

Gestione del paziente pediatrico con infezione da SARS-CoV-2: position paper della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica

(aggiornamento al 29-marzo 2020)

Introduzione

A partire da dicembre 2019, sono stati identificati nella provincia di Hubei, in Cina i primi casi di infezione da *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), definiti come Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). A partire dalla fine di febbraio 2020, il numero di casi di COVID-19 al di fuori della Cina è aumentato rapidamente, portando l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) a dichiarare lo stato di pandemia l'11 Marzo (*OMS, 11 marzo, 2020*).

Nei bambini l'infezione da SARS-CoV-2 nella maggior parte dei casi decorre in modo asintomatico o paucisintomatico, necessitando, pertanto, solo di terapia di supporto (*Ludvigsson JF, Acta Paediatr 2020*). Tuttavia, sono stati segnalati alcuni casi gravi di COVID in età pediatrica (*Sun D, World J Pediatr 2020*) e, recentemente, anche alcuni decessi (*CDC, MMWR April 6 2020*).

Attualmente non sono disponibili valide evidenze sul trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, pertanto i regimi terapeutici non sono stati standardizzati. Inoltre, gli studi clinici attualmente in corso sulle possibili terapie non coinvolgono bambini e l'unico documento al momento disponibile sul trattamento pediatrico è una *experts consensus* cinese pubblicata all'inizio di febbraio (*Shen K, World J Pediatr 2020*).

Le evidenze sono in rapida evoluzione e le indicazioni terapeutiche potrebbero modificarsi molto rapidamente.

In Italia, la Sezione Regione Lombardia della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali ha fornito una guida aggiornata per il trattamento dei casi di COVID-19 negli adulti (*linee guida SIMIT*).

Al fine di supportare i clinici nelle scelte terapeutiche, il consiglio direttivo e il comitato scientifico della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP) hanno sviluppato un documento sul trattamento dei bambini con COVID-19, rivedendo la letteratura corrente sull'argomento e fornendo indicazioni basate sulle prove disponibili e sull'opinione degli esperti.

Poiché saranno disponibili nuove evidenze nelle prossime settimane/mesi, la SITIP manterrà aggiornato il presente documento con le indicazioni al trattamento sul sito Web www.sitip.org (versione in italiano e in inglese).

Metodi

Il presente documento è stato redatto dai membri del consiglio direttivo e del comitato scientifico della SITIP, in accordo con la Società Italiana di Pediatria.

La letteratura disponibile sulle strategie di trattamento pediatrico per COVID-19 è stata valutata su Pubmed con le seguenti strategie di ricerca: (“SARS-CoV-19” OR “COVID-19” OR “Coronavirus”) AND treatment. Sono stati analizzati gli studi pubblicati al 29 di Marzo, 2020.

Inoltre, sono state valutate le raccomandazioni nazionali e internazionali dell'OMS e delle società scientifiche disponibili online. Sono stati inoltre valutati gli studi clinici attualmente in corso consultando i siti <https://clinicaltrials.gov/> e <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>.

Definizioni

L'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica è stata classificata, adattando i criteri dell'OMS, secondo i seguenti gruppi (*WHO-interim guidance, 13 March 2020*)

Caso asintomatico: infezione identificata in corso di *screening* o indagini sui contatti, in assenza di sintomatologia.

Caso lieve: febbre e/o astenia e/o sintomi alte vie respiratorie ed assenza di alterazioni radiografiche/ecografiche (se effettuato *imaging*)

Caso moderato: febbre e/o astenia e/o segni/sintomi respiratori (tosse, lieve distress) e/o difficoltà dell'alimentazione e/o polmonite identificata radiologicamente/ecograficamente

Caso grave:

- Febbre e/o tosse, + almeno uno dei seguenti:
 - SpO2 < 92% in aria ambiente
 - Grave distress respiratorio (gemiti, alitamento pinne nasali, rientramenti sternali, clavicolari e intercostali), cianosi, episodi di apnea

- Tachipnea valutata in apiressia e assenza di pianto (frequenza respiratoria >60 atti/min < 3 mesi; >50 atti/min 3-12 mesi; > 40 atti/min 1-5 anni; > 30 atti/min >5 anni)
- Segni sistemici di gravità: sopore, letargia, convulsioni, disidratazione

Caso critico

- *Pediatric acute respiratory distress syndrome* (PARDS)
- Disfunzione d'organo associata alla sepsi
- Shock settico
- Coma

La PARDS viene definita in accordo con la definizione *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group*, riportata nella Tabella 1 (*Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group, 2015*) e la disfunzione d'organo associata alla sepsi e lo shock settico in accord con le nuove linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* (*Weiss SL, *Pediatr Crit Care Med* 2020*).

Indipendentemente dallo stadio iniziale della malattia, i seguenti fattori dovrebbero essere valutati precocemente per il rischio aumentato di evolvere rapidamente ad una forma grave/critica

Segni di allarme/fattori di rischio:

- Persistente incremento della frequenza respiratoria dopo 2 ore di trattamento con idratazione endovenosa ed ossigenoterapia a basso flusso con cannule nasali;
- Alterazione dello stato di coscienza;
- Incremento progressivo del lattato;
- Infiltrati polmonari bilaterali o in più lobi, versamento pleurico, rapida progressione delle alterazioni;
- Età < 3 mesi;
- Patologie preesistenti (cardiopatie congenite, broncodisplasia, alterazioni tratto respiratorio, emoglobinopatie, anemia, malnutrizione, immunodeficienze congenite o acquisite).

