

Gestione clinica dell'infezione respiratoria acuta grave nei casi di sospetta infezione da nuovo coronavirus (nCoV)

Guida provvisoria - 12 gennaio 2020

Organizzazione Mondiale della Sanità

[OMS/nCoV/Clinico/2020.1](#)

Introduzione

Il presente documento è la prima edizione relativa al nuovo coronavirus, ed è un adattamento della guida dell'OMS alla Gestione clinica dell'infezione respiratoria acuta nei casi di sospetta infezione da MERS-CoV, del 2019.

La presente guida è rivolta ai medici di pazienti adulti e pediatrici ricoverati con infezione respiratoria acuta grave (SARI) quando si sospetta un'infezione da nCoV. Essa non intende sostituire il giudizio clinico o la consultazione specialistica, ma piuttosto rafforzare la gestione clinica di questi pazienti e fornire una guida aggiornata. L'utilizzo delle migliori prassi per la SARI, tra cui le misure di prevenzione e controllo delle infezioni (IPC) e l'ottimizzazione delle cure di supporto per i pazienti gravemente malati, è essenziale.

La presente guida si compone delle seguenti sezioni:

1. Triage: identificare e separare i pazienti con SARI
2. Applicazione immediata di adeguate misure di prevenzione e controllo delle infezioni (IPC)
3. Terapia di supporto precoce e monitoraggio
4. Raccolta di campioni per la diagnosi di laboratorio
5. Gestione dell'insufficienza respiratoria ipossiémica e della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)
6. Gestione dello shock settico
7. Prevenzione delle complicanze
8. Trattamenti specifici anti-nCoV
9. Considerazioni speciali per le pazienti in gravidanza

I seguenti simboli sono utilizzati per segnalare gli interventi:

✔ Da fare: l'intervento è vantaggioso (raccomandazione forte) **OPPURE** l'intervento è considerato di buona prassi

✘ Da evitare: l'intervento è noto per essere dannoso.

⚠ Da valutare: l'intervento può essere utile in pazienti selezionati (raccomandazione condizionata) **OPPURE** valutare con attenzione l'opportunità di questo intervento.

Il presente documento intende fornire ai medici una guida provvisoria aggiornata sulla gestione tempestiva, efficace e sicura di supporto ai pazienti affetti da nCoV e SARI, in particolare a quelli in condizioni critiche.

Le raccomandazioni contenute nel presente documento derivano da pubblicazioni dell'OMS.¹⁻⁴ Per quegli aspetti non coperti dagli orientamenti dell'OMS, si fa riferimento alle linee guida basate sull'evidenza scientifica. Le raccomandazioni fornite in questa guida sono state revisionate dai membri di una rete globale di medici dell'OMS e da medici che hanno trattato pazienti affetti da SARS, MERS o influenza grave (cfr. i Ringraziamenti). Per ulteriori chiarimenti, contattateci all'indirizzo outbreak@who.int, indicando nell'oggetto 'nCoV clinical question' (quesito clinico in merito al nCoV).

Triage: riconoscimento precoce dei pazienti affetti da SARI associata all'infezione da nCoV

Triage: identificare e separare tutti i pazienti affetti da SARI al primo punto di contatto con il sistema sanitario (come il pronto soccorso). Considerare l'nCOV come una possibile eziologia della SARI a determinate condizioni (vedi tabella 1). Triage dei pazienti e avvio delle cure di emergenza in base alla gravità dell'infezione.

Osservazioni: l'infezione da nCoV può presentarsi sotto forma lieve, moderata o grave; quest'ultima include polmonite grave, ARDS, sepsi e shock settico. Il riconoscimento precoce dei pazienti sospetti consente l'avvio tempestivo del piano di prevenzione e controllo (IPC) (vedi tabella 2). L'identificazione precoce di coloro che presentano manifestazioni gravi (vedi tabella 2) consente di ottimizzare immediatamente i trattamenti di sostegno e di garantire un ricovero sicuro e rapido (o il trasferimento) in terapia intensiva secondo i protocolli della struttura o nazionali. Per le persone con sintomi lievi, il ricovero ospedaliero può non essere necessario, a meno che non si tema un rapido deterioramento. A tutti i pazienti rimandati a casa va raccomandato di tornare in ospedale in caso di peggioramento delle loro condizioni.

Tabella 1. Definizioni dei pazienti affetti da SARI, con sospetta infezione da nCoV*

SARI	infezione respiratoria acuta (ARI) preceduta da febbre o temperatura misurata ≥ 38 C° e tosse; insorgenza negli ultimi ~10 giorni; e necessità di ricovero ospedaliero. ⁵ Tuttavia, l'assenza di febbre NON esclude l'infezione virale. ⁶
-------------	--

Definizione dei casi di sorveglianza per nCoV*

1. Infezione respiratoria acuta grave (SARI) preceduta da febbre e tosse, che richiede il ricovero in ospedale, senza altra eziologia che spieghi pienamente il quadro clinico (i medici dovrebbero anche essere attenti alla possibilità di presentazioni atipiche in pazienti immunocompromessi);

INSIEME A una qualsiasi delle seguenti circostanze:

- a) Recente soggiorno a Wuhan, provincia di Hubei, Cina, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi; oppure
 - b) la malattia è insorta in un operatore sanitario che ha lavorato in un ambiente in cui vengono curati pazienti con gravi infezioni respiratorie acute, a prescindere dal luogo di residenza o da eventuali viaggi; oppure
 - c) la persona manifesta un decorso clinico insolito o inaspettato, soprattutto un deterioramento improvviso nonostante un trattamento appropriato, a prescindere dal luogo di residenza o da eventuali viaggi, anche se è stata identificata un'altra eziologia che spiega pienamente il quadro clinico.
2. Una persona con una malattia respiratoria acuta di qualsiasi livello di gravità che, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della malattia, abbia avuto una delle seguenti esposizioni:
 - a) stretto contatto fisico con un caso confermato di infezione da nCoV, mentre tale paziente era sintomatico; oppure
 - b) abbia visitato una struttura sanitaria in un paese in cui sono state segnalate infezioni da nCoV in ambito nosocomiale;

*vedi <https://www.who.int/health-topics/coronavirus> per le ultime definizioni dei casi

¹ Le analisi dovrebbero essere effettuate secondo le linee guida locali per la gestione della polmonite acquisita in comunità. Esempi di altre eziologie includono *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Legionella pneumophila*, altre polmoniti batteriche primarie riconosciute, virus influenzali e virus respiratori sinciziali.

