

## RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 30.03-05.04 2020

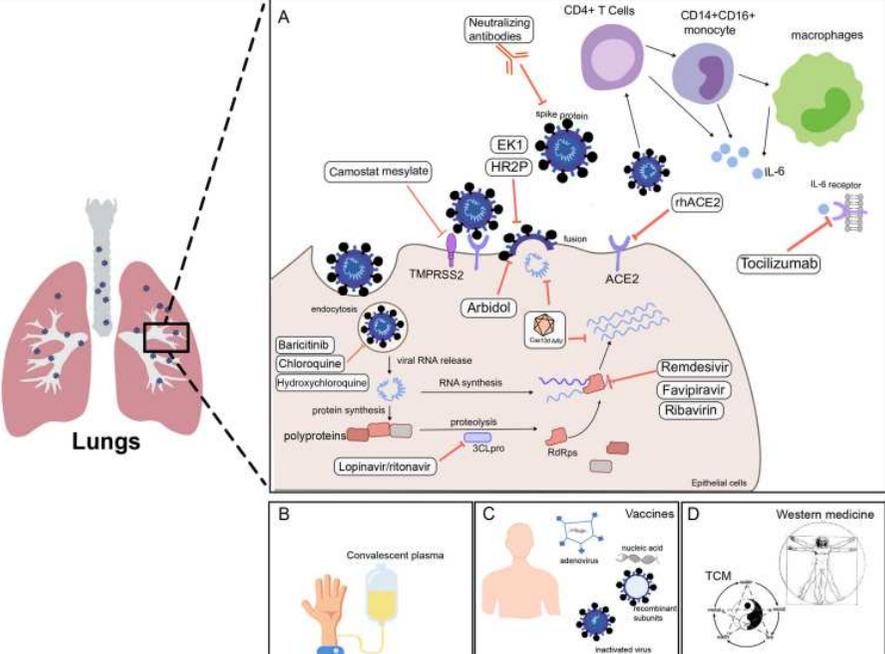
UOC MALATTIE INFETTIVE

DR. ALBERTO BORGHETTI

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Feng Pan Radiology	<b>Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia</b>	Valutare il grado di coinvolgimento dei lobi polmonari a seconda dello stadio di malattia	Stadio 1 (0-4 giorni) : maggiori le alterazioni ground-glass e in parte crazy paving rispetto alla consolidazione ; Stadio 2 (5-8 giorni) : estensione a più lobi con più pattern crazy paving e consolidato ; Stadio 3 (9-13 giorni) : aspetto maggiormente consolidato Stadio 4 (>=14 giorni) : parziale riassorbimento delle consolidazioni senza pattern crazy paving

<p>Wu C et al. JAMA</p>	<p><b>Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.</b></p>	<p>Fattori associati con ARDS e morte</p>	<p>Età maggiore associata a più alto rischio di sviluppo di ARDS e morte, probabilmente legata a una ridotta risposta immunitaria. Sebbene la febbre elevata fosse associata a sviluppo di ARDS, è stata anche associata con outcomes migliori tra i pazienti con ARDS. Il trattamento con metilprednisolone può essere di beneficio per i pazienti che sviluppano ARDS.</p>
<p>Journal of Internal Medicine Wu et al.</p>	<p><b>Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).</b></p>	<p>Studio dei fattori associati a severità e prognosi peggiori</p>	<p>Pazienti anziani e con più comorbidità sono a maggior rischio di sperimentare una severa progressione dei sintomi. Un inizio più precoce di terapia è associato a rallentamento nella progressione verso forme di malattia più gravi.</p>
<p>Qin et al. Hepatology</p>	<p><b>Perioperative Presentation of COVID-19 Disease in a Liver Transplant Recipient</b></p>	<p>Descrizione di un caso clinico</p>	<p>Paziente con infezione da Coronavirus nell'immediato post-operatorio dopo intervento di trapianto di fegato.</p>