Possibili scenari sulla base della classificazione:

Casi asintomatici o lievi: solo eventuale terapia antipiretica

Casi moderati con sintomi di allarme (ad eccezione della sola età <3 mesi), casi gravi e critici:

<p style="text-align: center;">Idrossiclorochina</p> <p style="text-align: center;">+/-</p> <p style="text-align: center;">Azitromicina (opzione preferita) o lopinavir/ritonavir*</p> <p style="text-align: center;">In caso di indisponibilità o intolleranza di lopinavir/ritonavir:</p> <p style="text-align: center;">Darunavir/ritonavir-Darunavir/cobicistat</p>
--

*Opzione da considerare solo se introdotta nei primi 10 giorni dall'inizio dei sintomi

Attenzione: Idrossiclorochina e azitromicina possono determinare allungamento del QTc. Eseguire ECG e valutazione QTc per rischio aumento QTc.

Per Idrossiclorochina, effettuare dosaggio G6PDH prima dell'utilizzo in caso di fattori di rischio per favismo.

Durata terapia 5-7 giorni, prolungabile in base ad andamento clinico

Nei casi critici, è possibile effettuare richiesta per uso compassionevole di Remdesivir.

Terapia immunomodulante:

Tale terapia deve essere effettuata in caso di contemporanea presenza di:

- Distanza di almeno 7 giorni dall'inizio della sintomatologia
- Quadro di ARDS o deterioramento progressivo della funzione respiratoria
- Marcata alterazione o *trend* in incremento di IL-6 e/o D-dimero e/o ferritina e/o PCR

<p style="text-align: center;">Metilprednisolone</p> <p style="text-align: center;">Oppure</p> <p style="text-align: center;">Tocilizumab o Anakinra</p>
--

I dosaggi e le formulazioni disponibili dei vari farmaci sono indicati nel testo.

Tipologia di paziente	Terapia di supporto	Terapia antivirale
Caso asintomatico	Nessuna	Nessuna
Caso lieve febbre e/o astenia con sintomi alte vie respiratorie	Sintomatica Se TC > 38°C: paracetamolo	Nessuna
Caso moderato febbre e/o astenia e/o segni/sintomi respiratori, quali tosse, lieve distress con polipnea e/o riscontro di difficoltà alimentazione/ disidratazione	Se TC > 38°C: paracetamolo Aspirazione vie aeree Ossigenoterapia mediante cannule nasali o maschera faciale con sistema venturi/ossigenoterapia ad alti flussi (sat.O2 target 95%) Accesso venoso, adeguato supporto calorico e di liquidi Monitoraggio parametri vitali (Bedside Pews [§]) ogni 8 ore (o prima in caso di variazioni del quadro clinico)	Se presenti sintomi di allarme (ad eccezione della sola età <3 mesi): Idrossiclorochina +/- Azitromicina Oppure, solo se nei primi 10 giorni dall'inizio dei sintomi Idrossiclorochina + Lopinavir/ritonavir (Darunavir/ritonavir-Darunavir/Cobicistat in caso di indisponibilità/intolleranza)
Caso grave Tachipnea, in apiressia e assenza di pianto (>60 atti/min < 3 mesi; >50 atti/min 3-12 mesi; > 40 atti/min 1-5 anni; > 30 atti/min >5 anni Sat.O2 <92% in aria ambiente a riposo Aumento del lavoro respiratorio (gemiti, alitamento pinne nasali, rientramenti sternali, clavicolari e intercostali, cianosi, episodi di apnea) Alterazioni dello stato di coscienza: sonnolenza, letargia, convulsioni Incapacità di alimentarsi/bere, sospetto quadro settico, shock o disfunzione d'organo	Aspirazione vie aeree Ossigenoterapia mediante cannule nasali o maschera faciale con sistema venturi/ossigenoterapia ad alti flussi (sat.O2 target 95%); riferirsi alla WHO Interim guidance Accesso venoso, adeguato supporto calorico e di liquidi Bilancio idrico Se TC > 38°C: paracetamolo Monitoraggio parametri vitali (Bedside Pews [§]) ogni 8 ore (o prima in caso di variazioni del quadro clinico) Evitare l'utilizzo di antibiotici in assenza di evidenze di infezione batterica (riferirsi al consulente infettivologo o alle linee guida locali) Considerare terapia immunomodulante: metilprednisolone o Tocilizumab o Anakinra Considerare profilassi tromboembolica: eparina a basso peso molecolare	Idrossiclorochina + Azitromicina Oppure, solo se nei primi 10 giorni dall'inizio dei sintomi Idrossiclorochina + Lopinavir/ritonavir (Darunavir/ritonavir-Darunavir/Cobicistat in caso di indisponibilità/intolleranza) Possibile richiesta di Remdesivir per uso compassionevole da aggiungere alla terapia con idrossiclorochina +/- azitromicina
Caso critico ARDS Disfunzione d'organo associata alla sepsi Shock settico Coma	Aspirazione vie aeree Ossigenoterapia mediante cannule nasali o maschera faciale con sistema venturi/ossigenoterapia ad alti flussi (sat.O2 target 95%); In caso di necessità di ventilazione meccanica riferirsi alla WHO Interim guidance	Idrossiclorochina +/- Azitromicina Oppure, solo se nei primi 10 giorni dall'inizio dei sintomi Idrossiclorochina

