Titolo: Appunti su SARS-Cov-2
proprietà documento: Jonathan Montomoli
contributi: Emily Muselmani, Andrea Simone Dedato
versione: 1.0
ultimo aggiornamento: 16 Marzo 2020, h 20:00
Suggerimenti a: aperitivo.scientifico@gmail.com
webpage: https://www.scientifichappyhour.com

Descrizione: il presente documento è stato redatto utilizzando fonti ufficiali (ove riportate le fonti) e dal confronto dell'esperienza acquisita in queste settimane da medici rianimatori che si sono occupati di pz Covid19

NOTA: questo documento non verrà più aggiornato, per gli aggiornamenti **si rimanda al documento in inglese della stessa cartella o al link di seguito**

https://docs.google.com/document/d/1neoQiD_ZvOqWzMG0-kMMHO-bEAbY22Le/edit

EPIDEMIOLOGIA

L'identità dell'intera sequenza del genoma del virus SARS-CoV-2 è al 96,2% simile a un coronavirus correlato alla SARS del pipistrello (SARSr-CoV; RaTG13) raccolto in Cina, ma meno simile ai genomi del SARS-CoV1 (circa il 79%) o MERS-CoV (circa il 50%).[ref, ref]
I virus SARS-CoV-2 sono stati classificati in due tipi principali: con L ci si riferisce al tipo principale (~ 70%) e S al tipo meno presente (~ 30%). Il tipo S è in realtà la versione ancestrale di SARS-CoV -2. Le prove suggeriscono che il tipo L potrebbe essere più aggressivo del tipo S a causa della velocità di trasmissione e / o replicazione potenzialmente più elevate.
È stato ipotizzato che i due tipi di virus SARS-CoV-2 potrebbero aver subito pressioni selettive diverse a causa delle diverse caratteristiche epidemiologiche.[ref]
Questo spiega perché i primi rapporti di Wuhan descrivevano una mortalità più elevata rispetto ad alcune serie di casi più recenti. [ref,ref]
Le principali cause di morte sono state l'insufficienza respiratoria (53%), l'insufficienza respiratoria associata a danno miocardico / insufficienza cardiaca (33%), l'insufficienza cardiaca (7%), in un 7% restante le cause sono sconosciute.[ref]
È stato anche confermato che il SARS-CoV-2 utilizza lo stesso recettore del SARS-CoV, l'enzima di conversione dell'angiotensina II (ACE2).[ref]
Sia SARS-CoV che SARS-CoV-2 si legano ad ACE2 attraverso l'RBD della proteina spike, e per un'analisi strutturale 3D ha indicato che lo spike di SARS-CoV-2 ha un'affinità di legame più alta con ACE2 rispetto a SARS-CoV.[ref]
L'mRNA dell'ACE2 è altamente espresso nei tessuti renali, cardiovascolari e gastrointestinali [ref,ref,ref]
L'ACE2 è abbondantemente presente nell'uomo nell'epitelio del polmone e dell'intestino tenue, il che potrebbe fornire possibili vie di ingresso per il SARS-CoV. Questa espressione epiteliale, insieme alla presenza di ACE2 nell'endotelio vascolare, forniscono un primo passo per comprendere la patogenesi delle principali manifestazioni della malattia.[ref]

PATOGENESI

I principali target della SARS-CoV sono i polmoni, gli organi immunitari e i piccoli vasi sistemici, con conseguente vasculite sistemica, riduzione della funzionalità immunitaria e difficoltà respiratorie causate da un esteso consolidamento polmonare e diffuso danno alveolare con formazione di membrana ialina [ref]
L'immunoistochimica ACE2 marcata è stata trovata nelle cellule epiteliali alveolari di tipo I e di tipo II nei polmoni normali. Questo risultato è stato confermato dall'espressione ACE2 nella linea di cellule epiteliali alveolari di tipo II polmonare A549 e nei polmoni con alterazioni fibrotiche che hanno rivelato un'abbondante colorazione delle cellule epiteliali di tipo II.
Anche il citoplasma delle cellule epiteliali bronchiali ha mostrato una colorazione ACE2 positiva debole. Questo modello di espressione fornisce una possibile spiegazione delle