<p>Li et al. Journal of Medical Virology</p>	<p><b>Stability Issues of RT-PCR Testing of SARS-CoV-2 for Hospitalized Patients Clinically Diagnosed with COVID-19.</b></p>	<p>Risultati della RT-PCR</p>	<p>I risultati della RT-PCR sono variabili, in particolare in considerazione dello stadio di malattia e del trattamento. Bisogna dare maggiore enfasi a indicatori clinici e radiologici, in particolare la TAC dovrebbe essere utilizzata non solo per la diagnosi e il trattamento ma anche per l'isolamento, il recupero e il trasferimento per pazienti ospedalizzati con diagnosi clinica di COVID-19 durante l'epidemia corrente.</p>
<p>Madjid et al. JAMA Cardiology</p>	<p><b>Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System A Review</b></p>	<p>Associazione fra COVID-19 e malattia cardiovascolare</p>	<p>Una larga proporzione di pazienti ha malattie cardiovascolari e/o fattori di rischio cardiovascolari. Il danno cardiaco acuto rilevato dall'incremento della troponina si osserva comunemente nei pazienti con malattia severa ed è fortemente associato alla mortalità</p>
<p>Li et al. Antimicrobial agents and chemotherapy</p>	<p><b>Updated approaches against SARS-CoV-2</b></p>	<p>review sulle differenti strategie terapeutiche</p>	

			 <p>The diagram is divided into four parts: A, B, C, and D. Part A is a detailed molecular diagram of SARS-CoV-2 infection in epithelial cells. It shows the virus's spike protein binding to ACE2 receptors, leading to fusion and endocytosis. Key enzymes like TMPRSS2 and Cathepsin are involved. The viral RNA is released and undergoes synthesis and proteolysis, involving RdRp and 3CLpro. Various drugs are shown targeting these processes: Camostat mesylate, EK1, HR2P, and Arbidol target the spike protein and fusion; Baricitinib, Chloroquine, and Hydroxychloroquine target viral RNA synthesis; Lopinavir/ritonavir targets proteolysis. Part B shows convalescent plasma. Part C shows different vaccine types: adenovirus, nucleic acid, recombinant subunits, and inactivated virus. Part D shows Western medicine (Remdesivir, Favipiravir, Ribavirin) and TCM (Traditional Chinese Medicine).</p>
<p>Li et al. Science</p>	<p><b>Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2)</b></p>	<p>Modello matematico per stimare il rischio di trasmissione del virus da portatori asintomatici</p>	<p>Prima delle restrizioni sui viaggi del 23/01/2020, si stima che l'86% di tutte le infezioni non era documentata. (95% CI: [82%–90%])</p> <p>Il tasso di contagio delle infezioni non documentate è circa il 55% di quelle documentate. Quindi, in virtù dei grandi numeri, le infezioni non documentate sono state la causa del 79% dei casi documentati. Questo spiega la rapida diffusione geografica del SARS-CoV2 e indica che il contenimento del virus sarà particolarmente difficoltoso.</p>

Guo et al. Clinical Infectious Diseases	<b>Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19)</b>	Studio della risposta umorale come marcatore diagnostico	Rispetto all'esordio dei sintomi, il tempo per la rilevazione degli anticorpi IgM e IgA è di 5 giorni (IQR 3-6), mentre le IgG sono rilevate dopo 14 giorni (IQR 10-18). Il positive rate è dell' 85.4%, 92.7% e 77.9%, rispettivamente.  Conclusione: la rilevazione degli anticorpi può favorire la diagnosi anche dei casi subclinici.
Guastalegname, Vallone Clinical Infectious Diseases	<b>Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment?</b>	Letter all'editor sulla mancata evidenza di efficacia in vivo della cloroquina	Warning al clinico sull'utilizzo della cloroquina : monitorizzare strettamente gli effetti clinici, dal momento che  1) nessuna infezione acuta è stata curata con successo nell'uomo ;  2) non ci sono prove dell'efficacia nei modelli in vivo;  3) l'effetto immune non è predicibile, soprattutto perché la patogenesi del SARS-CoV2 non è delucidata
Poston et al. JAMA Clinical Guidelines Synopsis	<b>Management of Critically Ill Adults With COVID-19</b>	Bundles per la gestione del paziente critico con COVID-19	Riguardo alla terapia :  1) L'uso dello steroide è suggerito solo nella ARDS ;  2) Nei pz con ventilazione meccanica e insufficienza respiratoria, l'uso di antibiotici è suggerito, valutando il paziente per successiva de-escalation ;  3) In caso di febbre è suggerito l'uso di farmaci per il controllo termico rispetto all'assenza di trattamento farmacologico.