	<p>Accesso venoso, adeguato supporto calorico e di liquidi</p> <p>Bilancio idrico</p> <p>Se TC > 38°C: paracetamolo</p> <p>Monitoraggio parametri vitali (Bedside Pews[§]) ogni 8 ore (o prima in caso di variazioni del quadro clinico)</p> <p>Evitare l'utilizzo di antibiotici in assenza di evidenze di infezione batterica (riferirsi al consulente infettivologo o alle linee guida locali)</p> <p>Aggiungere terapia immunomodulante: metilprednisolone o Tocilizumab o Anakinra</p> <p>Aggiungere profilassi tromboembolica: eparina a basso peso molecolare</p>	<p>+</p> <p>Lopinavir/ritonavir (Darunavir/ritonavir-Darunavir/Cobicistat in caso di indisponibilità/intolleranza)</p> <p>Possibile richiesta di Remdesivir per uso compassionevole da aggiungere alla terapia con idrossiclorochina +/- azitromicina</p>
--	--	---

[§] Parshuram CS, Crit Care 2011 (Tabella 2)

Terapia di supporto

Terapia antipiretica: Prediligere il Paracetamolo (10-15 mg/Kg/dose ogni 4-6 ore) per il trattamento della febbre. Evitare l'ibuprofene in caso di disidratazione, vomito e diarrea, in quanto è associato ad un incrementato rischio di insufficienza renale, in tali casi i genitori dovrebbero essere informati sull'ipotetico rischio .

Alcuni autori hanno suggerito una correlazione tra l'utilizzo dell'ibuprofene ed un decorso più aggressivo dell'infezione da SARS-Cov-2 (*Day M, BMJ 2020*). Tali dati non sono però al momento confermati e l'*European Medicines Agency* non controindica l'utilizzo degli antiinfiammatori non steroidei (*European Medicines Agency, March 18, 2020*).

Terapia inalatoria: In caso di necessità di trattamento inalatorio con farmaci cortisonici locali e/o broncodilatatori (es. paziente con broncostenosi ricorrente in corso riacutizzazione e sintomi suggestivi di infezione da SARS-Cov-2 o di infezione confermata), si suggerisce l'utilizzo di sospensioni pressurizzate con camera distanziatrice. E' sconsigliato l'uso di nebulizzatori per evitare aerosolizzazione di particelle ed aumento della contagiosità.

Terapie steroidee di fondo non devono essere sospese (*Global Initiative for Asthma, March 19, 2020*).

Profilassi tromboembolica: Il decorso grave di COVID-19 nei pazienti adulti sembra essere associato ad un aumentato rischio di coagulazione intravascolare disseminata e di tromboembolia venosa. Uno studio condotto su 449 pazienti adulti con infezione grave da SARS-CoV-2 ha mostrato un tasso di mortalità più basso nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante (*Tang N, J Thromb Haemost, 2020*). La profilassi farmacologica con eparina a basso peso molecolare (da preferire, se disponibile) o eparina per via sottocutanea due volte al giorno, è stata suggerita dall'OMS in caso di ARDS in adulti e adolescenti senza controindicazioni (*WHO, interim guidance, March 13, 2020, Tachil J, J Thromb Haemost 2020*).

Tuttavia, i bambini hanno un'incidenza molto più bassa di complicanze trombotiche rispetto agli adulti, anche in condizioni di rischio marcatamente elevato come interventi chirurgici importanti o poltrauma (*Mahajerin A, Haematologica, 2015*). Pertanto, questa profilassi non è attualmente raccomandata nei bambini.

Un'eccezione può essere considerata per l'età neonatale e per gli adolescenti, età in cui costituzionalmente l'incidenza di complicanze trombotiche è maggiore (*Jaffray J, Pediatr Clin North Am, 2013*). La terapia preventiva anticoagulante può quindi essere presa in considerazione per questi gruppi di età, nei casi in cui si verificano gravi condizioni infiammatorie e quindi l'iperattivazione del processo di coagulazione potrebbe portare alla comparsa di importanti complicanze trombotiche.

Il trattamento suggerito è con enoxaparina sottocutanea 100-200 U / Kg / die, che può essere aumentata a 150-300 U / Kg / die nei neonati.

In presenza di controindicazioni alla terapia eparinica, potrebbe essere presa in considerazione la profilassi meccanica (dispositivi di compressione pneumatica intermittente).

Terapia antivirale

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir è un inibitore delle proteasi boosterato, indicato, in associazione con altri farmaci, per la terapia dell'infezione da *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) a partire dai 14 giorni di vita (*Bamford A, HIV Med 2018*). .

È un farmaco che è stato largamente utilizzato nell'infezione da HIV in età pediatrica e, pertanto, presenta un profilo di sicurezza noto.

È disponibile sia in sospensione orale che in compresse.

Sulla base dei dati di alcuni casi clinici, le linee guida cinesi sulla terapia della polmonite da SARS-CoV-2 raccomandano l'utilizzo precoce di lopinavir/ritonavir (*National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine, March 3, 2020*).

Il 18 marzo sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* i risultati di un *trial* clinico randomizzato in *open-label* su 200 adulti in cui è stato confrontato l'utilizzo del lopinavir/ritonavir associato allo *standard of care*, con lo *standard of care* da solo, in 199 pazienti ricoverati per polmonite da SARS-Cov-2 (*Cao B, N Engl J Med 2020*). Non è stata identificata una differenza significativa in termini di miglioramento clinico. La mortalità a 28 giorni ha mostrato una differenza del 5,8% a favore del lopinavir/ritonavir, ma il dato non è risultato significativo (Intervallo di Confidenza al 95%-IC95%: -17,3-5,7). I pazienti in cui la terapia con lopinavir/ritonavir è stata iniziata nei primi 12 giorni dall'esordio dei sintomi hanno mostrato una riduzione significativa della durata dei sintomi (hazard ratio: 1,25; IC95%: 1,77-2,05). I dati relativi a mortalità, durata ricovero in Terapia Intensiva e durata del ricovero non sono stati stratificati per inizio della terapia prima/dopo i 12 giorni.