² Per "contatto ravvicinato" si intende:

- esposizione associata all'assistenza sanitaria, compresa la fornitura di cure dirette ai pazienti nCoV, la collaborazione con operatori sanitari infettati da nCoV, la visita ai pazienti o la permanenza nello stesso ambiente prossimo a un paziente nCoV;
- studiare a stretto contatto o stare nella stessa aula scolastica di un paziente affetto da nCoV
- viaggiare insieme ad un paziente affetto da nCoV in qualsiasi mezzo di trasporto
- vivere nella stessa abitazione di un paziente nCoV

Il legame epidemiologico può essere avvenuto entro un periodo di 14 giorni prima o dopo l'insorgenza della malattia nel caso in esame.

Tabella 2. Sindromi cliniche associate all'infezione da nCoV

Malattia senza complicanze	I pazienti con infezione virale delle vie respiratorie superiori senza complicazioni possono manifestare sintomi aspecifici quali febbre, tosse, mal di gola, congestione nasale, malessere, mal di testa o dolori muscolari. Gli anziani e i soggetti immunodepressi possono presentare sintomi atipici. Questi pazienti non hanno segni di disidratazione, sepsi o fiato corto.
Polmonite lieve	Paziente con polmonite e nessun segno di polmonite grave. Il bambino con polmonite non grave ha tosse o difficoltà respiratorie + tachipnea, che viene definita, tachipnea (in atti respiratori/min) come segue: <2 mesi, ≥60; 2-11 mesi, ≥50; 1-5 anni, ≥40 e nessun segno di polmonite grave.
Polmonite grave	Adolescente o adulto: febbre o sospetta infezione respiratoria, più frequenza respiratoria >30 atti respiratori/min, difficoltà respiratorie gravi, o SpO ₂ <90% sull'aria interna (adattato da f ¹). Bambino con tosse o difficoltà respiratoria, più almeno uno dei seguenti sintomi: cianosi centrale o SpO ₂ <90%; grave distress respiratorio (es. gemito espiratorio (grunting), grave rientramento toracico (indrawing) della parete toracica); sintomi della polmonite con un segnale di pericolo generale: incapacità di poppare al seno o di bere, letargia o incoscienza, o convulsioni. Altri sintomi di polmonite possono essere presenti, quali: rientramento toracico, tachipnea (in atti respiratori/min): <2 mesi, ≥60; 2-11 mesi, ≥50; 1-5 anni, ≥40. ² La diagnosi è clinica; si può effettuare l'imaging del torace per escludere complicanze.
Sindrome da Distress Respiratorio Acuto^{7,9}	Insorgenza: sintomi respiratori nuovi o peggioramento di sintomi esistenti entro una settimana dall'insulto clinico noto. Imaging del torace (radiografia, TAC o ecografia polmonare): opacità bilaterali, non pienamente interpretabili come conseguenza di versamenti, atelettasia lobare o polmonare, o noduli. Origine dell'edema: insufficienza respiratoria non pienamente attribuibile a insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. Necessità di una valutazione obiettiva (ad es. ecocardiografia) per escludere una causa idrostatica dell'edema se non è presente alcun fattore di rischio. Ossigenazione (adulti): <ul style="list-style-type: none"> • ARDS lieve: 200 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O,⁷ o senza ventilazione⁸) • ARDS moderato: 100 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg con PEEP ≥ 5 cmH₂O,⁷ o senza ventilazione⁸) • ARDS grave: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg con PEEP ≥ 5 cmH₂O,⁷ o senza ventilazione⁸) • Quando PaO₂ non è disponibile, SpO₂/FiO₂ ≤ 315 sono indicativi di ARDS (anche in pazienti non ventilati) Ossigenazione (bambini; nota OI = Indice di ossigenazione e OSI = Indice di ossigenazione con SpO₂): <ul style="list-style-type: none"> • NIV a due livelli o CPAP ≥ 5 cmH₂O tramite maschera respiratoria completa: PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg o SpO₂/FiO₂ ≤ 264 • ARDS lieve (ventilazione invasiva): 4 ≤ OI < 8 o 5 ≤ OSI < 7.5 • ARDS moderato (ventilazione invasiva): 8 ≤ OI < 16 o 7,5 ≤ OSI < 12.3 • ARDS grave (ventilazione invasiva): OI ≥ 16 o OSI ≥ 12.3
Sepsi¹⁰¹¹	Adulti: disfunzione d'organo potenzialmente letale, causata da una risposta disregolata del paziente a un'infezione sospetta o confermata. Segni di disfunzione d'organo includono: stato confusionale, dispnea o tachipnea, bassa saturazione di ossigeno, ridotta produzione di urina, frequenza cardiaca accelerata, polso debole, estremità fredde o bassa pressione sanguigna, pelle a chiazze, o risultati di laboratorio che indicano coagulopatia, trombocitopenia, acidosi, alto acido lattico o iperbilirubinemia. Bambini: infezione sospetta o provata e ≥2 criteri SIRS, di cui uno deve essere la temperatura anomala o la conta leucocitaria.
Shock settico¹⁰¹²	Adulti: ipotensione persistente nonostante la somministrazione di liquidi, che richiede vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media (MAP) >65 mmHg e un livello di lattato deidrogenasi >2 mmol/L. Bambini (in base a [12]): qualsiasi ipotensione (pressione sistolica SBP <5° centile o >2 deviazioni standard - SD al di sotto della norma per l'età) o 2-3 dei seguenti: stato confusionale; tachicardia o bradicardia (frequenza cardiaca <90 bpm o >160 bpm nei neonati e frequenza cardiaca <70 bpm o >150 bpm nei bambini); tempo di riempimento capillare prolungato (>2 sec) o vasodilatazione con elevata gittata cardiaca; tachipnea; pelle chiazzata, con petecchie o arrossamento; aumento del lattato; oliguria; ipertermia o ipotermia.

Abbreviazioni: ARI, infezione respiratoria acuta; BP, pressione arteriosa; bpm, battiti/minuto; CPAP, pressione positiva continua delle vie aeree; FiO₂, frazione di ossigeno inspirato; MAP, pressione arteriosa media; NIV, ventilazione non invasiva; OI, indice di ossigenazione; OSI, indice di ossigenazione con SpO₂; PaO₂, pressione parziale di ossigeno; PEEP, pressione positiva di fine espirazione; SBP, pressione sistolica; SD, deviazione standard; SIRS, sindrome da risposta infiammatoria sistemica; SpO₂, saturazione di ossigeno. *Se l'altitudine è superiore a 1000 m, il fattore di correzione deve essere calcolato come segue: PaO₂/FiO₂ x Pressione barometrica/760.