			4) Non ci sono evidenze riguardo all'efficacia di : agenti antivirali, IFN, idrossiclorochina/cloroquina, tocilizumab
Kalil, JAMA	<b>Treating COVID-19— Off label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics</b>	Viewpoint di JAMA riguardo alla terapia	Il rapido e simultaneo uso della terapia di supporto e dei trials randomizzati è l'unico modo per trovare trattamenti efficaci e sicuri per COVID-19.
Elsevier	<b>Novel Coronavirus Information Center</b>	sito di informazioni utili e aggiornate	<a href="https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center">https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center</a>
Steardo et al. Acta Physiologica	<b>Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19.</b>	Neotropismo di SARS-CoV-2	I coronavirus sono virus neurotropi, potendo entrare nel SNC attraverso varie strade (sia attraverso l'inoculo nasale sia per via trans-sinaptica lungo i nervi periferici). In maniera peculiare possono infettare i neuroni nel tronco-encefalo nei nuclei che presiedono il controllo cardio-respiratorio.
Zhang et al. Journal of Medical Virology	<b>Detectable SARS-CoV-2 Viral RNA in Feces of Three Children during Recovery Period of COVID-19 Pneumonia.</b>	Case reports su COVID-19 pediatrico	Dopo negativizzazione del tampone naso-faringeo, 3 bambini continuano a manifestare espulsione di RNA virale dalle feci dopo più di 10 giorni dalla dimissione.

