

Relazione sulle problematiche inerenti la Terapia Intensiva e l’Emergenza durante la Pandemia da SARS-CoV-2.

Prof. Massimo Antonelli

Past President della Società Europea di Medicina Intensiva (ESICM) e della SIAARTI, Direttore Dip. Scienze Emergenza, Anestesiologiche e della Rianimazione, Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma

Premessa

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è un'infezione del tratto respiratorio causata da un coronavirus emergente, SARS-CoV-2, che è stato riconosciuto per la prima volta a Wuhan, in Cina, nel dicembre 2019. Il sequenziamento genetico del virus suggerisce che SARS-CoV-2 è un betacoronavirus strettamente legato al virus SARS ([WHO Clinical management of severe acute respiratory infection \(SARI\) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. 13 March 2020.](#)

[Team NCPERE Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases \(COVID-19\) – China. China CDC Weekly. 2020;2\(8\):113-22.](#)

[ISS. Sezione ISS per Coronavirus. https://www.iss.it/coronavirus\).](https://www.iss.it/coronavirus)

Mentre la maggior parte delle persone con COVID-19 sviluppa una malattia lieve o non complicata, circa il 14% sviluppa una malattia grave che richiede il ricovero in ospedale e il supporto dell'ossigeno e il 5% richiede l'ammissione in un'unità di Terapia Intensiva ([JAMA. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4031](#)). Nei casi più gravi, COVID-19 può essere complicato da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sepsi e shock settico, insufficienza multiorgano, con interessamento particolare di rene e cuore ([Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020. Epub 2020/02/28. doi: 10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5. PubMed PMID: 32105632.](#)).

La pandemia virale COVID-19 rappresenta una sfida senza precedenti ai servizi di Terapia Intensiva. L'età avanzata e le co-morbilità sono state riportate come fattori di aumentato rischio di mortalità.

Recenti analisi multivariate hanno confermato che l'età avanzata, un punteggio SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) più elevato e un D-dimero > 1 µg / L, al momento del ricovero si associano a una mortalità più elevata ([Tang X, Du R, Wang R, et al. Comparison of Hospitalized Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by COVID-19 and H1N1. Chest. 2020 Mar 26. pii: S0012-3692\(20\)30558-4. doi:10.1016/j.chest.2020.03.032](#))

La capacità delle TI Italiane in era pre e Post Covid

La usuale occupazione dei posti letto (PL) delle terapie intensive Italiane oscilla tra l'88 e il 90% ([fonte GiViTi, Mario Negri](#)). In tempi normali la numerosità dei PL di TI si è dimostrata spesso al di sotto delle necessità. Non è infrequente che durante i periodi invernali di maggior flusso di pazienti l'occupazione dei PL di TI in molti ospedali raggiunga la massima capacità, costringendo ad assistere pazienti gravi nelle sale rosse dei PS o ad occupare con malati intensivi i PL delle TI postoperatorie, rinviando l'esecuzione di interventi chirurgici complessi bisognevoli di ricovero in terapia intensiva nelle prime fasi post-operatorie.

Inoltre, non tutte le terapie Intensive hanno un parco aggiornato di attrezzature e un team di Anestesisti Rianimatori dedicato (in molti casi gli anestesisti coprono i turni di Camera Operatoria e le terapie intensive svolgono una mera funzione di monitoraggio postoperatorio.)

Il Ministero della Sanità ([Linee di indirizzo organizzative per il potenziamento della rete ospedaliera per emergenza COVID-19 \(art 2 decreto-legge 19 maggio 2020 n. 34\)](#)) ha tracciato per il periodo prima della pandemia da COVID 19 il prospetto della disponibilità dei posti letto, evidenziando poi l'esigenza di un incremento sulla base dei dati epidemiologici. Tale potenziamento è stato messo in atto in emergenza, creando centinaia di posti letto aggiuntivi, attrezzati anche nei reparti convenzionali (vedi tabella 1 del documento) e per i quali il DECRETO-LEGGE 19 maggio 2020, n. 34 ha sancito il consolidamento.