manifestazioni polmonari patologiche e della loro rapida progressione. L'ingresso virale iniziale può causare cambiamenti citopatologici all'interfaccia epiteliale alveolo-capillare, provocando inizialmente l'induzione di cellule alveolari di tipo II come primo tentativo di riparazione. Nella SARS, l'espressione abbondante di ACE2 nelle cellule alveolari di tipo II può causare una base per una rapida espansione virale e un circolo vizioso di distruzione locale della parete alveolare, con conseguente danno alveolare diffuso grave e rapidamente progressivo. [ref]
La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) si è sviluppata nel 17-29% dei pazienti ospedalizzati e l'infezione secondaria si è sviluppata nel 10%.[ref, ref]
ARDS caratterizzato da danno alveolare diffuso. Si osservano pneumociti con effetto citopatico virale, che implicano un danno da virus diretto (piuttosto che una lesione puramente infiammatoria.[ref]
Nella mucosa nasale, orale e nel rinofaringe, è stata trovata l'espressione ACE2 nello strato basale dell'epitelio squamoso non cheratinizzante. I tessuti del tratto respiratorio superiore, come la mucosa orale e nasale e il rinofaringe, non hanno mostrato espressione ACE2 sulla superficie delle cellule epiteliali, suggerendo che questi tessuti non sono il sito principale di ingresso per SARS-CoV.[Ref]
Il primo notevole risultato è stato che ACE2 era presente nelle cellule endoteliali di piccole e grandi arterie e vene in tutti i tessuti studiati. Inoltre, le cellule muscolari lisce arteriose erano costantemente positive per ACE2. La colorazione positiva per ACE2 è stata anche osservata nei miofibroblasti e nella membrana delle cellule adipose di vari organi. [ref]
Oltre alla localizzazione nelle cellule muscolari lisce e nell'endotelio dei vasi dello stomaco, dell'intestino tenue e del colon, è stato trovato ACE2 nelle cellule muscolari lisce delle mucose muscolari e della muscolatura propria. L'ACE2 era abbondantemente presente negli enterociti di tutte le parti dell'intestino tenue compreso il duodeno, il digiuno e l'ileo, ma non negli enterociti del colon. La colorazione negli enterociti era limitata al lato apicale. La proteina ACE2 è abbondantemente espressa nel lato apicale degli enterociti di tutte le parti dell'intestino tenue, inclusi il duodeno, il digiuno e l'ileo. Sorprendentemente, altri organi del tratto digestivo, come lo stomaco e il colon, non hanno mostrato questa colorazione del lato apicale.
La presenza di ACE2 come recettore funzionale per SARS-CoV e la presenza di SARS-CoV negli enterociti dell'intestino tenue, combinata con il fatto che il virus è presente nei campioni di feci dei pazienti, sono coerenti con la possibilità di trasmissione oro-fecale.[ref]
Nella milza, nel timo, nei linfonodi e nel midollo osseo, le cellule del sistema immunitario come i linfociti B e T e i macrofagi erano costantemente negativi per l'ACE2. In alcuni linfonodi, abbiamo notato una colorazione positiva nelle cellule endoteliali del seno in uno pattern di colorazione granulare. [ref]
L'infezione da SARS‐CoV1 provoca anche necrosi massiccia della milza e dei linfonodi. Inoltre, la maggior parte dei pazienti sviluppa linfopenia [ref] ; evento che, per analogia con la malattia respiratoria sinciziale, il morbillo e la sepsi, è stato attribuito all'aumento dell'apoptosi dei linfociti. [ref]
La costante assenza di ACE2 nelle cellule immunitarie in tutti gli organi emato-linfoidi suggerisce che è improbabile che l'infezione virale sia la diretta causa di queste manifestazioni e che i cambiamenti patologici osservati in questi organi siano probabilmente correlati agli effetti sistemici delle reazioni immunitarie anormali verso il virus.[ref]

Nonostante la chiara colorazione endoteliale di molti piccoli vasi, il rivestimento endoteliale dei sinusoidi nel fegato era negativo per ACE2. [ref]
Nel rene è stata osservata debole colorazione viscerale glomerulare ACE2, mentre le cellule epiteliali parietali erano moderatamente positive. Nonostante la chiara colorazione endoteliale dei vasi, il mesangio e l'endotelio glomerulare erano negativi per l'ACE2. È stata osservata una colorazione abbondante nel lato apicale delle cellule tubulari prossimali, mentre il citoplasma di queste cellule era debolmente positivo. Le cellule epiteliali dei tubuli distali e dei condotti di raccolta hanno mostrato debole colorazione citoplasmatica. [ref]

TEMPISTICHE

1. La replicazione virale si verifica per un periodo di diversi giorni. Si verifica una risposta immunitaria innata, ma questa risposta non riesce a contenere il virus. Sintomi relativamente lievi possono verificarsi a causa dell'effetto citopatico virale diretto e delle risposte immunitarie innate.

2. Una risposta immunitaria adattativa alla fine si innesta. Ciò porta alla diminuzione dei livelli virali. Tuttavia, può anche aumentare i livelli di citochine infiammatorie e portare a danni ai tessuti, causando un deterioramento clinico. [ref]

Questa progressione può spiegare il fenomeno clinico in cui i pazienti sono relativamente stabili per diversi giorni, ma tendono ad avere un improvviso deterioramento clinico quando entrano nella fase di immunità adattativa.
Alcune segnalazioni suggeriscono che il potenziale deterioramento clinico avvenga appunto durante la seconda settimana di malattia.[ref]
In un rapporto, tra i pazienti con confermata COVID-19 e polmonite, poco più della metà dei pazienti ha sviluppato dispnea una mediana di 8 giorni dopo l'insorgenza della malattia (intervallo: 5-13 giorni). [ref]
In un altro articolo, il tempo medio dall'inizio della malattia al ricovero in ospedale con polmonite è stato di 9 giorni.[ref]
Il tempo mediano dal primo sintomo alla dispnea è stato di 5,0 giorni, al ricovero in ospedale di 7,0 giorni e all'ARDS di 8,0 giorni.[ref]
I sintomi clinici iniziali non sono necessariamente predittivi del deterioramento futuro.
Il ricovero in ospedale si verifica dopo ~ 8 giorni dopo l'esposizione mentre il ricovero / intubazione in terapia intensiva avviene dopo ~ 10 giorni dopo l'esposizione. Tuttavia, questo tempismo può essere variabile (alcuni pazienti sono stabili per diversi giorni dopo il ricovero, ma successivamente si deteriorano rapidamente).
Potrebbe essere necessario implementare terapie antivirali per lavorare in modo ottimale (durante la fase replicativa).[ref]