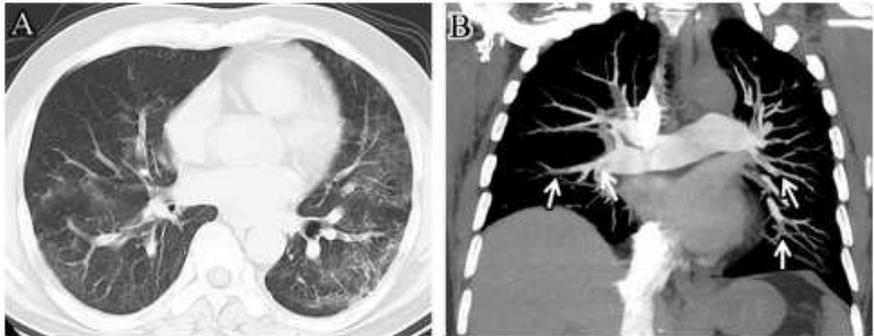
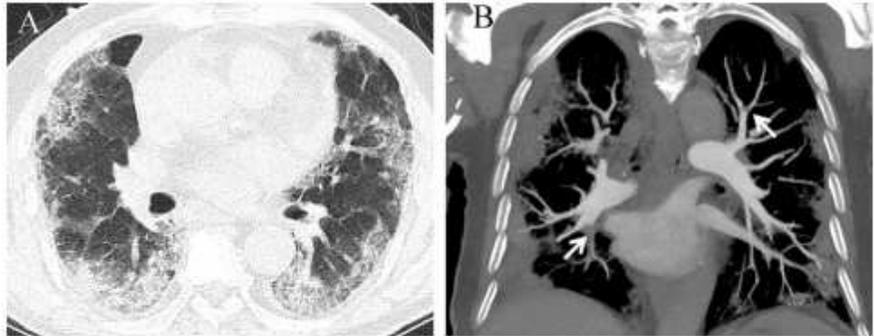
<p>Tian et al. Aliment Pharmacol Ther.</p>	<p><b>Review article: Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission.</b></p>	<p>Sintomi GI e possibilità di trasmissione oro-fecale del virus</p>	<p>I sintomi GI stanno avendo una frequenza maggiore nella parte più tardiva dell'epidemia rispetto a quella più precoce. Il virus entra nelle cellule epiteliali gastrointestinali e le feci dei pazienti positivi erano infettive. La PCR su feci è accurata quanto i campioni respiratori ; si positivizza con alcuni giorni di ritardo ma rimane positiva dopo la negativizzazione del campione faringeo nel 23-82% dei casi per 1-11 giorni.</p>
<p>Elfiky Life Sciences</p>	<p><b>Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study</b></p>	<p>Modello molecolare sull'efficacia di alcuni farmaci ad azione antivirale</p>	<p>Ribavirina, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir e tenofovir legano strettamente la RNA polimerasi RNA-dipendente e possono impedire la replicazione virale.</p>
<p>Fengting et al. CID</p>	<p><b>Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients</b></p>	<p>Ruolo della PCR quantitative</p>	<p>La carica virale quantitativa misurata con la digital droplet può essere di aiuto nel monitoraggio della progressione di malattia, essendo notevolmente maggiore nei pazienti nella fase precoce e progressiva rispetto ai pazienti convalescenti.</p>
<p>Peto BMJ</p>	<p><b>Covid-19 mass testing facilities could end the epidemic rapidly</b></p>	<p>Riguardo al ruolo del test a tutta la popolazione</p>	<p>Viene proposto l'impiego di un test a tutta la popolazione attraverso kit domestici e laboratori centralizzati. La possibilità di testare tutta la popolazione una volta a settimana sarebbe uno sforzo « eroico » ma potrebbe far terminare la pandemia in un arco di circa 2 mesi secondo l'autore.</p>

<p>Gautret et al. Méditerranée Infection</p>	<p><b>Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study</b></p>	<p>Rapido declino della carica virale con idrossiclorochina + azitromicina.</p>	<p>Inclusione : 80 pazienti con PCR+ (3-21 marzo) inizialmente ricoverati dopo ≥ 3 giorni di trattamento e seguiti per ≥ 6 giorni. Miglioramento clinico in tutti i pazienti tranne 2. Rapido declino della carica virale nasofaringea (93% negatività a 8 giorni). Colture virali negative nel 97.5% dei pazienti al giorno 5. Serve uno studio randomizzato controllo per verificare l'efficacia di questa strategia.</p>
<p>Shen JAMA</p>	<p><b>Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma</b></p>	<p>Ruolo del plasma di soggetti convalescenti</p>	<p>In questa case series di 5 pazienti critici, la somministrazione di plasma convalescente contenente anticorpi neutralizzanti è stato seguito da miglioramento clinico. Tale osservazione va individualizzata in trials clinici.</p>