I risultati di tale studio non sono pertanto trasferibili a pazienti pediatrici o a quelli con quadro clinico lieve-moderato ed in cui la terapia sia iniziata precocemente.

Lopinavir/ritonavir **non** è raccomandato in neonati prematuri prima di aver raggiunto un'età corretta di 42 settimane e in ogni caso prima dei 14 giorni di vita (*European Medicines Agency, EPAR for Kaletra*).

Formulazioni disponibili:

Lopinavir/ritonavir cpr (200 mg+ 50 mg)

Lopinavir/ritonavir soluzione orale (80 mg + 20 mg/mL) da conservare in frigo

Dosaggio:

Adulti: 400/100 mg (2 cpr) per 2 volte al giorno

14 giorni-12 mesi: 300 mg/75 mg/m² (corrispondenti a 3,75 mL/kg) 2 volte al giorno o 16/4 mg/kg (corrispondenti a 0,2 mL/kg) 2 volte al giorno

>12 mesi-18 anni: < 15 kg: 12/3 mg/kg (corrispondenti a 0,15 mL/kg) 2 volte al giorno, >15 kg: 10/2,5 mg/kg (corrispondenti a 0,125 mL/kg) 2 volte al giorno

Posologia semplificata

se > 15 kg ed in grado di deglutire le compresse:

15-25 kg: 1 cpr per 2 volte al giorno

>25 kg-35 kg: 1 + ½ cpr per 2 volte al giorno

> 35 kg: 2 cpr per 2 volte al giorno
< 15 kg o impossibilità a deglutire:
7-10 kg: 1,25 mL per 2 volte al giorno
10-15 kg: 1,75 mL per 2 volte al giorno
15-20 kg: 2,25 mL per 2 volte al giorno
20-25 kg; 2,75 mL per 2 volte al giorno
25-30 kg: 3,5 mL per 2 volte al giorno
30-35 kg: 4 mL per 2 volte al giorno
35-40 kg: 4,75 mL per 2 volte al giorno
>40 kg: 5 mL per 2 volte al giorno

Darunavir/ritonavir

Darunavir è un inibitore delle proteasi che necessita del booster (ritonavir o cobicistat) indicato, in associazione ad altri farmaci, per la terapia dell'infezione da HIV a partire dai 3 anni di età (*Bamford A, HIV Med 2018*).

Non sono al momento disponibili dati sulla sua efficacia in corso di infezione da SARS-Cov-2 ed attualmente in corso un trial clinico in Cina (*clinicaltrials.gov*).

Il darunavir, nel trattamento dell'infezione da HIV, ha mostrato un profilo di tollerabilità migliore rispetto al lopinavir/ritonavir.

Darunavir **non** è raccomandato per pazienti di età inferiore ai 3 anni e peso inferiore ai 15 kg (*European Medicines Agency, EPAR for Prezista*).

A partire dai 12 anni di età e dai 40 kg può essere utilizzata una formulazione combinata con il cobicistat (*European Medicines Agency, EPAR for Rezolsta*).

Formulazioni disponibili:

Darunavir sospensione 100 mg/mL

Darunavir compresse da 75, 150, 300, 400, 600 mg e 800 mg

Ritonavir soluzione orale 80 mg/mL

Ritonavir compresse 100 mg

Ritonavir bustine 100 mg

Darunavir/Cobicistat compresse 800/150 mg

Dosaggio:

- 15-30 kg: 600 mg (6 ml) Darunavir/100 mg (1,25 ml) ritonavir una volta al giorno con il cibo
- >30 – 40 kg: 675 mg (6,8 ml) Darunavir/100 mg (1,25 ml) ritonavir una volta al giorno da assumere con il cibo
- > 40 kg: 800 mg (8 ml) Darunavir/100 mg (1,25 ml) ritonavir una volta al giorno da assumere con il cibo
Oppure Darunavir/Cobicistat 1 compressa una volta al giorno da assumere con il cibo

Remdesivir

Il remdesivir è un analogo nucleotidico che viene incorporato nella catena di RNA virale determinandone una sua terminazione prematura. E' un farmaco che è stato sviluppato dalla Gilead nel 2017 per la terapia di Ebola e la cui efficacia è stata dimostrata in vitro nei confronti di diversi coronavirus, dimostrando un'attività "a largo spettro" (*Ko WC, Int J Antimicrob Agents 2020; Al-Tawfiq JA, Travel Med Infect Dis 2020*).

Un altro dato incoraggiante è che tale molecola sembra presentare un'elevata barriera genetica nello sviluppo di resistenze (tale dato è stato dimostrato nella SARS). Il remdesivir presenta una breve emivita plasmatica, ma viene convertito rapidamente nella sua forma attiva (entro 2 h dall'infusione) e presenta un'emivita intracellulare di 14 ore (*Wang M, Cell Res 2020*).

Al momento sono in corso 9 trial per valutare l'efficacia clinica di tale farmaco nella terapia delle infezioni moderate e severe da SARS-Cov-2 (*clinicaltrials.gov; CDC, March 21, 2020*).

Sul sito <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19> sono disponibili le informazioni e la modulistica dei due studi registrati in corso in Italia (GS-US-540-5774 Study e GS-US-540-5773 Study) entrambi promossi da Gilead. Entrambi gli studi prevedono l'arruolamento solo di pazienti adulti.