Tabella 1 - Fabbisogno Posti letto

Cod. regione	Regione	TERAPIA INTENSIVA Posti letto pre emergenza (HSP)	TERAPIA INTENSIVA Incremento posti letto per fabbisogno aggiuntivo (PL da attivare)	TERAPIA INTENSIVA Totale posti letto	TERAPIA SEMIINTENSIVA POSTI LETTO (PL da riconvertire)
		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c=a+b</i>	<i>d</i>
010	Piemonte	327	299	626	305
020	Valle d'Aosta	10	8	18	9
030	Lombardia	861	585	1.446	704
041	PA di Bolzano	37	40	77	37
042	PA di Trento	32	46	78	38
050	Veneto	494	211	705	343
060	Friuli Venezia Giulia	120	55	175	85
070	Liguria	180	43	223	109
080	Emilia Romagna	449	192	641	312
090	Toscana	374	162	536	261
100	Umbria	70	57	127	62
110	Marche	115	105	220	107
120	Lazio	571	274	845	412
130	Abruzzo	123	66	189	92
140	Molise	30	14	44	21
150	Campania	335	499	834	406
160	Puglia	304	275	579	282
170	Basilicata	49	32	81	39
180	Calabria	146	134	280	136
190	Sicilia	418	301	719	350
200	Sardegna	134	102	236	115
TO TALE		5.179	3.500	8.679	4.225

In sostanza in era pre-COVID 19 erano disponibili 12,5 pl ogni 100.000 abitanti (0.12 per 1000 abitanti), contro i 29.2 /100.00 abitanti della Germania (0,3 per 1000 abitanti) (Fig 1) ([Intensive Care Med \(2012\) 38:1647–1653 DOI 10.1007/s00134-012-2627-8](#)), insufficienti per le necessità quotidiane e tantomeno per crisi pandemiche come quella attuale. L'incremento attuale porterà in modo stabile a 0.14 posti letto di terapia intensiva per 1000 abitanti, con relative attrezzature e personale.

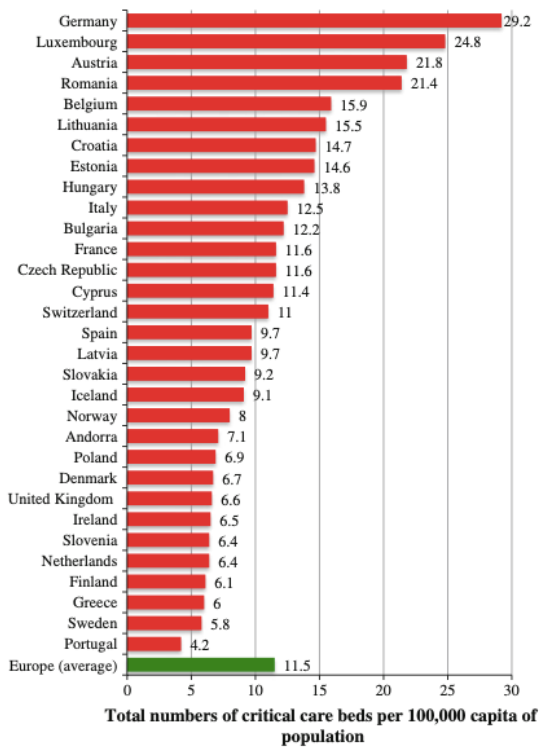


Figura 1

Risulta evidente come la situazione emergenziale descritta, il tasso di occupazione delle terapie intensive e l'iperafflusso di malati affetti da COVID 19 nel periodo tra la fine di Febbraio e il mese di Aprile, nonché i riflessi psicologici sulla popolazione abbiano avuto nel territorio Italiano un grande peso su tutto il sistema dell'emergenza per le patologie tempo-dipendenti come l'infarto acuto del miocardio (condizionando anche i tempi di ricovero con il soccorso del 118 costantemente impegnato per l'emergenza COVID 19), l'ictus e il trauma. Un impatto riverberatosi in modo importante anche sui ricoveri elettivi chirurgici.

Due esempi: La Società Italiana di Cardiologia ha pubblicato sull' European Heart Journal ([Reduction of Hospitalizations for Myocardial Infarction in Italy in the COVID-19 Era. Eur Heart J. 2020 May 15;ehaa409. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa409](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409)) uno studio multicentrico nazionale, condotto in 54 ospedali, per valutare i pazienti acuti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva Coronarica (Utic), nella settimana 12/19 marzo, durante la pandemia di Covid-19, confrontandola con quella dello stesso periodo del 2019, registrando una mortalità tre volte maggiore rispetto allo stesso periodo del 2019, passando al

13.7% dal 4.1 %. Un aumento dovuto nella maggior parte dei casi a un infarto non trattato o trattato tardivamente. Infatti, il tempo tra l'inizio dei sintomi e la riapertura della coronaria durante il periodo Covid è aumentato del 39%. All'aumento della mortalità è associata una sorprendente riduzione dei ricoveri per infarto superiore al 60%.