<p>MMWR / March 27, 2020 / Vol. 69 / No. 12 CDC COVID-19 Response Team</p>	<p><b>Severe Outcomes Among Patients with COVID-19 United States, February 12–March 16, 2020</b></p>	<p>Impatto dell'età su 4226 pazienti con PCR+ negli Stati Uniti.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Age group (yrs) (no. of cases)</th> <th colspan="3">%*</th> </tr> <tr> <th>Hospitalization</th> <th>ICU admission</th> <th>Case-fatality</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-19 (123)</td> <td>1.6-2.5</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>20-44 (705)</td> <td>14.3-20.8</td> <td>2.0-4.2</td> <td>0.1-0.2</td> </tr> <tr> <td>45-54 (429)</td> <td>21.2-28.3</td> <td>5.4-10.4</td> <td>0.5-0.8</td> </tr> <tr> <td>55-64 (429)</td> <td>20.5-30.1</td> <td>4.7-11.2</td> <td>1.4-2.6</td> </tr> <tr> <td>65-74 (409)</td> <td>28.6-43.5</td> <td>8.1-18.8</td> <td>2.7-4.9</td> </tr> <tr> <td>75-84 (210)</td> <td>30.5-58.7</td> <td>10.5-31.0</td> <td>4.3-10.5</td> </tr> <tr> <td>≥85 (144)</td> <td>31.3-70.3</td> <td>6.3-29.0</td> <td>10.4-27.3</td> </tr> <tr> <td><b>Total (2,449)</b></td> <td><b>20.7-31.4</b></td> <td><b>4.9-11.5</b></td> <td><b>1.8-3.4</b></td> </tr> </tbody> </table>	Age group (yrs) (no. of cases)	%*			Hospitalization	ICU admission	Case-fatality	0-19 (123)	1.6-2.5	0	0	20-44 (705)	14.3-20.8	2.0-4.2	0.1-0.2	45-54 (429)	21.2-28.3	5.4-10.4	0.5-0.8	55-64 (429)	20.5-30.1	4.7-11.2	1.4-2.6	65-74 (409)	28.6-43.5	8.1-18.8	2.7-4.9	75-84 (210)	30.5-58.7	10.5-31.0	4.3-10.5	≥85 (144)	31.3-70.3	6.3-29.0	10.4-27.3	<b>Total (2,449)</b>	<b>20.7-31.4</b>	<b>4.9-11.5</b>	<b>1.8-3.4</b>
Age group (yrs) (no. of cases)	%*																																									
	Hospitalization	ICU admission	Case-fatality																																							
0-19 (123)	1.6-2.5	0	0																																							
20-44 (705)	14.3-20.8	2.0-4.2	0.1-0.2																																							
45-54 (429)	21.2-28.3	5.4-10.4	0.5-0.8																																							
55-64 (429)	20.5-30.1	4.7-11.2	1.4-2.6																																							
65-74 (409)	28.6-43.5	8.1-18.8	2.7-4.9																																							
75-84 (210)	30.5-58.7	10.5-31.0	4.3-10.5																																							
≥85 (144)	31.3-70.3	6.3-29.0	10.4-27.3																																							
<b>Total (2,449)</b>	<b>20.7-31.4</b>	<b>4.9-11.5</b>	<b>1.8-3.4</b>																																							
<p>Hamasaki et al Journal of cardiac surgery</p>	<p><b>Pulmonary infiltration shadows associated with acute aortic dissection mimicking coronavirus pneumonia.</b></p>	<p>Attenzione alla diagnostica differenziale!</p>	<p>Descrizione di un caso clinico di dissezione aortica acuta con interessamento interstiziale polmonare.</p>																																							
<p>She Journal of Medical Virology</p>	<p><b>COVID-19 epidemic: disease characteristics in children</b></p>	<p>Review delle caratteristiche della patologia COVID-19 nei bambini</p>	<p>I bambini rappresentano un gruppo speciale di pazienti e meritano una particolare attenzione. Da un punto di vista clinico, febbre e tosse rimangono le caratteristiche più comuni. Alcuni tuttavia non manifestano febbre, ma solo tosse o diarrea, mentre altri hanno sintomi atipici (vomito, diarrea, o solo asma e dispnea).</p>																																							

<p>Danzi et al. European Heart Journal</p>	<p><b>Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?</b></p>	<p>L'infezione severa come causa precipitante di embolia polmonare</p>	<p>Descrizione di un caso clinico di polmonite severa e riscontro di embolia polmonare.</p>
--	--	--	---