Dosaggio:

Adulti: 1° giorno 200 mg ev in 30 minuti poi 100 mg ev /die per altri 9 giorni

Bambini (<40 kg): 1° giorno 5 mg / kg EV (in 30 minuti), poi 2,5 mg / kg EV (in 30 minuti)/die per altri 9 giorni

Per eventuali richieste di Remdesivir per uso compassionevole alla Gilead va compilata la modulistica sul sito <https://rdvcu.gilead.com/>.

Idrossiclorochina

Idrossiclorochina (o cloroquina) potrebbero avere un'attività antivirale. Il meccanismo al momento non è del tutto chiarito. Tuttavia, studi in vitro suggeriscono che potrebbero agire aumentando il pH endosomiale necessario per la fusione virus/cellula ospite ed interferendo con la glicosilazione del

recettore cellulare di SARS-Cov-2 (*Gao J, Biosci Trends 2020*). In particolare, l'idrossiclorochina sembrerebbe avere una migliore attività in vitro verso SARS-CoV-2. L'attività anti-infiammatoria di tali molecole, attraverso l'inibizione della produzione di Interleuchina (IL)-6 e *Tumor Necrosis Factor* (TNF)-a, potrebbe contribuire alla loro efficacia. Inoltre, tali molecole sono in uso da decenni e mostrano un buon profilo di sicurezza. Rispetto alla cloroquina, l'idrossiclorochina è un farmaco più facilmente reperibile e con un profilo di sicurezza superiore (*Yao X, Clin Infect Dis 2020*).

Nel febbraio 2020 un *panel* di esperti in Cina ha riassunto i risultati dell'utilizzo di cloroquina (500 mg ogni 12 ore per 10 giorni) nei pazienti adulti con COVID-19, suggerendo che l'utilizzo di tale farmaco si assocerebbe a un miglioramento del tasso di successo clinico, alla riduzione dell'ospedalizzazione e al miglioramento dell'*outcome* (*Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia, Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020*).

In un *trial* non randomizzato su 36 pazienti adulti, di cui 20 trattati con idrossiclorochina (200 mg per 3 volte al giorno per 10 giorni) e 16 controlli, è stata valutata l'efficacia della terapia nel ridurre la carica virale nel tratto respiratorio (*Gautret P, Int J Antimicrob Agents 2020*). In 6 pazienti l'idrossiclorochina era stata associata all'azitromicina. Dopo 6 giorni dall'inizio della terapia il 100% dei pazienti che assumevano idrossiclorochina e azitromicina si erano negativizzati a livello nasofaringeo, rispetto al 57,1% della sola idrossiclorochina e del 12,5% del gruppo di controllo.

L'idrossiclorochina è attualmente in studio come profilassi pre e post-esposizione da SARS-CoV-2 e nel trattamento dei pazienti con infezione lieve, moderata e grave (*CDC, March 21, 2020*).

Al momento sono in corso più di 20 *trial* per valutare l'efficacia di tali farmaci nei pazienti con COVID-19 (*clinicaltrial.gov*).

Formulazioni disponibili:

Idrossiclorochina cpr 200 mg

Dosaggio:

Adulti: 400 mg due volte al giorno il primo giorno, poi 200 mg due volte al giorno per 5-7 giorni

Bambini: 2,5-3 mg/kg per 2 volte al giorno

Precauzioni d'uso:

Effettuare ECG prima di somministrare il farmaco per escludere QT lungo

In caso di fattori di rischio dosare G6PDH prima dell'utilizzo.

Altre terapie antivirali

Il Favipiravir è un farmaco antivirale autorizzato in Giappone per il trattamento dell'influenza. Agisce inibendo la RNA polimerasi-RNA-dipendente. Il medicinale non è autorizzato né in Europa, né negli USA.

Il 14 Febbraio è stato iniziato un trial clinico in Cina, per valutare l'efficacia del Favipiravir nella polmonite da SARS-Cov-2. I risultati preliminari su 80 pazienti con infezione da SARS-Cov-2 non grave, pubblicati solo in Cinese, avrebbero mostrato una maggiore efficacia di tale farmaco rispetto a lopinavir/ritonavir (*Dong L, Drug Discov Ther 2020*).

Sono attualmente in corso vari trial clinici per valutare l'efficacia del Favipiravir nell'infezione da SARS-Cov-2 e la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA sta valutando un programma di sperimentazione clinica su tale farmaco (*www.clinicaltrials.gov; AIFA*).

L'ivermectina, un antiparassitario approvato dalla FDA e normalmente utilizzato per la terapia della strongyloidiasi, sembra avere un'attività antivirale ad ampio spettro in vitro, riducendo di 5000 volte le replicazioni dell'RNA virale di SARS-CoV-2 a 48 ore dalla somministrazione (*Caly L, Antiviral Res 2020*).

Terapia immunomodulante

Terapia steroidea

Al momento attuale non ci sono chiare evidenze a supporto dell'utilizzo dei corticosteroidi per via sistemica in corso di infezione da SARS-Cov-2 a meno di specifiche necessità (es. paziente asmatico che non risponde a 3 dosi di broncodilatatore, reazione allergica severa).

In particolare, nei pazienti in terapia cronica con steroide sistemico od inalatorio, non è necessaria la sospensione della terapia.

Alcuni dati suggeriscono che il metilprednisolone possa avere un effetto immunomodulante nei pazienti adulti con ARDS, diminuendo il rischio di decesso (*Wu C, JAMA Intern Med 2020*).

