

RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 27.04-03.05.2020

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Monteil V et al Cell	Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2	Studio sull'efficacia dell'ACE2 ricombinante umano (hrsACE2) nel trattamento di COVID-19	L'ACE2 è stato identificato come recettore chiave per le infezioni da SARS-CoV-2 ed è stato teorizzato che l'inibizione di questa interazione tra virus e recettore possa essere utilizzata nel trattamento di pazienti con COVID-19. hrsACE2 si è dimostrato in grado di inibire l'interazione del virus con le cellule umane. È importante sottolineare che questa inibizione dipende dalla quantità iniziale del virus nell'inoculo e dal dosaggio di hrsACE2, rendendo il suo effetto dose-dipendente. Tuttavia, l'inibizione non è completa e ciò può essere dovuto alla presenza di altri co-recettori / proteine ausiliarie o persino altri meccanismi attraverso i quali SARS-CoV-2 può entrare nelle cellule, come inizialmente teorizzato per SARS-CoV-1.

Hunter E. et al The Lancet	First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England	Resoconto di campagna di screening per i dipendenti di un ospedale di Newcastle (UK)	Tra il 10 e il 31 marzo 2020, sono stati effettuati 1666 test per SARS-CoV-2 su 1654 dipendenti. Complessivamente, SARS-CoV-2 è stato rilevato in 240 (14%) test. Inizialmente, i tassi di positività si sono rivelati relativamente bassi, con due (5%) positività su 38 dipendenti testati dal 10 all'11 marzo, ma sono aumentati costantemente durante il periodo di prova, fino a 29 (20%) su 146 dipendenti testati dal 30 al 31 marzo. Dato che il personale senza incarichi assistenziali ha presentato tassi di positività simili a quelli del personale sanitario, si può affermare che i protocolli di isolamento e l'uso dei dispositivi di protezione individuale si sono rivelati efficaci nel prevenire elevati livelli di trasmissione nosocomiale al personale in prima linea nella nostra casistica, piuttosto facendo intendere un maggior peso della trasmissione in comunità.
Shittu M. et al Le Infezioni in Medicina	Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials	Commentary su ottimizzazione terapia con cloroquina mediante supplementazione di zinco	Sia cloroquina che idrossicloroquina si comportano da ionofori di zinco, favorendone l'ingresso nella cellula ; la combinazione di cloroquina e zinco aumenta la citotossicità della cloroquina e la capacità di indurre apoptosi. Lo zinco è inoltre in grado di inibire l'RNA dipendente dall'RNA polimerasi e arrestare la replicazione del coronavirus nella cellula ospite. Alla luce di queste evidenze, sarebbe opportuno valutare gli effetti clinici della supplementazione di zinco durante trattamento con cloroquina/idrossicloroquina in pazienti affetti da COVID-19.
Valette X. et al. Lancet Infectious Diseases	Mediastinal lymphadenopathy in patients with severe COVID-19	Report su marcata incidenza di linfadenomegalie mediastiniche in una	La presenza di linfadenomegalia mediastinica non è considerata una caratteristica radiologica patognomonica di COVID-19 e solo il 6% dei pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19 presenta linfadenopatia nelle casistiche cinesi. In questa casistica di pazienti con forma severa di COVID-19 in

coorte francese

Francia viene documentata invece, con una mediana di giorni tra l'inizio dei sintomi e le scansioni TC di 7 giorni (IQR 6–8), una incidenza di riscontri di linfadenopatie superiori a 10 mm nell'asse corto nel 66% dei pazienti.