<p>Zuckier et al. Journal of Nuclear Medicine.</p>	<p><b>Diagnostic Evaluation of Pulmonary Embolism During the COVID-19 Pandemic</b></p>	<p>Algoritmo diagnostico per la valutazione dell'embolia polmonare nel paziente con COVID-19</p>	<pre> graph TD     A[Appropriate patient selection] --&gt; B{Parenchymal X-ray opacities?}     B -- YES --&gt; C[Perfusion-only scintigraphy]     B -- NO --&gt; D{Is CTPA contraindicated?}     C --&gt; E[# of segmental defects present]     E -- ≥1 --&gt; F[Pulmonary embolism excluded]     E -- &lt;1 --&gt; F     D -- YES --&gt; G{Are leg symptoms present?}     D -- NO --&gt; H[Perform CTPA]     G -- YES --&gt; I[Consider deep vein doppler]     G -- NO --&gt; J[Consider completion V/Q with aerosol precautions]     subgraph Alternate_pathway [Alternate pathway]         D         G         H         I         J     end     Alternate_pathway -.-&gt; C   </pre>
--	--	--	--

<p>Xie et al. Radiology : Cardiothoracic Imaging</p>	<p><b>COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism</b></p>	<p>Presentazione di due casi clinici di embolia polmonare in pazienti ammessi per COVID-19</p>	 <p><b>Figure 1:</b> Images in a 57-year-old man with COVID-19 pneumonia. A, Axial unenhanced chest CT scan obtained on day 10 after the onset of symptoms shows bilateral areas of peripheral ground-glass opacities. B, Coronal thick maximum intensity projection slab of CT pulmonary angiography demonstrates multiple bilateral filling defects (white arrows) involving lobar, segmental, and subsegmental branches of the pulmonary artery.</p>  <p><b>Figure 2:</b> Images in a 70-year-old man with COVID-19 pneumonia. A, Axial unenhanced chest CT scan obtained on day 2 after the onset of symptoms shows bilateral areas of peripheral ground-glass opacities, associated with crazy paving and consolidation. B, Coronal thick maximum intensity projection slab of CT pulmonary angiography demonstrates filling defects (white arrows) in segmental and subsegmental branches of the lower lobe and left upper lobe pulmonary arteries, associated with peripheral consolidation as seen at prior unenhanced CT.</p>
<p>Han et al. Circulation</p>	<p><b>CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients with Severe Emergent Cardiovascular</b></p>	<p>Expert consensus sul management delle urgenze cardiologiche (fra cui l'embolia polmonare) nei pazienti affetti da</p>	<p>I principi cardine su cui si basano le raccomandazioni :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) la più alta priorità è la prevenzione e il controllo della trasmissione (incluso la protezione dello staff)</li> <li>2) I pazienti dovrebbero essere valutati sia per COVID-19 che per malattia cardiovascolare ;</li> <li>3) Tutti gli interventi e terapie dovrebbero essere in accordo con le direttive dell'autorità di infection control.</li> </ol>

	<b>Diseases during the COVID-19 Epidemic</b>	COVID-19	
Liu et al. Journal of Reproductive Immunology	<b>Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint</b>	Le donne in gravidanza sono più predisposte a infezioni respiratorie virali	Raccomandazioni per il management delle donne in gravidanza: 1) Diagnosi precoce per interventi che riducano potenziali complicazioni (perdita della gravidanza, ritardo di sviluppo intrauterino, parto pretermine); 2) Il trattamento con lopinavir può essere iniziato quando i benefici superano i rischi potenziali per il feto; 3) Anche dopo la guarigione, un attento controllo dello sviluppo uterino va continuato dal momento che l'infiammazione placentare può durare per un lungo periodo
Zhang et al., Chest	<b>Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection</b>	Strategie terapeutiche	Descrizione di 4 casi clinici di pazienti critici trattati con strategie di supporto più uso di plasma convalescente. Trials randomizzati si rendono necessari per comprendere l'assenza di eventuali fattori confondenti.