Il loro utilizzo può essere indicato in caso di peggioramento della dinamica respiratoria dopo almeno 7 giorni dall'inizio dei sintomi in associazione a marcata alterazione o *trend* in incremento di IL-6 e/o D-dimero e/o ferritina e/o Proteina C Reattiva.

In tal caso può essere utilizzato:

- Metilprednisolone 1-2 mg/kg (max 80 mg) una volta al giorno

Tale terapia deve essere di breve durata (2-5 giorni).

Tocilizumab

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante, appartenente alla sottoclasse di immunoglobuline G1 e diretto contro i recettori dell'IL-6 sia solubili che di membrana (*European Medicines Agency, EPAR for RoActemra*).

Tale farmaco è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide moderata e grave, dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (a partire dall'età di 1 anno), della poliartrite idiopatica giovanile (a partire dall'età di 2 anni) e della sindrome da rilascio di citochine indotta dai linfociti CAR-T (*chimeric antigen receptor t cell*) grave (a partire dall'età di 2 anni).

Alcuni studi hanno suggerito che il danno alveolare in corso di COVID-19 sia causato da una tempesta citochinica (compresa IL-6) e questo rappresenterebbe il presupposto dell'utilizzo del Tocilizumab.

Xu et al, hanno pubblicato i risultati dell'utilizzo di tale farmaco su 21 pazienti con infezione da SARS-Cov-2 grave o critica, riportando un miglioramento della febbre, della necessità di ossigenoterapia, dell'immagini radiologiche polmonari e degli esami ematici (conta linfocitaria e proteina C reattiva) (*Xu X, 2020*).

Sulla scorta di tali risultati, sono stati iniziati numerosi *trial* clinici. Lo studio italiano multicentrico TOCIVID-19, promosso dall'Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli è stato avviato il 19 marzo. L'arruolamento della fase prospettica è stato terminato, mentre prosegue lo studio osservazionale. Il protocollo prevede l'arruolamento di pazienti di qualsiasi età.

La modulistica e le informazioni necessarie sono disponibili su:

<https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>

Sono stati avviati in Italia altri due studi che però non prevedono l'arruolamento di pazienti pediatrici (*AIFA, Sperimentazioni cliniche - COVID-19*).

Per l'approvvigionamento del Tocilizumab può essere inviata una richiesta alla Roche (antonella.rozzi@roche.com; giuseppina_letizia.marrazzo@roche.com)

Schema terapeutico:

Tocilizumab fiale 20 mg/mL

A. Prima infusione al dosaggio di 8 mg/kg > 30 kg, 10-12 mg/kg < 30 kg (dosaggio massimo per infusione 800 mg, durata infusione almeno 60 minuti)

B. Seconda infusione a distanza di 12 ore dalla prima (a discrezione del medico, in caso di mancata risposta)

Può essere considerata una eventuale terza infusione dopo 24 ore.

Dopo 24 ore dalla ultima somministrazione ripetere il dosaggio plasmatico di IL-6 e/o D-dimero.

Quando utilizzarlo:

- Casi gravi o critici
- Termine della fase iniziale di elevata carica virale di COVID-19 (es. apiretico da >72h e/o trascorsi almeno 7 giorni dall'esordio dei sintomi)
- Elevati livelli di IL-6 (>40 pg/ml); in alternativa elevati livelli di d-dimero e/o PCR e/o ferritina e/o fibrinogeno in aumento progressivo.

Quando non utilizzarlo:

- Valore di AST/ALT superiori a 5 volte i livelli di normalità
- Valore di neutrofilo inferiore a 500 cell/mmc.
- Valore di PLT inferiore a 50.000 cell/mmc.
- Documentata sepsi da altri patogeni che non siano COVID-19.
- Presenza di comorbidità correlate, secondo giudizio clinico, ad un *outcome* sfavorevole
- Diverticolite complicata o perforazione intestinale
- Terapia immunomodulante e anti-rigetto
- Ipersensibilità nota al farmaco

Si raccomanda inoltre di evitare la somministrazione di Tocilizumab se è stata effettuata vaccinazione anti-MRPV negli ultimi 30 giorni.

Accertamenti da effettuare, se possibile, prima di iniziare la terapia:

- Test quantiferon
- Markers HBV e HCV

Altre terapie immunomodulanti

Partendo dal presupposto che il danno alveolare delle forme gravi di infezione da SARS-Cov-2 sia causato da una tempesta citochinica, sono stati iniziati in Italia altri due *trial* clinici che prevedono l'utilizzo di emapalumab (anticorpo monoclonale anti-interferon gamma) associato ad anakinra (antagonista del recettore di IL-1) e l'utilizzo di sarilumab (anticorpo monoclonale che si lega al recettore dell'IL-6). Sta per iniziare l'arruolamento di uno studio belga con l'obiettivo di confrontare tocilizumab, anakinra and siltuximab.

Sul sito dell'AIFA sono disponibili le informazioni e la modulistica relative agli studi, ma non è previsto l'arruolamento di pazienti pediatriche (*AIFA, Sperimentazioni cliniche - COVID-19*).

Tra le nuove possibili terapie previste per il futuro c'è l'infusione di plasma iperimmune proveniente da pazienti guariti. Questo approccio, già utilizzato in Cina ed in precedenza per Ebola e SARS, sembra

dare buoni risultati almeno nei casi più gravi. Negli Stati Uniti sono stati avviati 3 studi che valuteranno questo approccio (*Maxmen A, Nature, 2020*).