CARATTERISTICHE CLINICHE

In uno studio l'età media era di 56 anni (intervallo interquartile, 42-68; intervallo, 22-92 anni), il 54,3% erano uomini. La trasmissione associata all'ospedale è stata sospettata come il meccanismo presunto di infezione per gli operatori sanitari interessati nel 29% dei casi. I sintomi comuni includevano febbre (98,6%), affaticamento (69,6%) e tosse secca (59,4%); e la maggior parte dei pazienti presentava una TC toracica anormale.[Ref, ref]
I pazienti trattati in terapia intensiva, rispetto ai pazienti non trattati in terapia intensiva, erano più anziani (età mediana, 66 anni contro 51 anni), avevano maggiori probabilità di avere comorbilità sottostanti e di avere dispnea e anoressia.[ref]
ATTENZIONE delle differenze tra ARDS e PSEUDOARDS. [ref]
Tra il 23 e il 32% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 e polmonite hanno richiesto cure intensive per il supporto respiratorio.[ref, ref, ref]
In uno studio, tra i pazienti in condizioni critiche ricoverati in un'unità di terapia intensiva, l'11% ha ricevuto ossigenoterapia ad alto flusso, il 42% ha ricevuto ventilazione non invasiva e il 47% ha ricevuto ventilazione meccanica.[ref]
Alcuni pazienti ospedalizzati hanno richiesto un supporto avanzato agli organi con intubazione endotracheale e ventilazione meccanica (4-10%), e una piccola parte è stata anche supportata con ECMO(3-5%). [ref, ref]
Le ARDS da Covid-19 sono generalmente caratterizzate da:
- buona meccanica ventilatoria in cui la compliance si verifica generalmente > 40 ml / cm H2O;
- una grave ipossiemia;
- buona risposta a PEEP ALTO 16-18 cm H2O mantenendo Vt di 500-600 con la normale driving pressure;
A conferma di quanto detto in precedenza, è stato visto che i pazienti con SARS-Cov-2 collegati ai ventilatori Hamilton in modalità ASV hanno la tendenza a essere ventilati con FR relativamente basso come 12-13 atti / min e con Vt elevato (simile a un pazienti post-operatorati) mentre i pazienti con ARDS "classica" sono generalmente sempre ventilati in ASV con FR più alta e Vt più bassa)
Altre manifestazioni correlate alla SARS-CoV includono vasculite sistemica, apoptosi e gonfiore delle cellule endoteliali e infiammazione in vari organi come cuore, reni, fegato e ghiandole surrenali [ref]
È stato scoperto che il 7% dei pazienti muore di miocardite fulminante, che può anche essere un fattore che contribuisce al 33% dei decessi. [ref]
Esiste una gamma di manifestazioni cliniche, da lievi a gravi, con pericolo di vita e gravi complicanze, come ARDS(67%), danno renale acuto(29%), danno cardiaco(23%), disfunzione epatica(29%) e pneumotorace(2%).[ref, ref]
Tra le complicanze riportate sono comprese aritmia, shock e tra i pazienti ospedalizzati con polmonite, la percentuale di mortalità è stata riportata come 4-15%.[ref.ref.ref]
Prove emergenti suggeriscono che alcuni pazienti potrebbero rispondere a COVID-19 con una reazione esuberante caratterizzata da una "tempesta di citochine". [ref]

Le anomalie vascolari e i cambiamenti infiammatori in vari organi potrebbero quindi essere correlati agli effetti tossici sistemici delle reazioni immunitarie provocate dall'infezione SARS-CoV.[ref]
- in genere i primi segni di miglioramento respiratorio possono essere osservati dal 3 ° giorno, tuttavia i veri miglioramenti si verificano in 6-7 giorni.
Tra il 36% e il 30% dei pazienti con infezione da SARS-CoV hanno sviluppato fibrosi polmonare a 3 e 6 mesi dopo l'infezione [ref]

EVIDENZE DI LABORATORIO

Le anomalie di laboratorio più comunemente riscontrate sono state ipoalbuminemia, linfopenia, diminuzione della percentuale di linfociti (LYM) e neutrofili (NEU), elevata proteina C-reattiva (CRP) e lattato deidrogenasi (LDH) e riduzione della conta dei CD8. [ref]
Altre anomalie di laboratorio comuni erano livelli elevati di alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi (37%). [ref]
Tra gli otto indici biochimici ritrovati nei campioni di sangue dei pazienti con infezione 2019-nCoV, in particolare ALB, creatinina (CRE), LYM, LYM (%), NEU (%), LDH, CRP e CD8, è stato riscontrato che ALB, LYM, LYM (%), NEU (%), LDH e CRP erano fortemente collegati al punteggio Murray della lesione polmonare. [ref]
Precedenti studi hanno riportato che l'ipoalbuminemia è un potente fattore predittivo dose-dipendente di scarso esito. [ref]
COVID-19 causa comunemente aumenti di troponina (che generalmente non rappresentano infarti miocardici di tipo I). [ref]
Età, proteina C-reattiva ipersensibile (hs-CRP) e livelli sierici di creatinina dei pazienti erano più elevati nei casi di terapia intensiva rispetto ai casi lievi (tutti P <0,05). La prevalenza di maschi, NT-proBNP e cTnI elevati, ipertensione e malattia coronarica erano significativamente più elevate nei pazienti in terapia intensiva rispetto ai casi lievi. L'analisi di regressione logistica univariata ha mostrato che età, maschio, NT-proBNP elevato, cTnI elevato, hs-CRP elevato, creatinina sierica elevata, ipertensione e CHD erano significativamente correlati con lo stato critico della malattia. L'analisi di regressione logistica multivariata ha mostrato che elevati cTnI e CHD erano i fattori di rischio indipendenti dello stato critico della malattia [.ref]
Abbiamo misurato il livello plasmatico di Angiotensina II da pazienti infetti 2019-nCoV e soggetti sani, i livelli plasmatici di Angiotensina II da pazienti infetti 2019-nCoV erano significativamente più alti di quelli di soggetti sani. Il livello di angiotensina II nei pazienti 2019-nCoV era fortemente associato alla carica virale e al danno polmonare. [ref]
La maggior parte dei pazienti presentava normali livelli sierici di procalcitonina al momento del ricovero.[ref, ref, ref,ref,ref,ref,ref]
I livelli sierici di IL-2R e IL-6 erano significativamente diversi nei gruppi ordinario, grave e gravemente critico (tutti P <0,05), gruppo gravemente critico> gruppo grave> gruppo ordinario; Non ci sono state differenze significative nei livelli di IL-1β, IL-8, IL-10, TNF-α, hs-CRP, linfociti e LDH (tutti P> 0,05)[ref]
La durata del rilevamento dell'RNA SARS-CoV-2 nelle vie respiratorie superiori e inferiori e nei campioni extrapolmonari non è ancora nota. È possibile che l'RNA possa essere rilevato

per settimane, che si è verificato in alcuni casi di infezione da MERS-CoV o SARS-CoV.[ref, ref]
SARS-CoV vitale è stato isolato da campioni respiratori, di sangue, di urina e di feci.
- un aumento della creatinina sierica può essere dovuto alla lisi cellulare e non all'insufficienza renale acuta. Può essere utile testare la riserva funzionale renale con Lasix 1 mg / kg.
- I pazienti sembrano sviluppare una sindrome di Capillary Leak che rimane localizzata principalmente nei polmoni, causando ipoalbuminemia.