• Il punteggio SOFA va da 0 a 24 punti e comprende la valutazione di 6 sistemi d'organo: respiratorio (ipossiemia definita da bassa PaO₂/FiO₂), coagulazione (piastrine basse), fegato (bilirubina alta), cardiovascolare (ipotensione), sistema nervoso centrale (basso livello di coscienza definito dalla Glasgow Coma Scale), e renale (bassa produzione di urina o creatinina alta). La sepsi è definita da un aumento del punteggio SOFA (Punteggio sequenziale di valutazione dell'insufficienza d'organo conseguente a sepsi)¹³ di ≥2 punti. Il punteggio di base va fissato a zero se non ci sono dati disponibili

2. Attuazione immediata di misure IPC adeguate

L'IPC è una parte critica e integrante della gestione clinica dei pazienti e dovrebbe essere avviata al punto di ingresso del paziente in ospedale (tipicamente nel Pronto soccorso). Le precauzioni standard dovrebbero essere sempre applicate di routine in tutte le aree delle strutture sanitarie. Le precauzioni standard includono l'igiene delle mani; l'uso di DPI per evitare il contatto diretto con il

sangue, i fluidi corporei e le secrezioni dei pazienti (comprese le secrezioni respiratorie)

Tabella 2. Come attuare misure di prevenzione e controllo delle infezioni per i pazienti con infezione nCoV sospetta o confermata
14, 15

Durante il triage	Consegnare al paziente in cui si sospetta l'infezione una mascherina medica e farlo sostare in un'area separata, possibilmente una stanza di isolamento. Mantenere almeno 1 metro di distanza tra i pazienti sospetti e gli altri pazienti. Raccomandare a tutti i pazienti di coprire il naso e la bocca durante la tosse o gli starnuti con fazzoletti o con l'incavo del gomito per proteggere le altre persone. Eseguire l'igiene delle mani dopo il contatto con secrezioni respiratorie.
Applicare le precauzioni contro le goccioline (droplet)	Le precauzioni relative alle goccioline servono a prevenire la trasmissione di grandi quantità di virus respiratori. Utilizzare una mascherina medica se si lavora entro 1-2 metri dal paziente. Assegnare ai pazienti camere singole o raggruppare pazienti con la stessa diagnosi eziologica. Se una diagnosi eziologica non è possibile, raggruppare pazienti con diagnosi cliniche simili e basate su fattori di rischio epidemiologici, con una separazione spaziale. Quando si presta assistenza a stretto contatto con un paziente con sintomi respiratori (ad es. tosse o starnuti), utilizzare una protezione per gli occhi (maschera facciale o occhiali), per proteggersi da possibili spruzzi di secrezioni. Limitare i movimenti dei pazienti all'interno dell'istituto e garantire che i pazienti indossino mascherine mediche quando sono fuori dalle loro stanze.
Applicare le precauzioni di contatto	Le precauzioni contro le goccioline e il contatto prevengono la trasmissione diretta o indiretta da contatto con superfici o apparecchiature contaminate (ad es. contatto con tubi/raccordi dell'ossigeno contaminati). Utilizzare i DPI (mascherina medica, protezione per gli occhi, guanti e camice) quando si entra nella stanza e rimuoverli quando si esce. Se possibile, utilizzare apparecchiature monouso o dedicate (ad esempio stetoscopi, sfigmomanometri e termometri). Se le apparecchiature devono essere utilizzate con diversi pazienti, pulirle e disinfettarle tra un utilizzo e l'altro. Assicurarsi che gli operatori sanitari si astengano dal toccare occhi, naso e bocca con mani guantate o nude potenzialmente contaminate. Evitare di contaminare le superfici ambientali che non sono direttamente legate alla cura del paziente (ad es. maniglie delle porte e interruttori della luce). Garantire un'adeguata ventilazione della stanza. Evitare il movimento o trasporto dei pazienti. Eseguire le prassi di igiene delle mani.
Applicare le precauzioni contro l'aero-dispersione quando si esegue una procedura che genera aerosol	Assicurarsi che gli operatori sanitari che eseguono procedure che generano aerosol (ad es. aspirazione a cielo aperto delle vie respiratorie, intubazione, broncoscopia, rianimazione cardiopolmonare) utilizzino DPI, compresi guanti, camici a maniche lunghe, protezione per gli occhi e respiratori dotati di filtro particolato a tenuta verificata (N95 o equivalente, o livello di protezione superiore). (Il test di tenuta programmato non deve essere confuso con il controllo della tenuta da parte dell'utente prima di ogni utilizzo). Quando possibile, utilizzare stanze singole adeguatamente ventilate quando si eseguono procedure di generazione di aerosol, vale a dire ambienti a pressione negativa con almeno 12 ricambi d'aria all'ora o almeno 160 litri/secondo/paziente in strutture con ventilazione naturale. Evitare la presenza di persone non necessarie nella stanza. Fornire le cure al paziente nello stesso tipo di stanza dopo l'inizio della ventilazione meccanica.

Abbreviazioni: ARI, infezione respiratoria acuta; DPI, dispositivi di protezione individuale

3. Terapia di supporto precoce e monitoraggio

✔ Somministrare immediatamente una ossigenoterapia supplementare ai pazienti con SARI e difficoltà respiratorie, ipossiemia o shock.

Osservazioni: Iniziare l'ossigenoterapia a 5 L/min e dosare il flusso per raggiungere il target di saturazione periferica di ossigeno (SpO₂) di ≥90% negli adulti e SpO₂: ≥92-95% nelle pazienti in gravidanza.^{1,2} I bambini con sintomi di emergenza (respirazione ostruita o assente, difficoltà respiratorie gravi, cianosi centrale, shock, coma o convulsioni) dovrebbero ricevere una terapia con ossigeno durante la rianimazione per raggiungere un livello target di SpO₂ di ≥94%; negli altri casi, il target di SpO₂ è ≥90%.⁴ Tutte le aree in cui vengono curati i pazienti affetti da SARI devono essere dotate di pulsossimetri, sistemi di ossigeno funzionanti e interfacce monouso per la somministrazione di ossigeno (cannula nasale, maschera facciale semplice e maschera con sacca di riserva). Usare precauzioni di contatto quando si maneggiano le interfacce di ossigeno contaminate da pazienti con infezione da nCoV.

✔ Utilizzare la gestione conservativa dei fluidi nei pazienti affetti da SARI quando non vi sono segni di shock.

Osservazioni: I pazienti affetti da SARI devono essere trattati con cautela con fluidi endovenosi,

perché una somministrazione aggressiva di fluidi può peggiorare l'ossigenazione, soprattutto in ambienti dove la disponibilità di ventilazione meccanica è limitata.¹⁶

✔ Somministrare antimicrobici empirici per trattare tutti i probabili agenti patogeni che causano la SARI. Somministrare gli antimicrobici entro un'ora dalla valutazione iniziale del paziente nei pazienti affetti da sepsi.