Giordano G. et al
Nature Medicine

**Modelling the COVID-19
epidemic and
implementation of
population-wide
interventions in Italy**

Costruzione di modello
epidemiologico sulla base
dei dati italiani

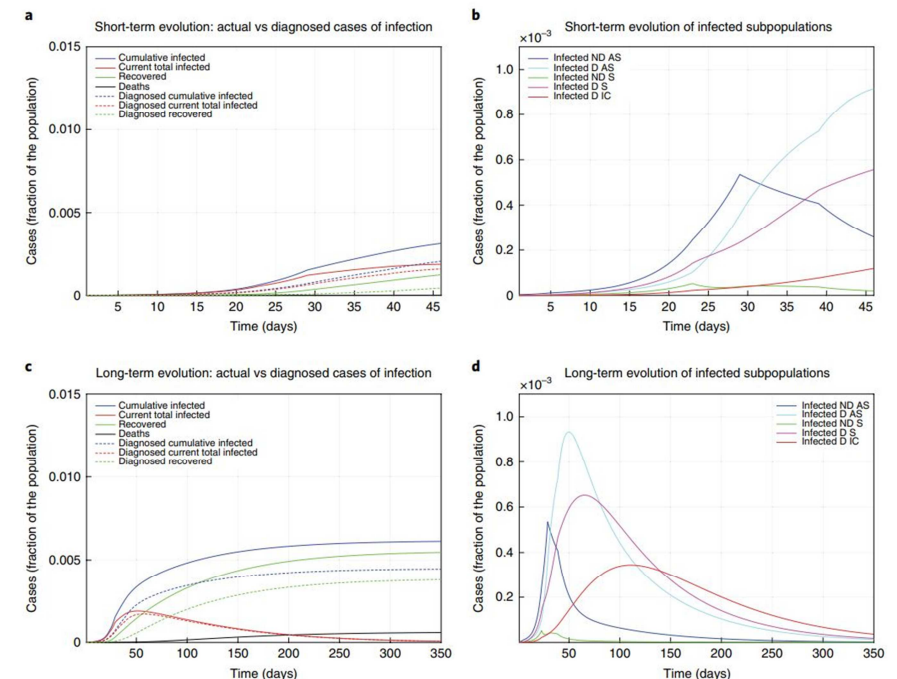


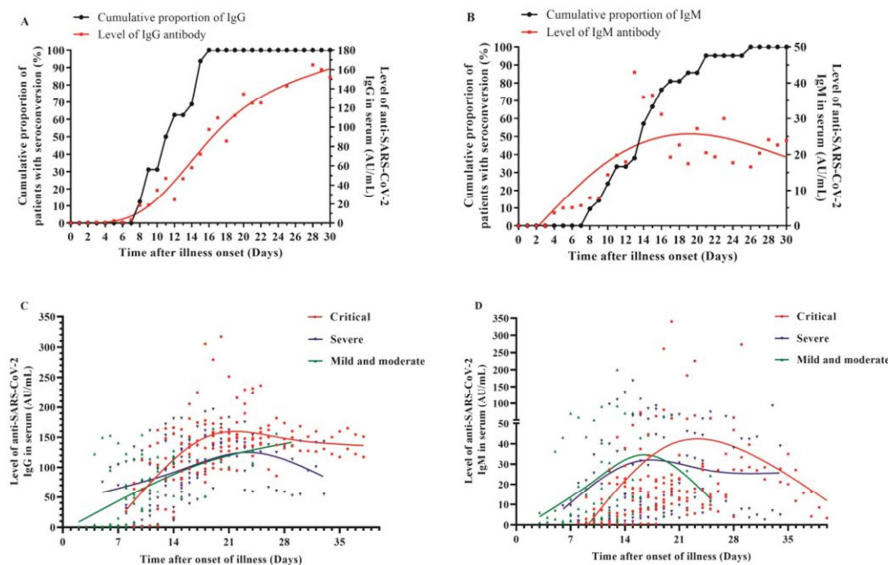
Fig. 2 | Fitted and predicted epidemic evolution. Epidemic evolution predicted by the model based on the available data about the COVID-19 outbreak in Italy. a,b, The short-term epidemic evolution obtained by reproducing the data trend with the model. c,d, The long-term predicted evolution over a 350-day horizon. a,c, The difference between the actual evolution of the epidemic (solid lines; this refers to all cases of infection, both diagnosed and non-diagnosed, predicted by the model, although