RX, CT e ECO polmonare

- La presentazione all'imaging è solitamente quella di una Polmonite bilaterale interstiziale maggiore a sx

In uno studio la valutazione radiografica del torace di due pazienti includeva:
(A) presenza di coinvolgimento interstiziale (reticolo, modello nodulare o misto),
(B) presenza di opacità polmonari,
(C) presenza di versamento pleurico,
(D) presenza di calcificazione pleurica,
(E) allargamento ilare,
(F) linee mediastiniche,
(G) sagoma cardiaca
La radiografia del torace è stata eseguita due giorni dopo l'insorgenza dei sintomi in un paziente e non era coerente con le alterazioni polmonari; nel secondo paziente la radiografia del torace è stata eseguita 2 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi con evidenza di alterazioni polmonari interstiziali [ref]

Le immagini TC del torace hanno mostrato un coinvolgimento bilaterale nella maggior parte dei pazienti. Molteplici aree di consolidamento e opacità del vetro smerigliato sono risultati tipici riportati fino ad oggi.[ref, ref, ref,ref,ref,ref,ref]
Durante il follow-up sono stati notati elementi non comuni come versamenti pleurici, un aspetto tubulare e allargato dei vasi polmonari con un'improvvisa riduzione del calibro e linfoadenopatia mediastinica.[ref]
La comparsa di anomalie della TC prima dei sintomi potrebbe essere coerente con l'esistenza di uno stato portatore asintomatico.
Shi et al ha eseguito la TC in 15 operatori sanitari che erano stati esposti a COVID-19 prima che diventassero sintomatici. Opacizzazione a vetro smerigliato alla TC è stata osservata in 14/15 pazienti. 9/15 pazienti avevano un coinvolgimento polmonare periferico (alcuni bilaterali, altri unilaterali).
L'aspetto dei vasi durante il follow-up, che assomiglia a un "feeding vessel sign", potrebbe essere un segnale radiologico di allarme precoce per prevedere il deterioramento polmonare iniziale.[ref]

L'ecografia polmonare sembra correlare molto bene con i risultati della TC del torace [ref]
Con l'aumento della gravità della malattia, si può osservare la seguente evoluzione (ref)
(A) Meno grave: un'opacità del vetro smerigliato lieve sulla TAC è correlata alle linee B sparse.

(B) Opacità del vetro smerigliato più confluente sulla TC correlata alle linee B coalescenti ("segno a cascata").
(C) Con la malattia più grave, si osservano piccoli consolidamenti periferici sulla TC e sugli ultrasuoni.
(D) Nella forma più grave, aumenta il volume del polmone consolidato.

Altre caratteristiche descritte sono :

- Anomalie polmonari periferiche possono causare interruzione e ispessimento della linea pleurica.
- Aree di polmone normale (con uno schema A-line) possono essere osservate all'inizio della malattia o durante il recupero.
- Possono essere osservati piccoli versamenti pleurici, ma sostanziali versamenti pleurici sono rari (ref).
- Come per le scansioni TC, le anomalie sono più comuni nei polmoni posteriori e inferiori.

La sensibilità polmonare dipenderà da diversi fattori e la specificità è estremamente bassa [ref]

BRONCOSCOPIA

La broncoscopia potrebbe essere considerata in situazioni in cui sarebbe c'è indicazione.
La broncoscopia non deve essere eseguita allo scopo di escludere o meno COVID-19 (poiché ciò comporta un rischio senza benefici definiti)(ref).
Alto rischio di trasmissione ai professionisti. Può causare un certo deterioramento delle condizioni cliniche del paziente (a causa dell'instillazione di soluzione salina e sedazione). [ref]

FATTORI PROGNOSTICI

Ci sono fattori che correlano con un andamento severo della patologia, che esita, con maggiore probabilità, infaustamente, con CFR del 49%. [Ref.]
Sono definiti casi severi i pazienti con uno dei seguenti criteri [Ref.]:

- distress respiratorio con FR >= 30 atti/min
- Saturazione pulsossimetrica a riposo <= 93%
- PaO_2/FiO_2 <= 300 mmHg

Risulta importante valutare, anche in termini prognostici, le condizioni generali dei pazienti. Infatti, gli score APACHE II, SOFA e CURB-65 si associano anche in questo caso a una maggiore mortalità [Ref., ref.].
Un fattore prognostico negativo di fondamentale importanza è l'età[Ref., ref., ref., ref., ref., ref., ref.].
Anche le comorbidità giocano un ruolo fondamentale nella determinazione della prognosi. Su tutti hanno un ruolo importante l'ipertensione, il diabete, problematiche cardiovascolari e cerebrovascolari. Inoltre, giocano un ruolo l'abitudine tabagica, la BPCO e le affezioni respiratorie [Ref., ref., ref., ref., ref., ref.].