Osservazioni: Anche se si sospetta che il paziente abbia il nCoV, somministrare gli antimicrobici empirici appropriati entro **UN'ora** dall'identificazione della sepsi.¹⁷ Il trattamento antibiotico empirico dovrebbe basarsi sulla diagnosi clinica (polmonite contratta in comunità, polmonite associata all'assistenza sanitaria [se l'infezione è stata contratta in ambito sanitario], o sepsi), sui dati epidemiologici e di suscettibilità locali e sulle linee guida terapeutiche. La terapia empirica comprende un inibitore della neuraminidasi per il trattamento dell'influenza in presenza di circolazione locale o di altri fattori di rischio, tra cui recenti viaggi o esposizione a virus influenzali animali.¹⁸ La terapia empirica dovrebbe essere successivamente gradualmente ridotta sulla base dei risultati microbiologici e del giudizio clinico.

Non somministrare di routine corticosteroidi sistemici per il trattamento della polmonite virale o dell'ARDS al di fuori degli studi clinici, a meno che siano indicati per un altro motivo.

Osservazioni: Una revisione sistematica degli studi osservazionali sui corticosteroidi somministrati ai pazienti affetti da SARS non ha riscontrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza e, di converso, ha evidenziato possibili effetti collaterali (osteonecrosi, psicosi, diabete e clearance virale ritardata).¹⁹ Una revisione sistematica degli studi osservazionali sull'influenza ha rilevato un rischio più elevato di mortalità e di infezioni secondarie da corticosteroidi; tuttavia le evidenze sono state giudicate di qualità da molto bassa a bassa a causa di elementi di confondimento nelle indicazioni.²⁰ Uno studio successivo, che ha affrontato questo limite tenendo conto dei fattori di confondimento variabili nel tempo non ha riscontrato alcun effetto sulla mortalità.¹ Infine, un recente studio su pazienti trattati con corticosteroidi per il MERS ha utilizzato un approccio statistico simile senza riscontrare alcun effetto dei corticosteroidi sulla mortalità, ma riscontrando un ritardo della clearance del MERS-CoV dalle basse vie respiratorie.²² In considerazione dell'assenza di efficacia e dei possibili effetti collaterali, si dovrebbe evitare la somministrazione di routine di corticosteroidi, a meno che non siano indicati per altri motivi. Si veda la sezione 6 in merito all'uso di corticosteroidi nella sepsi.

Monitorare attentamente i pazienti affetti da SARI per individuare segnali di deterioramento clinico, come una rapida progressione di insufficienza respiratoria e sepsi, e applicare immediatamente interventi di supporto.

Osservazioni: L'applicazione di terapie di supporto tempestive, efficaci e sicure è la pietra angolare della terapia per i pazienti che sviluppano gravi manifestazioni del nCoV.

✔ Comprendere le eventuali patologie concomitanti del paziente per adattare la gestione della malattia grave e valutarne la prognosi. Comunicare tempestivamente con il paziente e la famiglia.

Osservazioni: Durante la gestione della SARI in terapia intensiva, determinare quali terapie croniche devono essere continuate e quali devono essere temporaneamente interrotte. Comunicare in modo proattivo con i pazienti e le famiglie, fornendo loro supporto e informazioni prognostiche. Comprendere i valori e le preferenze del paziente relativamente agli interventi salvavita.

4. Raccolta di campioni per la diagnosi di laboratorio

È disponibile una guida dell'OMS sulla raccolta e il trattamento dei campioni e l'effettuazione delle analisi di laboratorio, comprese le relative procedure di biosicurezza.²³

✔ **Raccogliere emocolture per l'individuazione di batteri che causano polmonite e sepsi, idealmente prima della terapia antimicrobica. NON ritardare la terapia antimicrobica per raccogliere emocolture.**

✔ **Raccogliere campioni SIA dalle vie respiratorie superiori (rinofaringeo e orofaringeo) SIA da quelle inferiori (sputo espettorato, aspirato endotracheale o lavaggio bronchiolo-alveolare) per l'identificazione di nCoV mediante RT-PCR. I medici possono scegliere di raccogliere solo campioni delle vie aeree inferiori ove siano prontamente disponibili (ad esempio, in pazienti con ventilazione meccanica).**

✔ **L'effettuazione di esami sierologici a scopo diagnostico è raccomandata solo quando la RT-PCR non è disponibile.²³**

Osservazioni: Utilizzare DPI appropriati per la raccolta dei campioni (precauzioni anti-goccioline e anti contatto per i campioni delle vie respiratorie superiori; precauzioni contro l'aero-dispersione per i campioni delle vie respiratorie inferiori). Quando si raccolgono campioni dalle vie respiratorie superiori, utilizzare tamponi (Dacron o rayon sterili, non cotone) e terreni per il trasporto di virus. Non prelevare campioni dalle narici o dalle tonsille. In pazienti con sospetto nuovo coronavirus, specialmente in caso di polmonite o malattia grave, un singolo campione dalle vie aeree inferiori non esclude la diagnosi, e si raccomanda il prelievo di ulteriori campioni dalle vie aeree superiori e inferiori.²³ I campioni delle vie aeree inferiori hanno maggiori probabilità di essere positivi rispetto a quelli delle vie aeree inferiori, e per un periodo più lungo.²³ I medici possono scegliere di raccogliere solo campioni delle vie aeree inferiori quando sono prontamente disponibili (ad esempio, in pazienti con ventilazione meccanica). Si dovrebbe evitare di indurre la produzione di espettorato in quanto ciò comporta un rischio aumentato di trasmissione via aerosol.

Osservazioni: In alcuni casi di SARS e MERS sono state riscontrate infezioni doppie, a causa della concomitante presenza di altre infezioni respiratorie virali. In questa fase sono necessari studi microbiologici dettagliati in tutti i casi sospetti. Sia i campioni delle alte vie respiratorie che quelli delle basse vie respiratorie possono essere analizzati per altri virus respiratori, come l'influenza A e B (compresa l'influenza zoonotica A), il virus sinciziale respiratorio, i virus parainfluenzali, i rinovirus, gli adenovirus, gli enterovirus (ad es. EVD68), i metapneumovirus umani e i coronavirus umani endemici (ad es. HKU1, OC43, NL63 e 229E). I campioni delle basse vie respiratorie possono inoltre essere analizzati anche per la ricerca di agenti patogeni batterici, inclusa la *Legionella pneumophila*.

Nei pazienti ospedalizzati con infezione da nCoV confermata, devono essere raccolti campioni successivi dalle alte e basse vie respiratorie per dimostrare l'eliminazione del virus. La frequenza di raccolta dei campioni dipenderà dalle circostanze locali, ma dovrebbe essere di almeno ogni 2-4 giorni fino a quando si ottengano due risultati negativi consecutivi (sia nei campioni delle alte vie respiratorie che in quelli delle basse vie respiratorie, ove si raccolgano entrambi) in un paziente clinicamente guarito, prelevati a distanza di almeno 24 ore l'uno dall'altro. Se la pratica locale di controllo delle infezioni richiede due risultati negativi prima della rimozione delle precauzioni contro le goccioline, i campioni possono essere raccolti con frequenza quotidiana.