Terapia antibiotica

La scelta di aggiungere una terapia antibiotica empirica dovrebbe essere effettuata solo in presenza di una ragionevole evidenza di superinfezione batterica. Parametri di laboratorio suggestivi di sovrainfezione batterica sono rappresentati da incremento della procalcitonina, della PCR e la presenza di leucocitosi neutrofila. Dal punto di vista clinico, la persistenza della febbre oltre 3 giorni, può essere suggestiva di sovra-infezione batterica (*Shen K, World J Pediatr 2020; Chen ZM, J Pediatr 2020*).

L'inizio di una terapia antibiotica empirica è inoltre consigliato in presenza di comorbidità, come immunodeficienza, fibrosi cistica, altre patologie croniche delle vie respiratorie, soggetti con grave disabilità neuromotoria.

In caso di tosse produttiva, sarebbe indicata la raccolta di un campione per esame colturale prima dell'inizio della terapia antibiotica

Nei pazienti senza fattori di rischio, si consiglia:

- Amoxicillina 90 mg/kg/die in 3 somministrazioni die, in caso di possibile assunzione per os
- Ceftriaxone 80-100 mg/kg/die in 1 somministrazione die, in caso di impossibilità di assunzione per os. Consigliamo tale farmaco per la possibilità di effettuare una monosomministrazione/die e ridurre pertanto i rischi per il personale sanitario

Azitromicina:

Recenti dati francesi hanno suggerito una possibile efficacia dell'azitromicina in combinazione con idrossiclorochina come terapia di base per l'infezione da SARS-Cov-2. L'esatto ruolo di questo farmaco nella terapia del COVID-19 non è noto, poiché al momento non sono disponibili dati *in vitro*. È stato ipotizzato un duplice ruolo, antivirale e antinfiammatorio. L'azione antinfiammatoria dell'azitromicina è già stata dimostrata in molte condizioni. Per quanto riguarda l'attività antivirale teorica, l'unico studio pubblicato è su una piccola popolazione (36 pazienti, di cui solo 6 hanno ricevuto la combinazione azitromicina/idrossiclorochina) (*Gautret P, Int J Antimicrob Agents 2020*). In questo studio, condotto da Gautret e colleghi, il 100% dei pazienti che assumevano idrossiclorochina e azitromicina presentavano un tampone nasofaringeo negativo a 6 giorni dall'inizio della terapia, rispetto al 57,1% della sola idrossiclorochina e al 12,5% del gruppo di controllo.

Dosaggio:

- Adulti: 500 mg il primo giorno, poi 250 mg al giorno per altri 4 giorni
- Bambini: 15 mg/kg il primo giorno, poi 7.5 mg/kg una volta al giorno per 4 giorni

Interazioni farmacologiche

I farmaci utilizzati per la terapia dell'infezione da SARS-Cov-2, soprattutto lopinavir/ritonavir, possono avere importanti interazioni farmacologiche con altri farmaci.

Prima di somministrarli valutare le possibili interazioni su: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Consenso informato

Per tutti i farmaci deve essere richiesto il consenso per utilizzo *off-label* e devono essere seguite le procedure previste dall'Azienda sanitaria di riferimento.

Per quanto riguarda il Remdesivir, trattandosi di un farmaco sperimentale, devono essere seguite le procedure per uso compassionevole.

Referenze

- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Accessed 4 Apr 2020.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; doi:10.1111/apa.15270.
- Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, Liu ZS. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020; doi:10.1007/s12519-020-00354-4.
- Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12- April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 6 April 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020; doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
- Società Italiana di Malattie Infettive Tropicali. Sezione Regione Lombardia. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19 Edizione 2.0, 13 marzo 2020. <http://www.simit.org/medias/1568-covid19-vademecum-20-13-marzo-2020.pdf>. Accessed 4 Apr 2020.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim Guidance 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed 4 Apr 2020.
- Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16:428-39.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020;21:e52-e106.

- Parshuram CS, Duncan HP, Joffe AR, Farrell CA, Lacroix JR, Middaugh KL, et al. Multicentre validation of the bedside paediatric early warning system score: a severity of illness score to detect evolving critical illness in hospitalised children. *Crit Care*. 2011;15:R184.
- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020 Mar 17;368:m1086. doi: 10.1136/bmj.m1086.
- European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. March 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. Accessed 4 Apr 2020.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Recommendations for inhaled asthma controller medications. March 19, 2020. <https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/>. Accessed 4 Apr 2020.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print]
- Tachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 [Epub ahead of print]
- Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, Goldenberg NA. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica* 2015;100:1045-50.
- Jaffray J, Young G. Developmental hemostasis: clinical implications from the fetus to the adolescent. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1407-17.
- Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med*. 2018;19:e1-e42.
- National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. March 3, 2020. http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf. Accessed 4 Apr 2020.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; doi:10.1056/NEJMoa2001282.

- COVID. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid&term=&cntry=&state=&city=&dist=>. Accessed 4 Apr 2020.
- European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Kaletra. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaletra>. Accessed 4 Apr 2020.
- European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Prezista. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prezista>. Accessed 4 Apr 2020.
- European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Rezolsta. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rezolsta>. Accessed 4 Apr 2020.
- Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
- Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020; doi:10.1016/j.tmaid.2020.101615.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-71.
- Sperimentazioni cliniche - COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>. Accessed 4 Apr 2020.
- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14:58-60.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14:72-73.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; doi:10.1093/cid/ciaa237.
- Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi for the multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia (Article in Chinese) 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.

- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Centers for Disease Control and Prevention. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. March 21, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>. Last accessed: 27 March 2020.
- Favipiravir: aggiornamento della valutazione della CTS. <https://www.aifa.gov.it/-/favipiravir-aggiornamento-della-valutazione-della-cts>. Accessed 4 Apr 2020.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020:104787 [Epub ahead of print]
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for RoActemra (tocilizumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>. Accessed 4 Apr 2020.
- European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. March 18, 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf. Accessed 4 Apr 2020.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W , Wang D , Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1*. Accessed 4 Apr 2020.
- Mehta P., McAuley DF., Brown M., et al COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression *Lancet* 2020; 395 (0229):1033-1034.
- Maxmen A. How blood from coronavirus survivors might save lives. *Nature* 2020;580:16-17.
- Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020; doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
- COVID-19 drug interactions. <https://www.covid19-druginteractions.org/>. Accessed 4 Apr 2020.

Tabella 1: Pediatric Acute respiratory distress syndrome (adattato da: *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group, 2015*)

Età	Escludere pazienti con patologia polmonare perinatale			
Timing	Entro 7 giorni dall'evento			
Origine dell'edema	Insufficienza respiratoria non completamente spiegata dall'insufficienza cardiaca o dal sovraccarico idrico			
Imaging polmonare	Riscontro di nuovo/i infiltrato/i compatibile con patologia acuta del parenchima polmonare			
Ossigenazione	Ventilazione meccanica non-invasiva	Ventilazione meccanica invasiva		
	PARDS (non stratificazione per severità)	Lieve	Moderata	Severa
	Ventilazione con maschera facciale o CPAP ³ 5 cm H ₂ O PF ratio ≤ 300 SF ratio ≤ 264	4 ≤ OI < 8 5 ≤ OSI < 7,5	8 ≤ OI < 16 7,5 ≤ OSI < 12,3	OI ³ 16 OSI ³ 12,3
Popolazioni speciali				
Cardiopatia cianogena	Criteri standard per età, timing, origine dell'edema e <i>imaging</i> polmonare compatibile con deterioramento acuto non spiegato dalla patologia cardiaca di base			
Patologia polmonare cronica	Criteri standard per età, timing, origine dell'edema e <i>imaging</i> polmonare compatibile con nuovi infiltrati e deterioramento acuto dell'ossigenazione rispetto al <i>baseline</i> che rispetti i criteri sovrastanti			
Disfunzione ventricolare sinistra	Criteri standard per età, timing, origine dell'edema e <i>imaging</i> polmonare compatibile con nuovi infiltrati e deterioramento acuto dell'ossigenazione rispetto al <i>baseline</i> che rispetti i criteri sovrastanti non spiegato dalla disfunzione del ventricolo sinistro			

OI: oxygenation index; OSI: oxygenation index using SpO₂; PF ratio: PaO₂/FiO₂; SF ratio: SpO₂/FiO₂

Tabella 2: Bedside Pews (adattato da: *Parshuram CS, Crit Care 2011*)

Parametri	Età	Punteggio parziale parametro			
		0	1	2	4
Frequenza cardiaca, bpm	<3 mesi da 3 a 12 mesi da 1 a 4 anni da 5 a 12 anni ≥ 12 anni	>110 e <150 >100 e <150 >90 e <120 >70 e <110 >60 e <100	≥ 150 e ≤110 ≥ 150 e ≤100 ≥ 120 e ≤90 ≥ 110 e ≤70 ≥ 100 e ≤60	≥ 180 e ≤90 ≥ 170 e ≤80 ≥ 150 e ≤70 ≥ 130 e ≤60 ≥ 120 e ≤50	≥ 190 e ≤80 ≥ 180 e ≤70 ≥ 170 e ≤60 ≥ 150 e ≤50 ≥ 140 e ≤40
Pressione sistolica, mmHg	<3 mesi da 3 a 12 mesi da 1 a 4 anni da 5 a 12 anni ≥ 12 anni	>60 e <80 >80 e <100 >90 e <110 >90 e <120 >100 e <130	≥ 80 e ≤60 ≥ 100 e ≤80 ≥ 110 e ≤90 ≥ 120 e ≤90 ≥ 130 e ≤100	≥ 100 e ≤50 ≥ 120 e ≤70 ≥ 125 e ≤75 ≥ 140 e ≤80 ≥ 150 e ≤85	≥ 130 e ≤45 ≥ 150 e ≤60 ≥ 160 e ≤65 ≥ 170 e ≤70 ≥ 190 e ≤75
Tempo di refill, s		<3			≥3
Frequenza respiratoria, atti/min	<3 mesi da 3 a 12 mesi da 1 a 4 anni da 5 a 12 anni ≥ 12 anni	>29 e <61 >24 e <51 >19 e <41 >19 e <31 >11 e <17	≥ 61 e ≤29 ≥ 51 e ≤24 ≥ 41 e ≤19 ≥ 31 e ≤19 ≥ 17 e ≤11	≥ 81 e ≤19 ≥ 71 e ≤19 ≥ 61 e ≤15 ≥ 41 e ≤14 ≥ 23 e ≤10	≥ 91 e ≤15 ≥ 81 e ≤15 ≥ 71 e ≤12 ≥ 51 e ≤10 ≥ 30 e ≤9
Lavoro respiratorio		Normale	Lieve aumento	Moderato aumento	Forte aumento/apnea
SpO ₂ , %		>94	91-94	≤90	
O ₂ terapia		Aria ambiente		≤4 L/min o <50%	≥4 L/min o ≥50%