La frequenza respiratoria sopra i 24 atti/min sembra avere un ruolo indipendente negativo sulla prognosi, così come una frequenza cardiaca superiore a 124bpm [Ref.]. Anche la creatinina e l'insufficienza renale sembrerebbero influire sulla prognosi e sulla gravità del decorso della malattia [Ref.].
I sintomi maggiormente associati a un andamento grave sono tosse e nausea e vomito [Ref.]
Lo sviluppo di ARDS, sepsi e shock e la necessità di ventilazione meccanica si associano a una prognosi più probabilmente infausta [Ref., ref., ref.].
Fattori laboratoristici associati a un decorso severo e più probabilmente infausto sono:

- Un importante aumento dei leucociti, che risulta essere ancora più importante nei non sopravviventi [Ref., ref., ref.]
- Un aumento dei neutrofili, che è più importante nei non sopravviventi. [Ref., ref.]
- Una severa linfocitopenia [Ref., ref., ref.]
- Trombocitopenia [Ref.]
- Ipoeosinofilia [Ref.]
- Il D-dimero risulta essere più elevato nei sopravviventi, va considerato che diverse morti sono correlate a CID [Ref., ref., ref.]
- Un aumento del CK-MB, tenendo presente che è stato dimostrato anche un tropismo cardiaco del SARS-CoV-2, con casi documentati di insufficienza cardiaca primaria [Ref., ref.]
- La troponina aumentata correla con un decorso più grave [Ref.]
- Una LDH molto aumentato correla con la criticità della condizione e risulta essere molto più elevato nei pazienti con esito infausto [Ref., ref.]
- AST elevate [Ref.]
- ALT elevate [Ref.]
- La bilirubina non ha una chiara definizione, ma in alcuni studi risulta aumentata [Ref.]
- PT prolungato (>16")[Ref.]
- BUN aumenta di molto nei non sopravviventi [Ref.]
- Creatinina aumentata, correlando anche con un quadro di insufficienza renale, che risulta essere un ulteriore elemento sfavorevole [Ref., ref., ref.]
- PCR molto più aumentata nei non sopravviventi rispetto ai sopravviventi [Ref., ref.]
- Ferritina sierica aumentata nei non sopravviventi [Ref.]
- Pro-CT: più elevata nei pazienti gravi e non sopravviventi, considerando che è associata a sovrainfezione batterica [Ref., ref., ref.]
- IL-6, IL-2R aumentati nei pazienti più gravi, con probabile capacità predittiva della condizione di gravità [Ref., ref.]
- IL-10, IL-1, TNF-alfa, IL-8 non sembrerebbero mostrare differenze statisticamente significative [Ref.]
- AT2 sierica sembrerebbe essere aumentata [Ref.]
- La Ratio PaO_2/FiO_2 risulta essere più bassa nei non sopravviventi [Ref.]

È interessante notare come PCR, ESR e LDH correlino con il quadro di severità radiologica. [Ref.]
Sul piano radiologico si associano a un andamento peggiore mostrano una linfoadenomegalia, versamento pericardico e versamento pleurico[Ref.].

CARE TO CARE

Le strategie IPC per prevenire o limitare la trasmissione in contesti sanitari includono:
1. assicurare il triage, il riconoscimento precoce e il controllo della fonte (isolando i pazienti con sospetta infezione da nCoV);
2. applicare le precauzioni standard per tutti i pazienti;
3. attuare ulteriori precauzioni empiriche (droplet e contatto e, ove applicabile, precauzioni airborne) per casi sospetti di infezione da nCoV;
4. attuazione dei controlli amministrativi;
5. utilizzo di controlli ambientali e ingegneristici.[ref]
I coronavirus umani possono rimanere con capacità infettante su superfici inanimate per un massimo di 9 giorni. La contaminazione di superfici tattili frequenti in ambito sanitario è quindi una potenziale fonte di trasmissione virale. Non sono stati trovati dati sulla trasmissibilità dei coronavirus dalle superfici contaminate alle mani.[ref]

GESTIONE DEL PAZIENTE CON COVID-19

Primo approccio:

- ALTA PEEP (16-18 cm H2O): c-PAP con alta PEEP
- PRONAZIONE ANTICIPATA ANCHE NEI pazienti svegli con C-PAP: se compliante, anche il paziente in C-PAP non sedato può beneficiare della pronazione!!

ATTENZIONE A NON RITARDARE L'USO DI IOT: in particolare i giovani potrebbero inizialmente essere in grado di mantenere un'ossigenazione discreta con SatO2 94-96% con C-PAP e poi peggiorare improvvisamente dopo circa 24-36 h. Ciò potrebbe comportare intubazioni "successive" e una maggiore compromissione degli scambi respiratori (prognosi peggiore?)
Una volta intubati, i pazienti con compromissione respiratoria più grave e scarso adattamento al ventilatore nonostante la sedazione possono essere curarizzati per 48-72 ore.
Solitamente impostare PEEP 14-18 cmH2O elevati (in genere quelli sono pazienti che all'inizio non mostrano instabilità emodinamica [max 0,1-0,2 mcg / kg / min di vasopressore per contrastare la sedazione profonda]) e un Vt necessario per mantenere un'ossigenazione accettabile (mantenimento driving pressure accettabile non superiore a 15 cm H2O),

- Inizia con FiO2 alto anche al 100% per le prime 24 ore. Quindi con il miglioramento degli scambi si ottiene abbassarlo progressivamente. quando FiO2 è circa il 50%, inizia a far cadere PEEP
- ESTUBAZIONE: sono state effettuate estubazioni efficaci con PEEP anche a 12 cmH2O e successivo mantenimento di PEEPS elevati con elmetto nei giovani pazienti e quando è necessario un posto

SUPPORTO RESPIRATORIO NON INVASIVO

Le linee guida dell'OMS su COVID-19 affermano che "Pubblicazioni recenti suggeriscono che i nuovi sistemi HFNC e NIV con un buon adattamento dell'interfaccia non creano una dispersione diffusa dell'aria espirata e quindi dovrebbero essere associati a un basso rischio di trasmissione nell'aria." [ref]

high-flow nasal cannula (HFNC)

L'HFNC è generalmente un approccio razionale di prima linea al supporto non invasivo nei pazienti con ARDS (basato parzialmente sullo studio FLORALI).