5. Gestione dell'insufficienza respiratoria ipossiémica e dell'ARDS

✔ **Riconoscere l'insufficienza respiratoria ipossiémica grave quando un paziente con difficoltà respiratoria non risponde alla ossigenoterapia standard.**

Osservazioni: I pazienti possono continuare a manifestare dispnea o ipossiémia anche quando l'ossigeno viene erogato attraverso una mascherina facciale con sacca di riserva (velocità del flusso 10-15 L/min, che è tipicamente il flusso minimo richiesto per mantenere il gonfiaggio della sacca; FiO₂ 0,60-0,95). L'insufficienza respiratoria ipossiémica nell'ARDS è comunemente causata da un mismatch o uno shunt intrapolmonare di ventilazione e perfusione e di solito richiede ventilazione meccanica.

⚠ **L'ossigenoterapia ad alto flusso con cannule nasali (HFNO) o la ventilazione non invasiva (NIV) devono essere utilizzate solo in pazienti selezionati con insufficienza respiratoria ipossiémica. Il rischio di fallimento della terapia è elevato nei pazienti con MERS trattati con**

NIV, e i pazienti trattati con HFNO o NIV devono essere attentamente monitorati per segni di deterioramento clinico.

Osservazione 1: I sistemi HFNO possono erogare 60 L/min di flusso di gas e FiO₂ fino a 1,0; i circuiti pediatrici in genere gestiscono solo fino a 15 L/min, e molti bambini avranno bisogno di un circuito da adulto per erogare un flusso adeguato. Rispetto all'ossigenoterapia standard, l'HFNO riduce la necessità di intubazione.²⁴ I pazienti con ipercapnia (esacerbazione della malattia polmonare ostruttiva, edema polmonare cardiogeno), instabilità emodinamica, insufficienza multiorgano, o stato confusionale non dovrebbero in genere ricevere HFNO, anche se gli ultimi dati suggeriscono che l'HFNO possa essere sicuro in pazienti con ipercapnia lieve-moderata che non peggiorano.²⁵ I pazienti che ricevono l'HFNO devono essere monitorati costantemente e seguiti da personale esperto in grado di effettuare l'intubazione endotracheale nel caso in cui le condizioni del paziente peggiorino gravemente o non migliorino dopo un breve periodo di prova (circa 1 ora). Non esistono linee guida basate sull'evidenza sull'HFNO e i dati sulla sua applicazione ai pazienti MERS sono limitati.²⁶

Osservazione 2: Le linee guida NIV non forniscono alcuna raccomandazione sull'uso in caso di insufficienza respiratoria ipossiémica (ad eccezione dell'edema polmonare cardiogeno e dell'insufficienza respiratoria post-operatoria) o di malattia virale pandemica (con riferimento agli studi sulla SARS e sull'influenza pandemica).²⁷ I rischi includono il ritardo di intubazione, grandi volumi correnti (tidal volume) e danni da pressione transpolmonare. I dati limitati indicano un alto tasso di insuccesso quando i pazienti MERS sono sottoposti a NIV.²⁸ I pazienti che ricevono NIV in via sperimentale devono essere monitorati costantemente e assistiti da personale esperto in grado di effettuare un'intubazione endotracheale nel caso in cui il paziente peggiori gravemente o non migliori dopo un breve periodo di prova (circa 1 ora). I pazienti con instabilità emodinamica, insufficienza multiorgano o confusione mentale non dovrebbero ricevere la NIV.

Osservazione 3: Pubblicazioni recenti indicano che i più recenti sistemi HFNO e NIV con un buon adattamento dell'interfaccia non creano una dispersione diffusa dell'aria espirata e quindi comportano un rischio limitato di trasmissione per via aerea.²⁹⁻³¹

✔ L'intubazione endotracheale deve essere eseguita da un operatore esperto e qualificato, con l'ausilio di precauzioni contro l'aero-dispersione.

Osservazioni: I pazienti affetti da ARDS, soprattutto i bambini piccoli, gli individui obesi e le donne in gravidanza, possono desaturarsi rapidamente durante l'intubazione. Pre-ossigenare con 100% FiO₂ per 5 minuti, tramite una maschera facciale con sacca di riserva, maschera con sacchetto e valvola, HFNO o NIV. L'intubazione in sequenza rapida è appropriata se la valutazione delle vie aeree non identifica fattori che possono rendere difficoltosa l'intubazione.³²

Le raccomandazioni che seguono in questa sezione riguardano i pazienti ARDS con ventilazione meccanica.^{11,33} Esse riguardano gli adulti; sono disponibili anche raccomandazioni di tipo 'consensus-based' per i bambini.³⁴

✔ Praticare la ventilazione meccanica utilizzando bassi volumi correnti (4-8 ml/kg di peso corporeo stimato, PBW) e pressioni inspiratorie inferiori (pressione di plateau <30 cmh₂O).

Osservazioni: Questa è una forte raccomandazione tratta da una guida clinica per i pazienti con ARDS³³, suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria indotta da sepsi che non soddisfano i criteri ARDS.¹¹ Il volume corrente iniziale è di 6 ml/kg PBW; è ammesso un volume corrente fino a 8 ml/kg PBW se si verificano effetti collaterali indesiderati (ad es. dissincronia, pH <7,15).

L'ipercapnia è consentita se raggiunge l'obiettivo di pH 7,30-7,45. Sono disponibili protocolli di ventilazione.³⁵ L'uso della sedazione profonda può essere necessario per controllare il drive respiratorio e raggiungere i target di volume corrente. Anche se una 'driving pressure' elevata (pressione di plateau-PEEP) può essere un predittore più affidabile dell'aumento della mortalità nell'ARDS rispetto all'alto volume corrente o alla pressione di plateau,³⁶ mancano studi randomizzati controllati (RCT) sulle strategie di ventilazione che si incentrano sulla driving pressure.

Nei pazienti con ARDS grave, si raccomanda la ventilazione in posizione prona per >12 ore al giorno.

Osservazioni: L'applicazione della ventilazione in posizione prona è fortemente raccomandata per pazienti adulti e pediatrici con ARDS³³ grave, ma richiede sufficienti risorse umane e competenze per essere eseguita in sicurezza.^{37,38}

✔ Utilizzare una strategia conservativa di gestione dei fluidi per i pazienti affetti da ARDS senza ipoperfusione tissutale.

Osservazioni: Questa è una raccomandazione forte delle linee guida;¹⁷ l'effetto principale è quello di abbreviare la durata della ventilazione. Si veda il riferimento [39] per i dettagli di un protocollo campione.

⚠ Nei pazienti con ARDS moderata o grave, si suggerisce una PEEP più alta invece di una PEEP più bassa.