Zhang et al.,  
International Journal  
of Antimicrobial  
Agents

**The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality**

Spiegazione del ruolo di tocilizumab nel bloccare il pattern infiammatorio mediato dall'IL6.

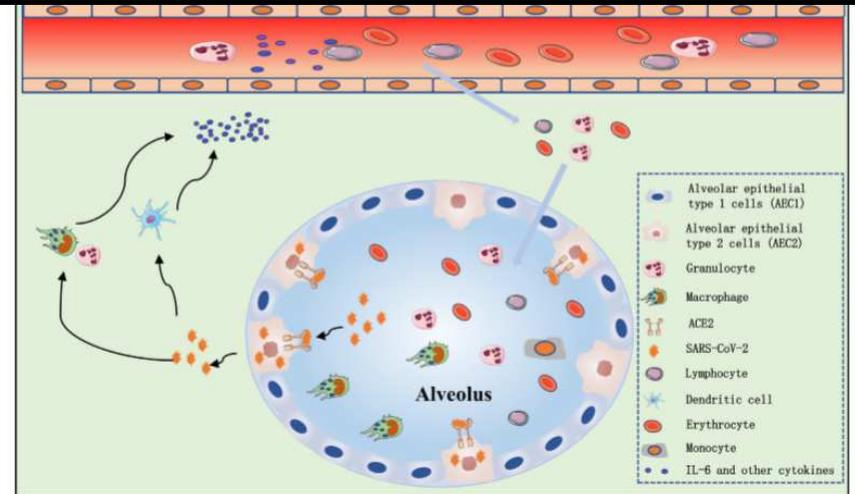
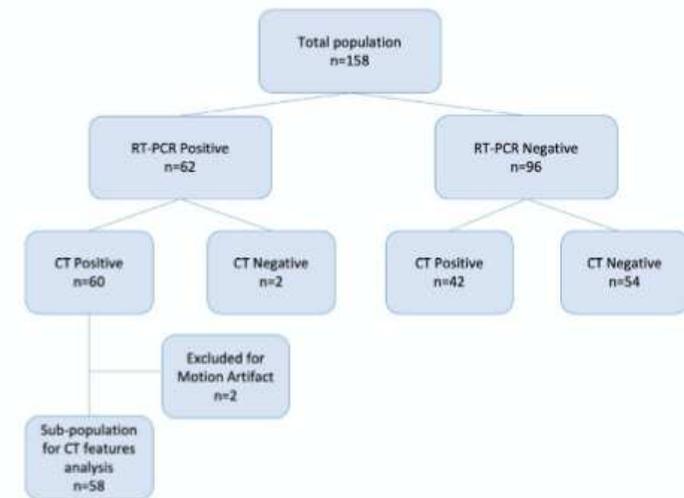


Fig. 1. Possible mechanism of cytokine release syndrome in severe COVID-19 patients. The SARS-CoV-2 infects alveolar epithelial type 2 cells (AEC2) through ACE2 receptor. The destruction of epithelial cells and the increase of cell permeability lead to the release of virus. The SARS-CoV-2 activate the innate immune system, macrophages and other innate immune cells not only capture the virus, but also release a large number of cytokines and chemokines including IL-6. Adaptive immunity is also activated by antigen presenting cells (mainly dendritic cells). T cells and B cells not only play an antiviral role, but also directly or indirectly promote the secretion of inflammatory cytokines. In addition, under the stimulation of inflammatory factors, a large number of inflammatory exudates and erythrocytes enter the alveoli, resulting in dyspnea and respiratory failure.

Caruso et al.,  
Radiology

**Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy**

Accuratezza diagnostica della TAC.



Sensibilità, specificità, accuratezza della TAC è rispettivamente del 97%, 56%

			e 72%. Attenzione ai casi in cui la TAC è positiva mentre il tampone è negativo.
--	--	--	--