			non-diagnosed cases are of course not counted in the data) and the diagnosed epidemic evolution (dashed lines; this refers to all cases that have been diagnosed and are thus reported in the data). The plots in b and d distinguish between the different categories of infected patients: non-diagnosed asymptomatic (ND AS), diagnosed asymptomatic (D AS), non-diagnosed symptomatic (ND S), diagnosed symptomatic (D S) and diagnosed with life-threatening symptoms (D IC). Note that a,c and b,d have different scales.
Liu Y. et al Nature	Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals	Studio su disseminazione aerea di SARS-CoV-2 in due ospedali di Wuhan	Concentrazioni molto basse o non rilevabili di SARS-CoV-2 nell'aria sono state trovate nella maggior parte degli ambienti per la svestizione del personale, suggerendo che l'isolamento sotto pressione negativa e l'alto tasso di scambio d'aria all'interno della terapia intensiva e delle stanze del reparto dell'ospedale sono piuttosto efficaci nel limitare la trasmissione per via aerea di SARS-CoV-2. La ventilazione della stanza, lo spazio aperto, la sanificazione dell'abbigliamento protettivo e la disinfezione adeguati delle aree del bagno possono limitare efficacemente la concentrazione di SARS-CoV-2 RNA nell'aria. Particolare attenzione va posta su 1) la ventilazione e la sterilizzazione dei servizi igienici come potenziale fonte di diffusione del virus; 2) misure di protezione personale per il grande pubblico come indossare maschere ed evitare assembramenti per ridurre il rischio di esposizione al virus nell'aria; 3) l'efficace sanificazione delle aree ad alto rischio in ospedale per limitare la trasmissione di SARS-CoV-2 nell'aria e proteggere il personale medico; 4) l'efficacia dell'aerazione naturale in alcune aree dell'ospedale

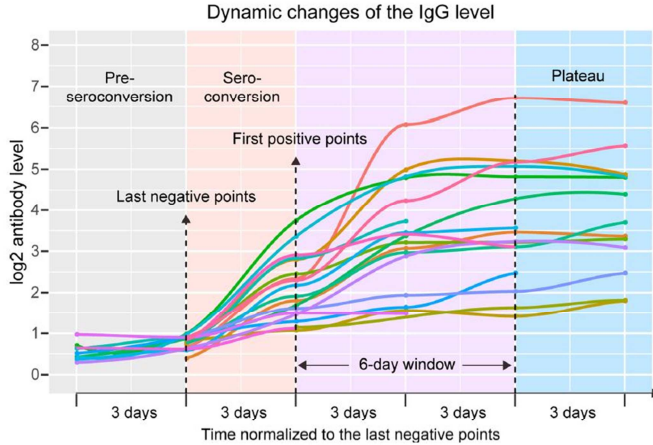
			per limitare la trasmissione di aerosol di SARS-CoV-2; 5) sanificazione superficiale dell'abbigliamento prima della svestizione per aiutare a ridurre il potenziale rischio di infezione per il personale medico.
Tedeschi S. et al. CID	Clinical impact of renin-angiotensin system inhibitors on in-hospital mortality of patients with hypertension hospitalized for COVID-19	Studio su impatto degli Inibitori del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAS) sulla progressione di COVID-19	Nello studio sono stati arruolati 609 pazienti, di cui 311 affetti da ipertensione (99 in terapia con ACE-inibitori e 76 con sartani). La mortalità complessiva è stata del 29% ; nel sottogruppo dei pazienti ipertesi la mortalità è stata del 42%. Fattori associati alla mortalità sono risultati essere il SOFA score all'ingresso e l'età. L'utilizzo di RAS non è stato associato ad un incremento della mortalità. I risultati dello studio supportano le indicazioni fin qui disponibili che invitano a non interrompere/modificare la terapia anti-ipertensiva dei pazienti con COVID-19
Lin A. et al. CID	Early risk factors for the duration of SARS-CoV-2 viral positivity in COVID-19 patients	Studio prospettico che indaga i tempi di negativizzazione dei tamponi nasofaringei in pazienti COVID-19	Studio effettuato su 137 pazienti in una coorte multicentrica cinese. Il tempo medio intercorso tra la diagnosi e la negativizzazione del tampone è stata di 12 giorni (range 4 - 45 giorni) ; in particolare, in questa coorte la mediana è stata di 11 giorni per i pazienti con forma severa e 15 giorni per quelli con forma non severa. All'analisi di regressione sono risultati fattori associati ad una più precoce negativizzazione del tampone la giovane età, una più alta conta linfocitaria (ed in particolare un più alto valore di linfociti CD8+), un minor valore di interleuchina 6 e di interleuchina 10.
Wang Y. et al The Lancet	Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-	Trial clinico randomizzato su efficacia e sicurezza di remdesivir nel trattamento di pazienti	Popolazione così suddivisa : 158 pazienti nel braccio remdesivir (somministrato secondo schema 200mg al giorno 1 e quindi 100mg/die) e 78 nel braccio placebo (per analisi Intention To Treat). Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi all'inizio del