Osservazioni: La titolazione della PEEP richiede la considerazione dei benefici (riduzione dell'atelettrauma e miglioramento del reclutamento alveolare) rispetto ai rischi (sovradistensione a fine inspirazione che può causare lesioni polmonari e una maggiore resistenza vascolare polmonare). Sono disponibili tabelle di riferimento per la titolazione della PEEP in base alla FiO₂ necessaria per mantenere la saturazione target SpO₂.³⁵ Un intervento correlato di manovre di reclutamento (RM) viene effettuato sotto forma di periodi episodici di alta pressione positiva continua delle vie aeree [30-40 cm H₂O], incrementi progressivi incrementali della PEEP con driving pressure costante o elevata; le considerazioni sul rapporto rischi/benefici sono simili. Sia la PEEP elevata sia le manovre di reclutamento sono raccomandate, a determinate condizioni, in una linea guida per la prassi clinica.³³ Per la PEEP, la guida considerava una meta-analisi dei dati dei singoli pazienti⁴⁰ di 3 studi controllati randomizzati (RCT). Tuttavia, un successivo RCT sulla PEEP elevata e manovre di reclutamento protratte ad alta pressione ha rivelato danni, suggerendo che il protocollo utilizzato nello studio andrebbe evitato.⁴¹ Si suggerisce di monitorare i pazienti per identificare coloro che rispondono all'applicazione iniziale della PEEP elevata o a un diverso protocollo di manovre di reclutamento, e di interrompere questi interventi nei pazienti che non rispondono a tali procedure.⁴²

Nei pazienti con ARDS moderato-grave (PaO₂/FiO₂<150), il blocco neuromuscolare tramite infusione continua non deve essere usato di routine.

Osservazioni: Uno studio ha trovato che questa strategia ha migliorato la sopravvivenza in pazienti con ARDS grave (PaO₂/FiO₂ <150) senza causare una debolezza significativa,⁴³ ma i risultati di un recente studio più ampio hanno dimostrato che l'uso del blocco neuromuscolare associato con PEEP elevata non migliorava la sopravvivenza rispetto alla sedazione leggera senza blocco neuromuscolare⁴⁴. Il blocco neuromuscolare continuo può ancora essere considerato nei pazienti con ARDS in determinate situazioni: asincronia da ventilatore nonostante la sedazione, tale da impedire una limitazione affidabile del volume corrente; o ipossiemia refrattaria o ipercapnia.

⚠ In strutture attrezzate per il supporto vitale extracorporeo (ECLS), prendere in considerazione l'applicazione di questa tecnica in pazienti con ipossiemia refrattaria nonostante la ventilazione protettiva.

Osservazioni: Una linea guida recente non ha formulato alcuna raccomandazione sull'utilizzo dell'ECLS nei pazienti affetti da ARDS.³³ Successivamente, uno studio controllato randomizzato sull'ECLS nei pazienti con ARDS è stato interrotto precocemente e non ha trovato alcuna differenza statisticamente significativa nell'esito primario della mortalità a 60 giorni tra ECLS e gestione medica standard (inclusi posizionamento prono e blocco neuromuscolare).⁴⁵ Tuttavia, l'ECLS era associato ad un rischio ridotto del risultato composito di mortalità e di crossover a ECLS,⁴⁵ e un'analisi bayesiana *post hoc* di questo studio ha dimostrato che l'ECLS ha un'alta probabilità di riduzione della mortalità con riferimento a una serie di ipotesi precedenti.⁴⁶ In uno studio di coorte su pazienti con infezione da MERS-CoV, l'ECLS è stato associato a una riduzione della mortalità rispetto al trattamento convenzionale.⁴⁷ L'ECLS dovrebbe essere offerto solo in

centri specializzati con un volume di casi sufficiente per mantenere un livello di competenza adeguato e che possano applicare le misure IPC richieste per i pazienti nCoV.⁴⁸

✘ **Evitare di scollegare il paziente dal ventilatore, in quanto ciò comporta perdita di PEEP e atelettasia. Utilizzare cateteri in linea per l'aspirazione delle vie aeree e clampare il tubo endotracheale quando è necessario disconnetterlo (ad esempio, per il trasferimento a un ventilatore da trasporto).**

6. Gestione dello shock settico

✔ **Riconoscere lo shock settico negli adulti quando l'infezione è sospetta o confermata, NONCHÉ quando sono necessari vasopressori per mantenere la pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg NONCHÉ quando la lattato deidrogenasi è ≥ 2 mmOL/L, in assenza di ipovolemia.**

Riconoscere lo shock settico nei bambini con qualsiasi ipotensione (pressione sistolica [SBP] $< 5^{\circ}$ centile o > 2 deviazioni standard al di sotto della norma per l'età) o 2-3 dei seguenti sintomi: stato confusionale; tachicardia o bradicardia (frequenza cardiaca < 90 bpm o > 160 bpm nei neonati e frequenza cardiaca < 70 bpm o > 150 bpm nei bambini); tempo di riempimento capillare prolungato (> 2 sec) o vasodilatazione con elevata gittata cardiaca; tachipnea; pelle chiazzata, con petecchie o arrossamento; aumento del lattato; oliguria; ipertermia o ipotermia.

Osservazioni: In assenza di una misurazione della lattato dei drogenasi, utilizzare la pressione arteriosa media (MAP) e i segni clinici di perfusione per definire lo shock. La terapia standard comprende il riconoscimento precoce e i seguenti trattamenti entro 1 ora dal riconoscimento: terapia antimicrobica e somministrazione di fluidi e vasopressori per l'ipotensione.⁴⁹ L'uso di cateteri venosi e arteriosi centrali dovrebbe essere basato sulla disponibilità di risorse e sulle esigenze individuali dei pazienti. Sono disponibili linee guida dettagliate per la gestione dello shock settico negli adulti¹⁷ e nei bambini.^{23,12}

✔ **Nella rianimazione da shock settico negli adulti, somministrare almeno 30 ml/kg di cristalloide isotonico negli adulti nelle prime 3 ore. In caso di rianimazione da shock settico nei bambini in strutture ben attrezzate, somministrare 20 ml/kg in bolo rapido e fino a 40-60 ml/kg nella prima ora.**

✘ **Per la rianimazione non utilizzare cristalloidi ipotonici, amidi o gelatine.**

⚠ **La rianimazione tramite fluidi può portare a un sovraccarico di volume, compresa l'insufficienza respiratoria. Se non c'è risposta alla somministrazione di fluidi e compaiono segni di sovraccarico di volume (ad esempio, distensione venosa della giugulare, crepitii all'auscultazione polmonare, edema polmonare all'imaging, o epatomegalia nei bambini), ridurre o interrompere la somministrazione di fluidi. Questo passo è particolarmente importante laddove non è disponibile la ventilazione meccanica. Regimi alternativi di somministrazione di fluidi sono suggeriti nei pazienti pediatrici presso strutture con risorse limitate⁵⁰**