Secondo uno studio pubblicato sul British Journal of Surgery (*Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. Br J Surg. 2020 May 12. doi: 10.1002/bjs.11746*), oltre 28 milioni di operazioni programmate (3 su 4, 72,3%) potrebbero essere cancellate nel mondo nel corso del 2020 a causa del COVID 19: 2,4 milioni per ogni settimana in più di emergenza. Tra questi potrebbero essere 2,3 milioni gli interventi per tumore annullati o posticipati e 6,3 milioni quelli di ortopedia. Lo studio si è basato sull'analisi dell'attività di 359 ospedali in 71 Paesi del mondo.

Il peso del tempo e della severità dei ricoveri

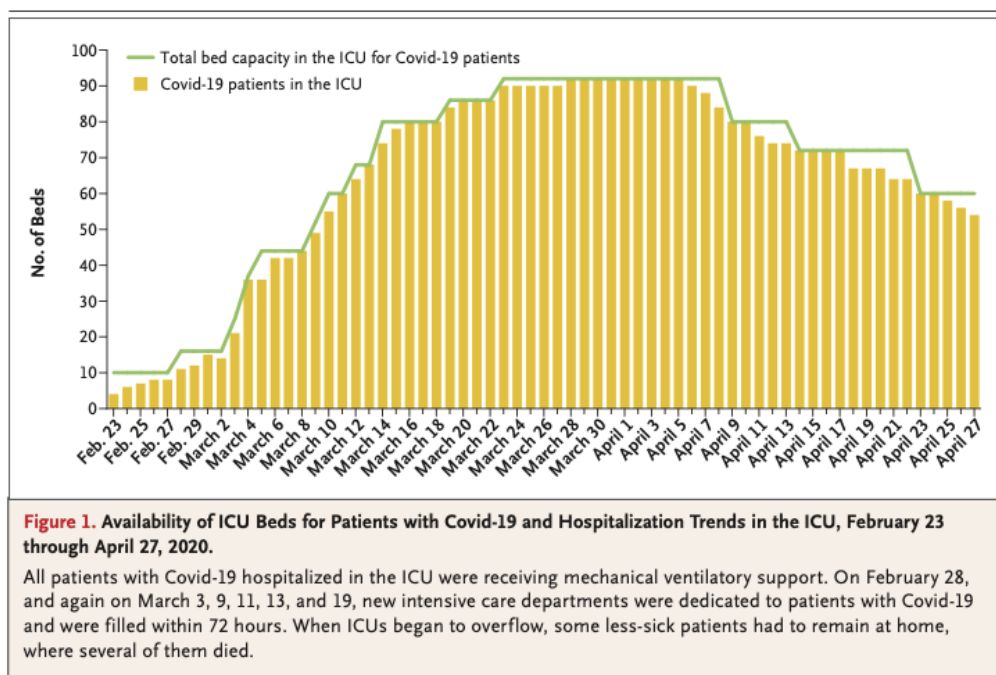
Tra i pazienti ospedalizzati con il COVID 19 in Cina la percentuale di coloro che hanno richiesto ricovero in TI è oscillato 5 e il 32% (*GuanWJ,NiZY,HuY,etal;ChinaMedical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. Published online February 28, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032, HuangC,WangY,LiX,etal.Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5*)

L'Italia è stato il primo paese del mondo occidentale a dover affrontare un grande numero di pazienti infetti con elevata morbilità e mortalità associate alla diffusione epidemica necessitanti il ricovero in TI. Quanto avvenuto nelle regioni del Nord Italia rappresenta un caso emblematico.

In Lombardia, che ha subito il primo impatto imprevedibile e subitaneo della Pandemia, nel periodo tra il 20 febbraio e il 18 marzo, le TI hanno dovuto accogliere il 9% (1593 pazienti) dei 17.713 risultati

