Zieleskiewicz, L., Blanco, P., Ma, I. W. Y., Wahab, M. A., Alsaawi, A., Al Salamah, M., Balik, M., Barca, D., Bendjelid, K., … Arabi, Y. (2020). Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus. *Critical Care*, *24*(1), 702. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03369-5
59. *Interim guidance*. (2020). https://www.who.int/csr/resources/publications/putontakeoff
60. Klompas, M., Baker, M. A., & Rhee, C. (2020). Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 324, Issue 5, pp. 441–442). American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12458
61. Kotfis, K., Roberson, S. W., Wilson, J. E., Pun, B. T., Wesley Ely, E., Jeżowska, I., Jezierska, M., & Dabrowski, W. (2020). COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiology Intensive Therapy*, *52*(2), 132–138. https://doi.org/10.5114/AIT.2020.95164
62. Lamontagne, F., Rochwerg, B., Lytvyn, L., Guyatt, G. H., Møller, M. H., Annane, D., Kho, M. E., Adhikari, N. K. J., MacHado, F., Vandvik, P. O., Dodek, P., Leboeuf, R., Briel, M., Hashmi, M., Camsooksai, J., Shankar-Hari, M., Baraki, M. K., Fugate, K., Chua, S., … Siemieniuk, R. A. C. (2018). Corticosteroid therapy for sepsis: A clinical practice guideline. *BMJ (Online)*, *362*, 3284. https://doi.org/10.1136/bmj.k3284
63. Lang, M., Som, A., Mendoza, D. P., Flores, E. J., Reid, N., Carey, D., Li, M. D., Witkin, A., Rodriguez-Lopez, J. M., Shepard, J. A. O., & Little, B. P. (2020). Hypoxaemia related to

COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 20, Issue 12, pp. 1365–1366). Lancet Publishing Group. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30367-4

64. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, *172*(9), 577–582. https://doi.org/10.7326/M20-0504
65. Lazzeri, M., Lanza, A., Bellini, R., Bellofiore, A., Cecchetto, S., Colombo, A., D'Abrosca, F., Del Monaco, C., Gaudellio, G., Paneroni, M., Privitera, E., Retucci, M., Rossi, V., Santambrogio, M., Sommariva, M., & Frigerio, P. (2020). Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Archives for Chest Disease*, *90*(1), 163–168. https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1285
66. Lentz, R. J., & Colt, H. (2020). Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic. In *Respirology* (Vol. 25, Issue 6, pp. 574–577). Blackwell Publishing. https://doi.org/10.1111/resp.13824
67. Liu, L., Xie, J., Wu, W., Chen, H., Li, S., He, H., Yu, Y., Hu, M., Li, J., Zheng, R., Li, X., Qiu, H., Tong, Z., Du, B., Fan, E., Yang, Y., & Slutsky, A. S. (2021). A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *The Lancet Digital Health*. https://doi.org/10.1016/s2589-7500(20)30316-2
68. Longhini, F., Bruni, A., Garofalo, E., Navalesi, P., Grasselli, G., Cosentini, R., Foti, G., Mattei, A., Ippolito, M., Accurso, G., Vitale, F., Cortegiani, A., & Gregoretti, C. (2020). Helmet continuous positive airway pressure and prone positioning: A proposal for an early management of COVID-19 patients. In *Pulmonology* (Vol. 26, Issue 4, pp. 186–191). Elsevier Espana S.L.U. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.014
69. Lucchini, A., Giani, M., Isgrò, S., Rona, R., & Foti, G. (2020). The "helmet bundle" in COVID-19 patients undergoing non invasive ventilation. In *Intensive and Critical Care Nursing* (Vol. 58, p. 102859). Churchill Livingstone. https://doi.org/10.1016/j.iccn.2020.102859
70. Luo, F., Darwiche, K., Singh, S., Torrego, A., Steinfort, D. P., Gasparini, S., Liu, D., Zhang, W., Fernandez-Bussy, S., Herth, F. J. F., Shah, P. L., & Fengming, L. (2020). *Interventional Pulmonology Respiration Performing Bronchoscopy in Times of the COVID-19 Pandemic: Practice Statement from an International Expert Panel*. https://doi.org/10.1159/000507898