Osservazioni: I cristalloidi includono la soluzione fisiologica normale e il lattato di Ringer. Determinare la necessità di boli supplementari di liquidi (250-1000 ml negli adulti o 10-20 ml/kg nei bambini) in base alla risposta clinica e al miglioramento dei target di perfusione. Gli obiettivi di perfusione includono la pressione arteriosa media - MAP (> 65 mmHg o target adeguati all'età nei bambini), la produzione di urina ($> 0,5$ ml/kg/ora negli adulti, 1 ml/kg/ora nei bambini) e il miglioramento delle chiazze cutanee, tempo di riempimento capillare, lo stato di coscienza e il lattato. Considerate indici dinamici di risposta del volume per guidare la somministrazione dei volumi successivamente alla rianimazione iniziale sulla base delle risorse e dell'esperienza locale.¹⁷ Questi indici includono il sollevamento passivo delle gambe, la somministrazione di prova di fluidi (fluid challenge) con misurazioni seriali della gittata sistolica, o variazioni della pressione sistolica, della pressione differenziale, della dimensione della vena cava inferiore o della gittata sistolica in risposta alle variazioni di pressione intratoracica durante la ventilazione meccanica.

Gli amidi sono associati ad un aumento del rischio di morte e di lesioni renali acute rispetto ai

cristalloidi. Gli effetti delle gelatine sono meno chiari, ma esse sono più costose dei cristalloidi.^{51,52} Le soluzioni ipotoniche sono meno efficaci di quelle isotoniche nell'aumentare il volume intravascolare. Il testo *Surviving Sepsis* suggerisce anche l'albumina per la rianimazione quando i pazienti richiedono quantità notevoli di cristalloidi, ma si tratta di una raccomandazione condizionata, basata su evidenze di bassa qualità.¹⁷

✔ **Somministrare vasopressori quando lo shock persiste durante o dopo la rianimazione con fluidi. Il target iniziale è una pressione arteriosa media (MAP) >65 mmHg negli adulti e di valori adeguati all'età nei bambini.**

Se non sono disponibili cateteri venosi centrali, i vasopressori possono essere somministrati per via endovenosa periferica; in questo caso occorre utilizzare una vena di grosse dimensioni e monitorare attentamente il paziente per segni di extravasazione o di necrosi tissutale locale. Se si verifica un'extravasazione, interrompere l'infusione. I vasopressori possono essere somministrati anche attraverso aghi intraossei.

Se i segni di scarsa perfusione e di disfunzione cardiaca persistono nonostante il raggiungimento del valore target di MAP con fluidi e vasopressori, considerare l'opportunità di utilizzare un inotropo come la dobutamina.

Osservazioni: I vasopressori (cioè noradrenalina, adrenalina, vasopressina e dopamina) vengono somministrati in modo più sicuro attraverso un catetere venoso centrale ad una velocità altamente controllata, ma è anche possibile somministrarli in modo sicuro attraverso una vena periferica⁵³ o ago intraosseo. Monitorare la pressione arteriosa frequentemente e somministrare il vasopressore alla dose minima necessaria per mantenere la perfusione e prevenire gli effetti collaterali. La noradrenalina è considerata il vasopressore di prima linea nei pazienti adulti; l'adrenalina o la vasopressina possono essere aggiunte per raggiungere il valore target di MAP. A causa del rischio di tachiaritmia, riservare la dopamina a pazienti selezionati con basso rischio di tachiaritmia o a quelli con bradicardia. Nei bambini con shock freddo (più comune), l'adrenalina è il farmaco di prima linea, mentre la noradrenalina è utilizzata nei pazienti con shock caldo (meno comune).

Nessun studio controllato randomizzato (RCT) ha confrontato la dobutamina con il placebo per la valutazione dell'efficacia clinica.¹⁷

7. Prevenzione delle complicanze

Attuare i seguenti interventi (Tabella 3) per prevenire le complicazioni associate a malattia grave. Gli interventi suggeriti si basano sul testo Surviving Sepsis¹⁷ o altre linee guida,⁵⁴⁻⁵⁷ e sono generalmente limitati a raccomandazioni fattibili basate su evidenze di alta qualità.

Tabella 3. Prevenzione delle complicanze

Esito previsto	Interventi
Ridurre il numero di giorni di ventilazione meccanica invasiva	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzare protocolli di "svezzamento" dalla ventilazione meccanica che comprendano una valutazione quotidiana della capacità di respirare spontaneamente Ridurre al minimo la sedazione continua o intermittente, mirando a specifici endpoint di titolazione (sedazione leggera salvo controindicazioni) o con l'interruzione quotidiana di infusioni sedative continue
Ridurre l'incidenza della polmonite associata alla ventilazione meccanica	<ul style="list-style-type: none"> L'intubazione orale è preferibile all'intubazione nasale negli adolescenti e negli adulti Mantenere il paziente in posizione semi-supina (inclinazione della testata del letto di 30-45°) Utilizzare un sistema di aspirazione chiuso; periodicamente estrarre ed eliminare la condensa presente nei tubi Utilizzare un nuovo circuito di ventilazione per ogni paziente; una volta che il paziente è ventilato, cambiare il circuito se è sporco o danneggiato, ma non di routine Cambiare lo scambiatore di calore e umidità quando non funziona, quando è sporco, od ogni 5-7 giorni
Ridurre l'incidenza della tromboembolia venosa	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzare profilassi farmacologica (eparina a basso peso molecolare [preferibile se disponibile] o eparina in 5000 unità per iniezione sottocutanea due volte al giorno) in adolescenti e adulti senza controindicazioni. Per i pazienti che presentano controindicazioni, utilizzare la profilassi meccanica (dispositivi di compressione pneumatica intermittente).
Ridurre l'incidenza di infezioni ematiche dovute al catetere	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzare una lista di controllo con compilazione verificata da un osservatore in tempo reale come promemoria di ciascun passo necessario per l'inserimento sterile e come promemoria giornaliero di rimuovere il catetere se non è più necessario
Ridurre l'incidenza delle ulcere da decubito	<ul style="list-style-type: none"> Girare il paziente ogni due ore
Ridurre l'incidenza delle ulcere da stress e delle emorragie gastrointestinali	<ul style="list-style-type: none"> Somministrare nutrizione enterale tempestivamente (entro 24-48 ore dall'ammissione) Somministrare antagonisti dei recettori H2 o inibitori della pompa protonica nei pazienti con fattori di rischio di emorragia gastrointestinale. I fattori di rischio per l'emorragia gastrointestinale includono la ventilazione meccanica per >48 ore, la coagulopatia, la terapia renale sostitutiva, le malattie epatiche, le comorbidità multiple e un punteggio elevato di insufficienza d'organo
Ridurre l'incidenza di debolezza dovuta alla terapia intensiva	<ul style="list-style-type: none"> Mobilizzare attivamente il paziente il prima possibile durante il decorso della malattia, appena lo si può fare in modo sicuro

8. Terapie specifici contro il nuovo-CoV e ricerca clinica

⚠ Non ci sono al momento dati da studi controllati randomizzati (RCT) che raccomandino alcuna terapia anti-nCoV specifica per i pazienti con nCoV sospetto o confermato.