Una serie di casi provenienti dalla Cina ha suggerito che l'HFNC era associato a tassi di sopravvivenza più elevati rispetto alla ventilazione non invasiva o invasiva (ovviamente, ciò potrebbe riflettere il suo uso in pazienti meno malati). [ref]
Una strategia di gestione per COVID-19 di un gruppo francese utilizzava preferibilmente HFNC, anziché BiPAP [ref]
Il potenziale punto a sfavore di HFNC è la preoccupazione che potrebbe aumentare la trasmissione agli operatori sanitari rimane sconosciuta. [ref]

BiPAP

BiPAP vs. HFNC, (https://emcrit.org/ibcc/support/)
È stata proposta un'interfaccia per casco per ridurre la contaminazione ambientale (ref).
Anche il posizionamento di un filtro virale in linea con il tubo di espirazione potrebbe ridurre potenzialmente la contaminazione [ref]
In una coorte multicentrica di 302 pazienti con coronavirus MERS, il 92% dei pazienti trattati con BiPAP ha fallito questa modalità e ha richiesto l'intubazione (ref).
Nello studio FLORALI su pazienti ARDS (con principalmente polmonite di varie eziologie), i pazienti randomizzati a BiPAP hanno fatto peggio rispetto ai pazienti randomizzati a HFNC.[ref]
BiPAP potrebbe avere un ruolo nei pazienti con sindromi combinate (ad es. BPCO più COVID-19). [ref]

VENTILAZIONE IN PRONAZIONE SU PAZIENTE SVEGLIO

Ciò comporta un paziente non intubato scon cannula nasale in pronazione. Esistono relativamente poche prove a supporto di ciò ed è utile solo per pazienti altamente selezionati (ref).
Una ventilazione in soggetti svegli potrebbe essere un'opzione utile se la disponibilità di ventilatori meccanici è esaurita. La ventilazione in pronazione nel paziente sveglio tipicamente è accoppiata con una cannula nasale ad alto flusso, ma potrebbe anche essere utilizzata con una cannula nasale standard (ad es. Con una tolleranza di ~ 6 L / min o un po' più alta se tollerata). Considerare di fissare la cannula nasale al viso del paziente con nastro adesivo o tegaderm, per prevenire lo spostamento quando il paziente si sposta.[ref]

PROCEDURA DI INTUBAZIONE

Alto rischio di trasmissione agli operatori sanitari: 1) la conferma del tubo endotracheale con uno stetoscopio potrebbe comportare il rischio di trasferire il virus al medico [ref] e 2) sono indicate le precauzioni airborne (verificare le proprietà dei dispositivi di protezione COVID-19 [ref]
Se possibile, collegare un filtro virale alla maschera della valvola a sacco prima della procedura. Ciò dovrebbe ridurre la diffusione di particelle virali fuori dal tubo endotracheale dopo intubazione (o durante la ventilazione con maschera a sacco se necessario) (ref).

VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

IMPOSTAZIONI DEL VENTILATORE [ref]

I volumi devono mirare a un intervallo di protezione polmonare (6 cc / kg di peso corporeo ideale).
Rapporti informali provenienti dall'Italia e da Singapore suggeriscono che:
● Le driving pressure richieste non sono molto elevate.
● I pazienti richiedono molta PEEP e rispondono bene anche alla ventilazione in pronazione.
Ciò suggerisce che un problema principale potrebbe essere la chiusura delle piccole vie aeree e atelettasia gestibile, come segue:

- Se si utilizza la ventilazione convenzionale, è necessario utilizzare PEEP elevati.

Rapporti informali provenienti dall'Italia e da Singapore suggeriscono che:

- Le pressioni di guida richieste non sono molto elevate.
- I pazienti richiedono molta PEEP e rispondono bene anche alla pronazione

  Ciò suggerisce che un problema principale può essere la piccola chiusura delle vie aeree e atelettasia gestibile, come segue:
- Se si utilizza la ventilazione convenzionale, è necessario utilizzare PEEP elevati.

  Questa tabella può essere utile come guida generale.

- APRV precoce potrebbe essere molto utile in questi pazienti(una guida pratica all'APRV qui). APRV è essenzialmente una strategia di reclutamento aggressiva che può aiutare a capire quanto polmone reclutabile ha il paziente. Tuttavia, la vera incapacità di rispondere ad APRV entro 12-24 ore (ad es. con PaO2 / FiO2 <100-150) sarebbe un argomento più forte per spostarsi verso una ventilazione in pronazione qui).

L'ipercapnia è preferibile rispetto alla ventilazione polmonare dannosa. Pertanto, l'ipercapnia permissiva risulta estremamente importante quando si ventilano questi pazienti. Il limite di sicurezza dell'ipercapnia permissiva è sconosciuta, ma fintanto che l'emodinamica è adeguata un pH> 7,1 o> 7,15 può essere tollerabile (discussa qui).

La somministrazione di bicarbonato EV è una buona strategia per migliorare il pH mentre allo stesso tempo si procede con una ventilazione che protegge il polmone. La ricerca di livelli sierici di bicarbonato leggermente elevati (ad es. 28-30 mEq / L) può facilitare la ventilazione sicura con bassi volumi (diverse forme di bicarbonato EV qui).

PRONAZIONE ref

La ventilazione in pronazione sembra essere un intervento utile per l'ipossiemia severa o refrattaria. Tuttavia, prima di prendere in considerazione la pronazione è generalmente preferibile l'ottimizzazione sul ventilatore per 12-24 ore. Per coloro che non rispondono all'ottimizzazione iniziale del ventilatore (ad es. Con PaO2 / FiO2 persistenti al di sotto di 150 mm), può essere presa in considerazione la ventilazione in pronazione.
Ci sono alcuni motivi per cui la ventilazione in pronazione potrebbe non essere adeguata:

- La ventilazione in pronazione ha dimostrato un beneficio in termini di mortalità nel PROSEVA trial in Francia, nel contesto di centri con grande esperienza nella ventilazione in pronazione. È controverso se questi benefici sarebbero replicati in un altro RCT in un ospedale meno esperto in pronazione.
- La ventilazione in pronazione richiederebbe l'esposizione di numerosi operatori sanitari al paziente, più volte al giorno.