71. Mason, R. J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. In *European Respiratory Journal* (Vol. 55, Issue 4). European Respiratory Society. https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020
72. Mauri, T., Galazzi, A., Binda, F., Masciopinto, L., Corcione, N., Carlesso, E., Lazzeri, M., Spinelli, E., Tubiolo, D., Volta, C. A., Adamini, I., Pesenti, A., & Grasselli, G. (2018). Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high- flow nasal cannula. *Critical Care*, *22*. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2039-4
73. Mauri, T., Wang, Y.-M., Dalla Corte, F., Corcione, N., Spinelli, E., & Pesenti, A. (2019). Nasal high flow: physiology, efficacy and safety in the acute care setting, a narrative review . *Open Access Emergency Medicine*, *Volume 11*, 109–120. https://doi.org/10.2147/OAEM.S180197
74. Mayo, P. H., Copetti, R., Feller-Kopman, D., Mathis, G., Maury, E., Mongodi, S., Mojoli, F., Volpicelli, G., & Zanobetti, M. (2019). Thoracic ultrasonography: a narrative review. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 45, Issue 9, pp. 1200–1211). Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/s00134-019-05725-8
75. Meng, X., Deng, Y., Dai, Z., & Meng, Z. (2020). COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. In *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery* (Vol. 41, Issue 5, p. 102581). W.B. Saunders. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581
76. Nikooie, R., Neufeld, K. J., Oh, E. S., Wilson, L. M., Zhang, A., Robinson, K. A., & Needham, D. M. (2019). Antipsychotics for Treating Delirium in Hospitalized Adults. *Annals of Internal Medicine*, *171*(7), 485. https://doi.org/10.7326/M19-1860
77. Olivieri, C., Longhini, F., Cena, T., Cammarota, G., Vaschetto, R., Messina, A., Berni, P., Magnani, C., Della Corte, F., & Navalesi, P. (2016). New versus conventional helmet for delivering noninvasive ventilation: A physiologic, crossover randomized study in critically ill patients. *Anesthesiology*, *124*(1), 101–108. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000910
78. Oranger, M., Gonzalez-Bermejo, J., Dacosta-Noble, P., Llontop, C., Guerder, A., Trosini-Desert, V., Faure, M., Raux, M., Decavele, M., Demoule, A., Morélot-Panzini, C., & Similowski, T. (2020). Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *European Respiratory Journal*, *56*(2), 2001692. https://doi.org/10.1183/13993003.01692-2020
79. Panoskaltsis, N. (2021). Are all cytokine storms the same? In *Cancer Immunology, Immunotherapy* (pp. 1–6). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.

https://doi.org/10.1007/s00262-020-02822-2

80. Patel, B. K., Wolfe, K. S., Pohlman, A. S., Hall, J. B., & Kress, J. P. (2016). Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. https://doi.org/10.1001/jama.2016.6338
81. Paul, V., Patel, S., Royse, M., Odish, M., Malhotra, A., & Koenig, S. (2020). Proning in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review. *Journal of Intensive Care Medicine*, *35*(8), 818–824. https://doi.org/10.1177/0885066620934801
82. Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757
83. Pelosi, P, Brazzi, L., & Gattinoni, L. (2002). Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*, *20*, 1017–1028. https://doi.org/10.1183/09031936.02.00401702
84. Pelosi, Paolo, D'Andrea, L., Vitale, G., Pesenti, A., & Gattinoni, L. (1994). Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *149*(1), 8–13. https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.1.8111603
85. Pelosi, Paolo, Tubiolo, D., Mascheroni, D., Vicardi, P., Crotti, S., Valenza, F., & Gattinoni, L. (1998). Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *157*(2), 387–393. https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.97-04023
86. Piehl, M. A., & Brown, R. S. (1976). Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Critical Care Medicine*, *4*(1), 13–14. https://doi.org/10.1097/00003246-197601000-00003
87. *Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis - Minerva Anestesiologica 2010 June;76(6):448-54 - Minerva Medica - Riviste*. (n.d.). Retrieved March 15, 2021, from https://www-minervamedica-it.bvsp.idm.oclc.org/it/riviste/minerva-anestesiologica/articolo.php?cod=R02Y2010N06A0448
88. Raoof, S., Mehrishi, S., & Prakash, U. B. (n.d.). *ROLE OF BRONCHOSCOPY IN MODERN MEDICAL INTENSIVE CARE UNIT*.
89. Riad, Z., Mezidi, M., Subtil, F., Louis, B., & Guérin, C. (2018). Short-Term effects of the prone positioning maneuver on lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 197, Issue 10, pp. 1355–1358). American Thoracic Society.