	controlled, multicentre trial	con forma moderata-severa di COVID-19	trattamento in studio è stato di 10 giorni. Era consentita la co-somministrazione di altri farmaci : lopinavir-ritonavir è stato co-somministrato nel 28% dei pazienti del braccio di studio (29% nel braccio di controllo), i corticosteroidi nel 65% (68% nei controlli). Analizzando i risultati, si osserva come il tempo al miglioramento clinico è risultato simile tra i due gruppi (mediana 21 giorni nel gruppo remdesivir vs 23 giorni nel gruppo placebo). In una sottanalisi che comprendeva i pazienti che hanno iniziato terapia entro 10 giorni dall'inizio dei sintomi, i pazienti del gruppo remdesivir hanno presentato un più rapido miglioramento, anche se non in maniera statisticamente significativa (mediana 18 vs 23 giorni). La mortalità a 28 giorni è risultata simile tra i due gruppi (22 [14%] sono deceduti nel gruppo remdesivir contro 10 (13%) nel gruppo placebo). Anche i tassi di miglioramento clinico a 14 e 28 giorni non hanno presentato differenze significative tra i gruppi, così come non sono risultati differenti neppure i tempi di negativizzazione della RT-PCR per SARS-CoV-2. In sintesi, i risultati del trial mostrano che questo regime posologico di remdesivir per via endovenosa è stato adeguatamente tollerato ma non ha fornito effetti clinici o antivirali significativi in pazienti gravemente malati con COVID-19.
Oxley T.J. et al The New England Journal of Medicine	Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young	Case series	In un periodo di 2 settimane (dal 23 marzo al 7 aprile 2020), un totale di cinque pazienti di età inferiore ai 50 anni sono stati ricoverati con sintomi di nuova insorgenza dovuti ad ictus ischemico dei grandi vasi. Tutti e cinque i pazienti sono risultati positivi per COVID-19. In confronto, negli ultimi 12 mesi, gli autori affermano che la loro casistica di pazienti con meno di 50 anni che accedevano per ictus dei grandi vasi era, in media, di 0.73 pazienti ogni 2 settimane. L'associazione tra ictus dei

			grandi vasi e COVID-19 nei giovani pazienti richiede ulteriori indagini. Il distanziamento sociale, l'isolamento e la riluttanza a presentarsi in ospedale possono contribuire a scarsi risultati. Due pazienti della case series, infatti, hanno temporeggiato nel chiamare un'ambulanza perché erano preoccupati di andare in ospedale durante la pandemia.
Wang Z et al. Cells	scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells	Studio che indaga la diffusione di ACE2 nelle cellule germinative maschili e, quindi, la suscettibilità delle stesse a SARS-CoV-2	Analizzando il modello di espressione di ACE2 nei testicoli umani adulti, lo studio ha concluso che ACE2 è ampiamente espresso negli spermatogoni e nelle cellule di Leydig e del Sertoli. Gli spermatogoni ACE2 positivi esprimono un numero più elevato di geni associati alla riproduzione e trasmissione virale e un numero inferiore di geni correlati alla spermatogenesi rispetto agli spermatogoni ACE2 negativi. Le cellule di Leydig e del Sertoli positive all'ACE2 esprimono in maniera maggiore geni coinvolti nella giunzione cellula-cellula e nell'immunità e in maniera minore geni associati a mitocondri e riproduzione. Questi risultati suggeriscono che il testicolo è un organo molto vulnerabile all'infezione da SARS-CoV-2, la quale può causare insufficienza spermatogenica.
Qu J. et al. CID	Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Studio su dinamica anticorpale in una coorte di 347 pazienti a Shenzhen, Cina	Il tempo mediano di sieroconversione per le IgG è stato di 11 giorni, mentre per le IgM di 14 giorni ($p = 0,0019$). I livelli di IgG hanno raggiunto la massima concentrazione il giorno 30, mentre la più alta concentrazione di IgM è stata raggiunta il giorno 18, per poi iniziare a diminuire. La risposta anticorpale IgG dei pazienti con forma severa di malattia si è rivelata significativamente più marcata di quella dei pazienti con forma lieve-moderata nelle prime 4 settimane dall'esordio della malattia. Per quanto concerne le IgM, la curva di crescita nei