SUPPORTO EMODINAMICO

Evitare la rianimazione con fluidi (proprietà dei fluidi ref)
Raramente i pazienti sono in shock al momento del ricovero (anche tra i pazienti in condizioni critiche, la pressione sanguigna di ricovero è generalmente normale e gli aumenti di lattato sono lievi-moderati) (ref).
La causa della morte per COVID-19 è quasi sempre l'ARDS - che può essere esacerbata dalla somministrazione di liquidi.
La somministrazione delicata di liquidi potrebbe essere presa in considerazione per i pazienti con evidente ipoperfusione e una storia indicativa di ipovolemia vera(ad es. Nausea / vomito prolungati e diarrea).

EVIDENZE SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

(https://www.genengnews.com/a-lists/how-to-conquer-coronavirus-top-35-treatments-in-development/)

ANTIVIRALI

Vari antivirali sono in fase di sperimentazione in pazienti con COVID-19 (ad es. Oseltamivir, lopinavir / ritonavir, ganciclovir, favipiravir, baloxavir marboxil, umifenovir, interferone alfa); tuttavia, non ci sono dati a supporto del loro utilizzo.[ref]

Remdesivir

Remdesivir, un farmaco antivirale sperimentale, è stato segnalato per avere attività in vitro contro SARS-CoV-2 [ref]
Remdesivir potrebbe essere un eccellente antivirale, basato su uno studio che coinvolge dati in vitro e su animali con MERS (ad esempio Sheahan 2020). [ref]
Remdesivir è utilizzato in una sperimentazione negli Stati Uniti. [ref]

Lopinavir / ritonavir

(Kaletra® also marketed as Aluvia; lopinavir/ritonavir)
[in alternativa a Remdesivir per i pz che non rientrano nei criteri per l'uso di Remdesivir]
Lopinavir ha mostrato attività antivirale in vitro contro la SARS alla concentrazione di 4 ug / ml. Tuttavia, quando combinato con ribavirina, il lopinavir appare notevolmente più efficace (con una concentrazione inibente di 1 ug / mL [ref]
le concentrazioni sieriche di picco e minimo di lopinavir sono 10 e 5,5 ug / ml [ref].
Lopinavir / ritonavir si è dimostrato efficace contro MERS-CoV in un modello animale di primati [ref].
Efficacy of Chloroquine and Lopinavir/ Ritonavir in mild/general novel coronavirus (CoVID-19) infections: a prospective, open-label, multicenter randomized controlled clinical study
Prova di qualità inferiore:

- Lopinavir / ritonavir è stato usato per trattare un paziente con COVID-19 [ref].
- Lopinavir / ritonavir è attualmente sotto inchiesta all'interno di più RCT in Cina (ma nessuno negli Stati Uniti) [ref]

In Chu et al. 2004, 41 pazienti con SARS hanno tollerato lopinavir / ritonavir abbastanza bene (un paziente ha dovuto interrompere a causa del raddoppio dei livelli di transaminasi). [ref]
Nel Chan 2003, 75 pazienti con SARS sono stati trattati con lopinavir / ritonavir senza segnalazioni di gravi effetti avversi. [ref]

Antimalarici

Chloroquine

(marketed by Bayer as Resochin®)
Le attività antivirali e antinfiammatorie della clorochina possono spiegare la sua potente efficacia nel trattamento di pazienti con polmonite COVID-19.[ref]
Numerosi studi clinici successivi sono stati rapidamente condotti in Cina per testare l'efficacia e la sicurezza della clorochina o dell'idrossiclorochina nel trattamento della polmonite associata a COVID-19 in più di 10 ospedali a Wuhan, Jingzhou, Guangzhou, Pechino, Shanghai, Chongqing e Ningbo. Alcuni di questi RTC hanno studiato anche clorochina fosfato rispetto a quelli precedentemente menzionati, nonché la terapia con clorochina per il trattamento di diverse patologie [Registro di prova clinica cinese: ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref, ref]. La clorochina è un farmaco economico e sicuro che viene utilizzato da oltre 70 anni [ref].
Bmj afferma che la clorochina mostri attività in vitro contro SARS-CoV-2 ed è probabile che venga aggiunta alla versione aggiornata delle linee guida cinesi sulla gestione.[ref]

Potenziali approcci contro COVID-19 ACE2-mediato

Spike protein-based vaccine.

Lo sviluppo di un vaccino a base di proteine contro la subunità spike1 può basarsi sul fatto che ACE2 è il recettore SARSCoV-2. Le linee cellulari che facilitano la replicazione virale in presenza di ACE2 possono essere più efficaci nella produzione di vaccini su larga scala. [ref]

Inhibition of transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) activity.

Hofman et al.[ref.] recentemente ha dimostrato che l'innesco iniziale di proteina spike da parte della proteasi transmembrana serina 2 (TMPRSS2) è essenziale per l'ingresso e la diffusione virale di SARS-CoV-2 attraverso l'interazione con il recettore ACE2. [ref, ref]
L'inibitore della serina proteasi camostat mesilato, approvato in Giappone per il trattamento di malattie non correlate, ha dimostrato di bloccare l'attività del TMPRSS2 [ref,ref] ed è quindi un candidato interessante.

Blocking ACE2 receptor.

I siti di interazione tra ACE2 e SARS-CoV sono stati identificati a livello atomico e dagli studi fino ad oggi dovrebbero valere anche per le interazioni tra ACE2 e SARS-CoV-2. Quindi, si potrebbe colpire questo sito di interazione con anticorpi o piccole molecole. [ref]
Angiotensin-II receptor antagonists come il losartan vengono studiati come potenziale trattamento perché si ritiene che il recettore dell'enzima-2 (ACE2) che converte l'angiotensina sia il principale sito di legame per il Coronavirus[ref, ref]

Delivering excessive soluble form of ACE2.