https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1853LE

90. Robba, C., Battaglini, D., Ball, L., Patroniti, N., Loconte, M., Brunetti, I., Vena, A., Giacobbe, D. R., Bassetti, M., Rocco, P. R. M., & Pelosi, P. (2020). Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, *279*(May), 103455. https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103455
91. Robba, C., Robba, C., Battaglini, D., Ball, L., Patroniti, N., Loconte, M., Brunetti, I., Vena, A., Giacobbe, D., Bassetti, M., Rocco, P. R. M., & Pelosi, P. (2020). Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 103455. https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103455
92. Roca, O., Caralt, B., Messika, J., Samper, M., Sztrymf, B., Hernández, G., García-De-Acilu, M., Frat, J. P., Masclans, J. R., & Ricard, J. D. (2019). An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *199*(11), 1368–1376. https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0589OC
93. Rochwerg, B., Brochard, L., Elliott, M. W., Hess, D., Hill, N. S., Nava, S., Navalesi, P., Antonelli, M., Brozek, J., Conti, G., Ferrer, M., Guntupalli, K., Jaber, S., Keenan, S., Mancebo, J., Mehta, S., & Raoof, S. (2017). Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal*, *50*(2). https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016
94. Sartini, C., Tresoldi, M., Scarpellini, P., Tettamanti, A., Carcò, F., Landoni, G., & Zangrillo, A. (2020). Respiratory Parameters in Patients with COVID-19 after Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 22, pp. 2338–2340). American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2020.7861
95. Scaravilli, V., Grasselli, G., Castagna, L., Zanella, A., Isgrò, S., Lucchini, A., Patroniti, N., Bellani, G., & Pesenti, A. (2015). Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *Journal of Critical Care*, *30*(6), 1390–1394. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.07.008
96. Sethuraman, N., Jeremiah, S. S., & Ryo, A. (2020). Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 22, pp. 2249–2251). American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259
97. Spruit, M. A., Holland, A. E., Singh, S. J., Tonia, T., Wilson, K. C., & Troosters, T. (2020).

COVID-19: Interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- And American Thoracic Society-coordinated international task force. *European Respiratory Journal*, *56*(6). https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020

98. Sud, S., Friedrich, J. O., Adhikari, N. K. J., Taccone, P., Mancebo, J., Polli, F., Latini, R., Pesenti, A., Curley, M. A. Q., Fernandez, R., Chan, M. C., Beuret, P., Voggenreiter, G., Sud, M., Tognoni, G., Gattinoni, L., & Guerin, C. (2014). Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, *186*(10), E381–E390. https://doi.org/10.1503/cmaj.140081
99. Suntharalingam, G., Perry, M. R., Ward, S., Brett, S. J., Castello-Cortes, A., Brunner, M. D., & Panoskaltsis, N. (2006). Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *New England Journal of Medicine*, *355*(10), 1018–1028. https://doi.org/10.1056/NEJMoa063842
100. Teachey, D. T., Lacey, S. F., Shaw, P. A., Melenhorst, J. J., Maude, S. L., Frey, N., Pequignot, E., Gonzalez, V. E., Chen, F., Finklestein, J., Barrett, D. M., Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., Berg, R. A., Aplenc, R., Callahan, C., Rheingold, S. R., Zheng, Z., Rose-John, S., … Grupp, S. A. (2016). Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discovery*, *6*(6), 664–679. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0040
101. Tierney, D. M., Huelster, J. S., Overgaard, J. D., Plunkett, M. B., Boland, L. L., St Hill, C. A., Agboto, V. K., Smith, C. S., Mikel, B. F., Weise, B. E., Madigan, K. E., Doshi, A. P., & Melamed, R. R. (2020). Comparative Performance of Pulmonary Ultrasound, Chest Radiograph, and CT Among Patients With Acute Respiratory Failure. *Critical Care Medicine*, *48*(2), 151–157. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004124
102. Tran, K., Cimon, K., Severn, M., Pessoa-Silva, C. L., & Conly, J. (2012). Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS ONE*, *7*(4). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035797
103. Van Aerde, N., Van den Berghe, G., Wilmer, A., Gosselink, R., Hermans, G., Meersseman, P., Gunst, J., Aerts, V., Balthazar, T., Barbé, A., Böhrer, A., Caluwé, K., Casaer, M. P., Coosemans, I., Coppens, S., Dauwe, D., Debaveye, Y., De Coster, J., De Munter, P., … Wouters, P. J. (2020). Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Issue 11, pp. 2083–2085).

Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06244-7

104. Vetrugno, L., Bove, T., Orso, D., Barbariol, F., Bassi, F., Boero, E., Ferrari, G., & Kong, R. (2020). Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19. *Echocardiography*. https://doi.org/10.1111/echo.14664

105. Vianello, A., Arcaro, G., Molena, B., Turato, C., Sukthi, A., Guarnieri, G., Lugato, F., Senna, G., & Navalesi, P. (2020). High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax*, thoraxjnl-2020-214993. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214993

106. Vitacca, M., Carone, M., Clini, E. M., Paneroni, M., Lazzeri, M., Lanza, A., Privitera, E., Pasqua, F., Gigliotti, F., Castellana, G., Banfi, P., Guffanti, E., Santus, P., & Ambrosino, N. (2020). Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. *Respiration*, *99*(6), 493–499. https://doi.org/10.1159/000508399

107. Vitacca, M., Lazzeri, M., Guffanti, E., Frigerio, P., D'Abrosca, F., Gianola, S., Carone, M., Paneroni, M., Ceriana, P., Pasqua, F., Banfi, P., Gigliotti, F., Simonelli, C., Cirio, S., Rossi, V., Beccaluva, C. G., Retucci, M., Santambrogio, M., Lanza, A., … ARIR, SIP, AIFI and SIFIR, O. behalf of A. (2020). Italian suggestions for pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: results of a Delphi process. *Monaldi Archives for Chest Disease*, *90*(2), 385–393. https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1444

108. Volpicelli, G., Elbarbary, M., Blaivas, M., Lichtenstein, D. A., Mathis, G., Kirkpatrick, A. W., Melniker, L., Gargani, L., Noble, V. E., Via, G., Dean, A., Tsung, J. W., Soldati, G., Copetti, R., Bouhemad, B., Reissig, A., Agricola, E., Rouby, J. J., Arbelot, C., … Petrovic, T. (2012). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Medicine*, *38*(4), 577–591. https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4

109. Volpicelli, G., & Gargani, L. (2020). Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *The Ultrasound Journal*, *12*(1), 22. https://doi.org/10.1186/s13089-020-00171-w

110. Volpicelli, G., Lamorte, A., & Villén, T. (2020). What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Medicine*, *46*(7), 1445–1448. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06048-9

111. Volsko, T. A. (2019). Devices used for cpap delivery. *Respiratory Care*, *64*(6), 723–734. https://doi.org/10.4187/respcare.06625

112. Wahidi, M. M., Lamb, C., Murgu, S., Musani, A., Shojaee, S., Sachdeva, A., Maldonado, F., Mahmood, K., Kinsey, M., Sethi, S., Mahajan, A., Majid, A., Keyes, C., Alraiyes, A. H., Sung, A., Hsia, D., & Eapen, G. (2020). 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. In *Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology* (Vol. 27, Issue 4, pp. e52–e54). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000681

113. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585

114. Windisch, W., Weber-carstens, S., Kluge, S., Rossaint, R., & Welte, T. (2020). *Invasive and Non-Invasive Ventilation in Patients With COVID-19*. 528–533. https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0528

115. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., … Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994

116. Xu, X.-P., Zhang, X.-C., Hu, S.-L., Xu, J.-Y., Xie, J.-F., Liu, S.-Q., Liu, L., Huang, Y.-Z., Guo, F.-M., Yang, Y., & Qiu, H.-B. (2017). Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002361

117. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5

118. Yu, I. T., Zhan, H. X., Tsoi, K. K., Yuk, L. C., Siu, W. L., Xiao, P. T., Hui, D. S., Lee, N., Yi, M. L., Zhi, T. H., Liu, T., Tze, W. W., Nan, S. Z., & Sung, J. J. (2007). Why did

outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clinical Infectious Diseases*, *44*(8), 1017–1025. https://doi.org/10.1086/512819

119. Zarantonello, F., Andreatta, G., Sella, N., & Navalesi, P. (2020). Prone position and lung ventilation and perfusion matching in acute respiratory failure due to COVID-19. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 202, Issue 2, pp. 278–279). American Thoracic Society. https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0775IM

120. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017