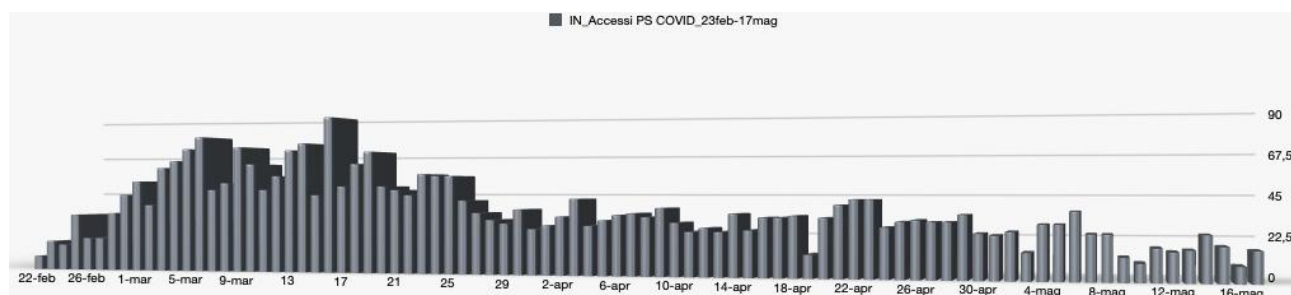
positivi nello stesso periodo, saturando rapidamente gli 861 posti letto disponibili e rendendo necessaria la creazione di posti letti intensivi aggiuntivi fuori dalle terapie intensive, come accaduto in tutto il mondo, con la differenza che l'Italia è stato il primo paese occidentale a dover affrontare un elevato, contemporaneo numero di pazienti che giungevano in ospedale in condizioni serie, affetti da un virus non conosciuto e senza terapie efficaci.

Come esempio, i dati pubblicati riguardanti i volumi di pazienti giunti all'ospedale ASST–Papa Giovanni XXIII di Bergamo testimoniano come i flussi abbiano raggiunto l'acme di oltre 90 pazienti da sottoporre a ventilazione meccanica in TI nello stesso momento (*Adaptations and Lessons in the Province of Bergamo DOI: 10.1056/NEJMc2011599*) nel periodo tra il 20 marzo 2020 e 20 aprile, insieme ad ospedali più piccoli come quello di Alzano (che aveva visto il 23 febbraio il primo paziente nella provincia bergamasca) e che sono andati molto rapidamente a saturazione delle loro capacità di ricovero. La rappresentazione grafica bene illustra la situazione verificatasi.



I dati del PS dell'Ospedale ASST–Papa Giovanni XXIII di Bergamo inoltre evidenziano flussi di oltre 80 pazienti al giorno. Molti di questi necessitavano di ricovero intensivo, superando

quotidianamente di molto le disponibilità dei PL in Rianimazione/TI



Se a questo si aggiunge la durata media dei ricoveri in TI che è stata intorno ai 10 gg ([JAMA. doi:10.1001/jama.2020.5394](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394)), con numerosi pazienti rimasti in Rianimazione/TI per oltre 3 settimane, si comprende facilmente come con PL di TI siano giunti a saturazione rimanendovi a lungo, e costringendo ad assistere pazienti ventilati fuori dalle terapie intensive.

La necessità di assistere un numeroso gruppo di malati in ventilazione invasiva e non invasiva fuori dalle terapie intensive, a causa della saturazione dei PL intensivi e il totale impegno degli Anestesisti Rianimatori durante la massima affluenza di pazienti, ha comportato il ricorso all'aiuto di non specialisti in Anestesia e Rianimazione. Questi ultimi sono stati chiamati ad assolvere compiti per loro inusuali attraverso un training rapido e con una supervisione di massima degli specialisti disponibili.

La grave condizione emergenziale, di grave carenza di strumenti e personale in cui la Sanità si è trovata nell'acme della pandemia, specialmente nelle regioni del Nord Italia, ha posto seri problemi in termini di triage dei pazienti e di scelte terapeutiche per l'allocazione delle risorse disponibili.

I medici sono stati chiamati a compiere scelte drammatiche, orientandosi tuttavia in base alle linee di indirizzo delle Società Scientifiche ([SIAARTI, Raccomandazioni di etica clinica per l'ammissione a trattamenti intensivi e per la loro sospensione, in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili, 6.3.2020](https://www.siaarti.it/wordpress/wp-content/uploads/2020/06/Raccomandazioni-di-etica-clinica-per-lammissione-a-trattamenti-intensivi-e-per-la-loro-sospensione-in-condizioni-eccezionali-di-squilibrio-tra-necessita-e-risorse-disponibili-6.3.2020.pdf)), non scevre da controversie, ma sostanzialmente basandosi su criteri di natura clinica.