			pazienti con forma severa di malattia è salita al di sopra del valore di cut-off il giorno 10, ha raggiunto il picco il giorno 23, quindi ha iniziato a diminuire. Invece, nei pazienti con forma non severa, i livelli di IgM sono aumentati al di sopra del valore di cut-off già dal quinto giorno, hanno raggiunto il picco il 16 ° giorno, quindi sono diminuiti. 
Bi Q. et al. Lancet Infectious Diseases	Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study	Studio di coorte su epidemiologia e contact tracing a Shenzhen, Cina.	Tra il 14 gennaio e il 12 febbraio 2020, il CDC di Shenzhen ha confermato 391 casi di infezione da SARS-CoV-2. Dei 379 con una modalità di rilevazione nota, 292 (77%) sono stati rilevati attraverso la sorveglianza basata sui sintomi. I casi rilevati mediante sorveglianza basata sui sintomi sono stati isolati in media 4.6 giorni dopo lo sviluppo dei sintomi; i pazienti rilevati mediante contact-tracing, invece, dopo 2.7 giorni. Il tasso di contagio all'interno dell'ambiente familiare si è rivelato essere dell'11.2% mentre in generale è stato del 6.6%. Il numero

			riproduttivo osservato (R) è stato di 0.4. Questa analisi mostra che l'isolamento e il contact-tracing riducono il tempo durante il quale i casi infettivi circolano in comunità, riducendo così il valore di R. L'impatto complessivo dell'isolamento e del contact tracing è tuttavia fortemente dipendente dal numero di casi asintomatici. Inoltre, nello studio, i bambini hanno mostrato un rischio simile di infezione rispetto alla popolazione adulta, sebbene con minor probabilità di avere sintomi gravi.
Long QX et al. Nature Medicine	Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19	Valutazione dinamica anticorpale e utilizzo della sierologia nella diagnosi di COVID-19	La proporzione di pazienti con IgG specifiche per SARS-CoV-2 ha raggiunto il 100% circa 17-19 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, mentre la proporzione di pazienti con IgM positive ha raggiunto un picco del 94,1% circa 20–22 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Il lasso di tempo mediano di sieroconversione sia per le IgG che per le IgM è stato di 13 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Sono stati osservati tre tipi di sieroconversione: una sieroconversione sincrona di IgG e IgM (nove pazienti), una sieroconversione di IgM precedente a quella di IgG (sette pazienti) ed una sieroconversione di IgM successiva a quella di IgG (dieci pazienti). E' stata inoltre valutata l'applicazione dei test sierologici nella sorveglianza attiva di un gruppo di 164 contatti stretti di pazienti con COVID-19 accertato, andando a co-adiuvare il gold standard rappresentato dal tampone nasofaringeo. I 16 pazienti risultati positivi al tampone, hanno tutti presentato valori elevati di IgM e/o IgG. Inoltre, 7 dei 148 individui risultati negativi all'esame molecolare presentavano IgG e / o IgM positive, indicando che il test molecolare aveva mancato il 4,3% (7/164) delle diagnosi tra i contatti stretti. Dieci dei 164 individui che presentavano IgG e /

			o IgM positive erano asintomatici.  Extended Data Fig. 3 Dynamic changes of the SARS-CoV-2 specific IgG. Time course of the virus-specific IgG level in 19 patients experienced IgG titer plateau. IgG in each patient reached plateau within 6 days since IgG became positive.
Haberman R et al. The New England Journal of Medicine	Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases — Case Series from New York	Case series su 86 pazienti affetti da patologie infiammatorie immuno-mediate in terapia con immunomodulatori prima della diagnosi di COVID-19	All'interno della coorte, il 16% dei pazienti ha richiesto ricovero ospedaliero. La percentuale di pazienti che stavano ricevendo farmaci biologici o inibitori della JAK al basale era più alta tra i pazienti non ricoverati rispetto ai pazienti ospedalizzati (55 su 72 pazienti [76%] e 7 su 14 pazienti [50%], rispettivamente) e l'incidenza complessiva del ricovero in ospedale tra i pazienti che avevano ricevuto questi farmaci a lungo termine è stata dell'11% (7 su 62 pazienti). I dati rivelano un'incidenza di ospedalizzazione tra i pazienti con malattia infiammatoria immuno-mediata simile a quella della popolazione generale con COVID-19. Questi risultati suggeriscono che l'uso basale di