✔ I trattamenti non autorizzati devono essere somministrati solo nell'ambito di studi clinici approvati dal comitato etico o nel contesto del quadro per l'uso monitorato, in situazioni di emergenza, di interventi non registrati (MEURI), con un monitoraggio rigoroso.

<https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>

Sono disponibili protocolli di caratterizzazione clinica, tra cui i moduli SPRINT-SARI

<https://isaric.tghn.org/sprint-sari/> e WHO- ISARIC disponibili su

[.https://isaric.tghn.org/protocols/severe-acute-respiratory-infection-data-tools/](https://isaric.tghn.org/protocols/severe-acute-respiratory-infection-data-tools/) Si prega di

contattare outbreak@who.int per ulteriori domande.

9. Considerazioni speciali per le pazienti in gravidanza

- ✔ **Le donne in gravidanza con nCoV sospetto o confermato devono essere assistite con le terapie di supporto descritte sopra, tenendo conto degli adattamenti fisiologici della gravidanza.**
- ✔ **L'uso di agenti terapeutici sperimentali al di fuori di uno studio di ricerca dovrebbe essere guidato da un'analisi individuale del rapporto rischi-benefici basata sul potenziale beneficio per la madre e la sicurezza del feto, con la consultazione di un medico ostetrico e del comitato etico.**
- ✔ **Le decisioni relative al parto d'emergenza e all'interruzione di gravidanza sono impegnative e si basano su molti fattori: età gestazionale, condizioni materne e stabilità del feto. Le consultazioni con specialisti in ostetricia, neonatologia e terapia intensiva (a seconda delle condizioni della madre) sono essenziali.**

10. Ringraziamenti

La versione originale di questo documento è stata sviluppata in consultazione con l'International Forum for Acute Care Trialists (InFACT), ISARIC e la Surviving Sepsis Campaign. Le seguenti persone hanno contribuito alla redazione o alla revisione della versione attuale della guida. Le dichiarazioni di riservatezza e di interessi sono state raccolte ed esaminate.

OMS: April Baller, Janet Diaz, Dina Pfeifer, Maria Van Kerkhove, Satoko Otsu, Richard Peabody. Esperti esterni all'OMS: Neill Adhikari, Sunnybrook Health Sciences Centre and University of Toronto; Yaseen Arabi, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, Saudi Arabia; Kenneth Baillie, University of Edinburgh, UK; Gail Carson University of Oxford, ISARIC; Charles David Gomersall The Chinese University of Hong Kong; Jake Dunning, Public Health England, UK; Rob Fowler, University of Toronto, Canada; Susan Gerber, Centers for Disease Control and Prevention, USA; Frederick Hayden, University of Virginia, USA; Peter Horby University of Oxford, ISARIC; David Hui, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR; Yae-Jean Kim, Sungkyunkwan University, Samsung Medical Center, Korea; Srinivas Murthy, University of British Columbia, Canada; Norio Ohmagari, M.D., M.Sc., Ph.D, WHO Collaborating Centre for Prevention, Preparedness and Response to Emerging Infectious Diseases, National Center for Global Health and Medicine Hospital Toyama, Tokyo Japan; Yinzhong Shen Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University Naoki Shimizu; Tim Uyeki, Centers for Disease Control and Prevention, USA.

Bibliografia

1. Rosjo H, Varpula M, Hagve TA, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med* 2011;37:77-85.
2. Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses [http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/]. 2nd ed. Geneva: WHO; 2013.
3. Gunnerson KJ, Shaw AD, Chawla LS, et al. TIMP2*IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:243-9.
4. Oxygen therapy for children: a manual for health workers [http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/]. Geneva: WHO; 2016.
5. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza [http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/]. Geneva: WHO; 2014.
6. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2129-32.
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
8. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:52-9.
9. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S23-40.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.

11. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
12. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45:1061-93.
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
14. Infection prevention and control of epidemic-and pandemic prone acute respiratory infections in health care [http://www.who.int/csr/bioriskreduction/infection_control/publication/en/]. Geneva: WHO; 2014.
15. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: Interim guidance. Geneva: WHO; 2015.
16. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med* 2017;43:612-24.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
18. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/]. Geneva: WHO; 2009.
19. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:e343.
20. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD010406.
21. Delaney JW, Pinto R, Long J, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care* 2016;20:75.
22. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:757-67.
23. Laboratory testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Interim guidance [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/merslaboratory-testing/en/]. Geneva: WHO; 2018.
24. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2017;189:E260-E7.
25. Lee MK, Choi J, Park B, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J* 2018;12:2046-56.
26. Luo Y, Ou R, Ling Y, Qin T. The therapeutic effect of high flow nasal cannula oxygen therapy for the first imported case of Middle East respiratory syndrome to China [Chinese]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27:841-4.
27. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50.
28. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014;160:389-97.
29. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 2019;101:84-7.
30. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019;53.
31. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest* 2015;147:1336-43.
32. Detsky ME, Jivraj N, Adhikari NK, et al. Will This Patient Be Difficult to Intubate?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2019;321:493-503.

33. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1253-63.
34. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S51-60.
35. ARDS Network Tools. 2014. (Accessed 25 July, 2018, at <http://www.ardsnet.org/tools.shtml>.)
36. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747-55.
37. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1359-63.
38. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68.
39. National Heart L, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network,, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
40. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-73.
41. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1335-45.
42. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:70-6.
43. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.
44. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997-2008.
45. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-75.
46. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:2251-9.
47. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 2018;8:3.
48. Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:488-96.
49. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018;44:925-8.
50. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016;42:542-50.
51. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network metaanalysis. *Intensive Care Med* 2015;41:1561-71.
52. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:347-55.
53. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 2015;30:653 e9-17.
54. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, et al. Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:115-9.

55. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care* 2008;23:126-37.
56. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:915-36.
57. Marschall J, Mermel LA, Fakhri M, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:753-71.

© Organizzazione Mondiale della Sanità 2020. Tutti i diritti sono riservati.

Il presente documento è in versione provvisoria. Il suo contenuto non è definitivo e può essere soggetto a revisione prima della pubblicazione. Il presente documento non può essere rivisto, estratto, citato, riprodotto, trasmesso, distribuito, tradotto o adattato, interamente o in parte, in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo senza l'autorizzazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.