A questo proposito il Comitato Nazionale di Bioetica ([COVID-19: LA DECISIONE CLINICA IN CONDIZIONI DI CARENZA DI RISORSE E IL CRITERIO DEL "TRIAGE IN EMERGENZA PANDEMICA" 8 aprile 2020](#)) ha espresso con chiarezza l'importanza dell'approccio clinico e della proporzionalità come criterio ispiratore della condotta medica anche in condizioni di estrema emergenza pandemica, richiamando i principi di **appropriatezza clinica e attualità**: *"Il Comitato ritiene che il triage in emergenza pandemica, si debba basare su una premessa, la preparedness (predisposizione di strategie di azione nell'ambito della sanità pubblica, in vista di condizioni eccezionali, con una filiera trasparente nelle responsabilità), la appropriatezza clinica (valutazione medica dell'efficacia del trattamento rispetto al bisogno clinico di ogni singolo paziente, con riferimento alla urgenza e gravità del manifestarsi della patologia e alla possibilità prognostica di guarigione, considerando la proporzionalità del trattamento), l'attualità che inserisce la valutazione individuale del paziente fisicamente presente nel pronto soccorso nella prospettiva più ampia della "comunità dei pazienti" con una revisione periodica delle liste di attesa".*

Nonostante tale situazione generale, la mortalità delle ARDS indotte dal COVID 19 si è mantenuta intorno al 30% ([JAMA. doi:10.1001/jama.2020.5394 Published online April 6, 2020](#)), così come poi è stato nel periodo successivo negli altri ospedali Italiani, dove l'impatto epidemico è stato più tardivo, consentendo almeno una maggiore "preparedness". Per contro la mortalità riportata in letteratura è oscillata tra il 38% ([HuangC, WangY, Li ,etal. Clinica lfeatures of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395\(10223\):497-506. doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](#)) e il 78% ([ZhouF,YuT,DuR, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395\(10229\):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](#)).

Di grande importanza è sottolineare come la mortalità dell'ARDS conseguente al SARS-CoV-2, oscillante in media tra il 30 e il 45%, non è stata differente da quanto riportato in letteratura riguardo alle ARDS di natura infettiva o legate ad altre cause. In un campione internazionale di 2377 ARDS da

varia causa, la mortalità infatti si è attestata intorno al 30% per le forme più lievi, 35% per le sindromi a gravità moderata e 43% per le forme gravi (*Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries, AMA. 2016;315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291*)

Dati più recenti riguardanti gli Stati Uniti nello stato di New York riportano risultati simili (*JAMA. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775*) sottolineando differenze di mortalità regionali nella popolazione generale (*JAMA RESEARCH LETTER Variation in COVID-19 Hospitalizations and Deaths Across New York City Boroughs, Published online April 29, 2020*)

Terapia e Tecniche di supporto alle funzioni vitali in TI

Il dr. Sanders il 13 aprile con la Pandemia in Italia ancora in fase di estrema diffusione concludeva la review sulle terapie contro il COVID 19 come segue (*JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019 pubblicato on line il 13 Aprile 2020*): *“La pandemia da Covid 19 rappresenta la più grande crisi sanitaria globale della nostra generazione dopo la pandemia influenzale del 1918.*

La rapidità e il volume di trials clinici lanciati per investigare terapie potenziali per il COVID 19 ha posto in luce la necessità di produrre evidenze scientifiche di alta qualità anche nel mezzo della Pandemia. Fino ad ora nessuna terapia si è dimostrata efficace”. La pubblicazione di numerosi studi successivi a quella data non ha mutato la situazione. Anche studi positivi a favore di alcune terapie antivirali come il Remdesivir sono rimasti interlocutori (*Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10;NEJMoa2007016. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. Online ahead of print. PMID: 32275812*), con la pubblicazione di studi successivi non conclusivi. In tutte le terapie intensive Italiane per il trattamento farmacologico dei pazienti intensivi ci si è basati sui dati disponibili al

momento, soggetti ad una variabilità legata all'evolversi dinamico delle conoscenze su un virus fino ad oggi sconosciuto.

In considerazione del coinvolgimento del sistema microvascolare e della presenza di tromboembolie venose e polmonari in corso di malattia da SARS-CoV-2, la terapia con eparina ha ricevuto un certo interesse (*Anticoagulant Treatment Is Associated With Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients With Coagulopathy. J Haemost 2020 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr 27*). L'impatto di questo trattamento in ambito intensivologico è di difficile valutazione in quanto tutti i pazienti ammessi in TI ricevono una profilassi da linea guida contro le trombosi venose profonde, a base di eparina a basso peso molecolare, avendo già una "protezione" di base. E' in corso uno studio randomizzato e controllato promosso dall'Università di Bologna di cui si attendono i risultati.