Kuba et al [ref] ha dimostrato nei topi che SARSCoV sottoregola la proteina ACE2 (ma non ACE) legando la sua proteina spike, contribuendo a gravi lesioni polmonari. Questo suggerisce che l'eccesso di ACE2 può legarsi in modo competitivo con SARS-CoV-2 non solo per neutralizzare il virus ma anche per salvare l'attività ACE2 cellulare che regola negativamente il sistema renina-angiotensina (RAS) per proteggere il polmone dalle lesioni.[ref,ref] In effetti, una maggiore attività dell'ACE e una minore disponibilità dell'ACE2 contribuiscono al danno polmonare durante il danno polmonare.[ref,ref, ref] Tuttavia, il trattamento con una forma solubile di ACE2 stesso può esercitare una duplice funzione: (1) lento ingresso virale nelle cellule e quindi diffusione virale [ref, ref] e (2) proteggono il polmone dalle lesioni [ref, ref, ref, ref]

Recombinant human ACE2

(rhACE2; APN01, GSK2586881) sembrano essere sicuri, senza effetti emodinamici negativi in volontari sani e una piccola coorte di pazienti con ARDS [ref, ref, ref] La somministrazione di APN01 ha rapidamente ridotto i livelli del suo peptide proteolitico angiotensina II, con una tendenza a ridurre le concentrazioni plasmatiche di IL-6. La disponibilità di ACE2 ricombinante è stata la spinta a riunire un team multinazionale di intensivisti, scienziati e biotecnologi per avviare rapidamente uno studio pilota su rhACE2 in pazienti con grave COVID-19. [ref, ref]

Immunoglobuline endovena

L'immunoglobulina endovenosa è in fase di sperimentazione in alcuni pazienti con COVID-19; tuttavia, non ci sono dati per supportare questo [ref,ref]
Un anticorpo neutralizzante mirato alla proteina S sulla superficie del 2019-nCoV è probabilmente la prima terapia contemplata dai ricercatori biomedici nel contesto accademico e industriale, fornendo immunità passiva alle malattie [ref, ref]
Sia il 2019-nCoV-HR2P che l'EK1, l'inibitore della fusione pan-CoV, hanno mostrato una potente attività inibitoria contro la fusione cellula-cellula mediata da S e l'infezione da pseudovirus 2019-nCoV, suggerendo un potenziale sviluppo del peptide 2019-nCoV-HR2P o EK1 nel naso formulazioni spray e per inalazione, rispettivamente, per prevenire e curare l'infezione 2019-nCoV. Utilizzando S-HR1 come bersaglio, hanno precedentemente progettato e sviluppato diversi potenti inibitori della fusione contro SARS-CoV (ad es. SARS-HR2P) [ref,] e sindrome respiratoria mediorientale (MERS) -CoV (ad es.

MERS-HR2P).[ref,ref] questa strategia potrebbe essere utilizzabile in poco tempo, ma non abbastanza per l'epidemia 2019-nCoV, che si sta già rapidamente moltiplicando.[ref]

Plasma del Convalescente

Il plasma di pazienti che si sono ripresi da infezioni virali è stato usato come trattamento nei precedenti focolai di virus tra cui SARS, influenza aviaria e infezione da virus Ebola. [ref] È iniziato in Cina uno studio clinico per determinare la sicurezza e l'efficacia del plasma in pazienti con COVID-19; tuttavia, non ci sono ancora dati sul suo utilizzo.[ref, ref]

Trattamento antibiotico Empirico

Tra i pazienti deceduti per COVID-19, una serie ha scoperto che l'11 / 68 (16%) aveva infezioni secondarie (ref) In caso di dubbi sulla possibilità di una polmonite batterica sovrapposta. Procedere con trattamento empirico e successivamente in base ai risultati di colture microbiologiche e procalcitonina. Gli antibiotici potrebbero essere sospesi entro <48 ore se non ci sono prove di un'infezione batterica (come nella gestione della polmonite influenzale). Le infezioni possono essere studiate e trattate in modo simile alle polmoniti associate al ventilatore o polmoniti nosocomiali.[ref]

Glucocorticoidi

desametasone 8 mg????

Metilprednisolone (In questo studio, i pazienti in condizioni critiche con 2019-nConV sono stati arruolati e randomizzati per ricevere cure standard o cure standard in combinazione con la terapia con metilprednisolone. L'outcome primario è la differenza del punteggio del danno polmonare di Murray nei due gruppi. [ref]
La terapia immunosoppressiva (ad esempio steroidi a basso dosaggio) potrebbe essere avviata al meglio durante lo stadio immunitario adattivo (con l'obiettivo di attenuare leggermente questa risposta immunopatologica nei pazienti più malati). Ma questo è puramente speculativo. [ref]
I corticosteroidi devono essere evitati a meno che non sia indicato per altri motivi (ad esempio esacerbazione di malattia polmonare ostruttiva cronica o shock settico per Surviving Sepsis guidelines), a causa del potenziale prolungamento della replicazione virale osservato nei pazienti con MERS-CoV.[ref,ref, ref, ref]

Acido Ascorbico

L'acido ascorbico sembra migliorare la mortalità nello studio multicentrico CITRIS-ALI. Tuttavia, l'interpretazione di questo studio rimane irrimediabilmente controversa a causa di problemi quasi irrisolvibili con bias riguardanti la sopravvivenza.(ref).
Prove estremamente limitate suggeriscono che l'acido ascorbico potrebbe essere utile nei modelli animali di coronavirus.[ref]
Si potrebbe prendere in considerazione la somministrazione di una dose moderata di vitamina C IV (ad es. 1,5 grammi di acido ascorbico IV q6 più 200 mg di tiamina IV q12). Questa dose sembra essere sicura. Tuttavia, non esistono prove di alta qualità a supporto dell'acido ascorbico nella polmonite virale.