Il quadro dell'insufficienza respiratoria della SARS-CoV-2 ha sostanzialmente ricalcato quello descritto dalle definizioni internazionali di Berlino per l'ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) (*JAMA. 2012;307(23):2526-2533 Published online May 21, 2012. doi:10.1001/jama.2012.5669*) riassunte nella tabella seguente:

Table 3. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome	
Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	200 mm Hg < PaO ₂ /Fio ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H ₂ O ^c
Moderate	100 mm Hg < PaO ₂ /Fio ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O
Severe	PaO ₂ /Fio ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O

Come tutte le ARDS trattate sino ad ora, anche l'insufficienza respiratoria grave da COVID 19 ha visto applicare le **tradizionali tecniche** di ossigenoterapia ad alti flussi umidificati e riscaldati (HFOT), di ventilazione noninvasiva e invasiva protettiva (bassi Volumi correnti, livelli moderati di Pressione

di fine Espirazione (PEEP) tarati in ragione della risposta respiratoria, nonché l'utilizzo di bloccanti neuromuscolari nelle prime 24-48 ore, di tecniche di pronazione fino al ricorso all' ECMO (ossigenazione extracorporea) (*Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases, Lancet Respir Med 2020; 8: 518–269*).

In ottemperanza alle raccomandazioni il ricorso alle varie tecniche è stato modulato, come di norma, in base alla gravità del quadro respiratorio.

Molti malati sono stati trattati inizialmente o per tutto il decorso della malattia utilizzando il Casco come sistema di erogazione di CPAP o Pressure support in ventilazione noninvasiva (*New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet--a pilot controlled trial. Crit Care Med. 2002 Mar;30(3):602-8. doi: 10.1097/00003246-200203000-00019.*

Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial JAMA. 2016;315(22):2435-2441.

doi:10.1001/jama.2016.6338). Coloro che nonostante questo ausilio non miglioravano la loro ossigenazione (PaO₂/FiO₂) venivano poi intubati e trattati in modo invasivo come descritto. I trattamenti ventilatori si sono perciò attenuti alle raccomandazioni e alle linee guida esistenti, a quelle pubblicate dall'OMS il 13 Marzo 2020 nel documento dal titolo "*Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected*" e aggiornate nella versione pubblicata il 27 maggio 2020. (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>), <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>, (*Intensive Care Med (2017) 43:304–377 DOI 10.1007/s00134-017-4683-6*), (*Petrucci N, De Feo C (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003844*). Tali raccomandazioni sono state applicate nel trattamento dei pazienti con ARDS da COVID 19 durante la pandemia, così come lo sono state in era pre-COVID 19 per altre forme di ARDS.

Il campione dei primi 1500 pazienti lombardi dimostra come questi criteri siano stati rispettati (88-90% di pazienti ventilati invasivamente con intubazione endotracheale, il 12 % con ventilazione

noninvasiva o ossigenoterapia ad alto flusso, 30% con l'utilizzo della pronazione e circa l'1-2% in ECMO (*JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.5394 Published online April 6, 2020)

L'utilizzo della ventilazione noninvasiva, nei vari quadri di insufficienza respiratoria, anche al di fuori delle TI intensive si è tradotto in tassi di mortalità in linea con i dati riportati in letteratura (21% per le forme lievi, 28% nelle forme moderate e 40% nelle forme gravi) (*Noninvasive Ventilation of Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights From the LUNG SAFE Study, Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 1;195(1):67-77. doi: 10.1164/rccm.201606-1306OC)

I casi più gravi di malattia da COVID-19 nei pazienti ricoverati in TI possono evolvere verso la sepsi e lo shock settico, o l'insufficienza multiorgano, con interessamento particolare della funzione renale e cardiocircolatoria.

A supporto dei deficit multiorgano sono state e vengono seguite le raccomandazioni correntemente applicate in queste condizioni e valide anche prima della pandemia, ricorrendo all'ausilio della dialisi o del sostegno del circolo con farmaci vasoattivi e inotropi (*Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, Intensive Care Med* (2017) 43:304–377 DOI 10.1007/s00134-017-4683-6;

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Intensive Care Med. 2020 May;46(5):854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. Epub 2020 Mar 28;

Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.PMID: 23732715)