			prodotti biologici non è associato a prognosi peggiore in corso di COVID-19.
Grillet F. et al. Radiology	Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography	Incidenza di embolia polmonare in una coorte di pazienti COVID-19	Dei 280 pazienti ricoverati per COVID-19, 129 hanno effettuato un esame TC del torace, di cui 100 con mezzo di contrasto. Di questi, 23 hanno presentato segni di embolia polmonare. I pazienti con embolia polmonare hanno mostrato maggior frequenza di ricovero in terapia intensiva ($p<0.001$) ed hanno necessitato più frequentemente di ventilazione meccanica ($p<0.001$) rispetto agli altri. Gli autori concludono che, data l'alta prevalenza di embolia polmonare in pazienti COVID-19, l'uso di esami TC con mezzo di contrasto andrebbe promosso in questi pazienti.
Lorant IL et al Radiology	Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-dimer Levels	Studio multicentrico su 160 pazienti con sospetto COVID-19 che hanno effettuato angioTC torace	Dei 160 pazienti, 106 sono risultati positivi per COVID-19. Trentadue (30%) dei pazienti con COVID-19 avevano segni radiologici di embolia polmonare alla angioTC. I pazienti con embolia polmonare avevano valori più alti di D-dimero ($p<0.001$) e sono stati ricoverati più frequentemente in terapia intensiva ($p<0.001$) rispetto agli altri. Un valore di D-dimero superiore a 2660 mcg/L ha dimostrato una sensibilità diagnostica del 100% ed una sensibilità del 67% per embolia polmonare.
Doyen D. et al The Lancet	Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes	Case report su probabile miocardite da SARS-CoV-2	Un uomo di 69 anni è stato ricoverato a causa di distress respiratorio acuto che ha richiesto trasferimento in terapia intensiva e ventilazione meccanica, successivamente risultato positivo a SARS-CoV-2. Alla luce delle alterazioni ECG documentanti severa ipertrofia ventricolare ed un dosaggio di

			troponina I pari a 9002 ng / L (normale <40), veniva approfondita la situazione cardiologica. La risonanza magnetica cardiovascolare ha mostrato una iperintensità subepicardica dell'apice e della parete inferiore. Le sierologie per i principali virus cardiotropi sono risultate negative ; tuttavia alla luce delle condizioni cliniche del paziente, non è stata effettuata biopsia. Si è quindi concluso che l'infezione da SARS-CoV-2 era la causa più probabile della miocardite. E' stato somministrato al paziente idrocortisone per 9 giorni allo scopo di ridurre l'infiammazione. Il paziente è stato dimesso dall'ICU dopo 3 settimane.
Diaz-Guimaraens B. et al JAMA Dermatology	Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection	Case report su rara manifestazione dermatologica in paziente ricoverato per COVID-19	All'ingresso in ospedale sono state osservate macule eritematose confluenti, papule e petecchie a distribuzione simmetrica, che coinvolgevano glutei, fossa poplitea, cosce anteriori prossimali e basso addome. Non si sono osservate lesioni acrali o delle mucose. Un campione biotico di 5 mm dal gluteo sinistro ha rivelato un infiltrato linfocitario perivascolare superficiale con abbondante stravasamento eritrocitario ed edema papillare focale, insieme a paracheratosi focale e cellule discheratosiche isolate (reperto istologico comune a eruzioni su base virale, come quelle da Parvovirus B19). Non erano presenti caratteristiche di vasculopatia trombotica. L'eruzione cutanea è stata trattata con loratadina e trattamento steroideo topico, con risoluzione delle lesioni dopo 5 giorni.

Fernandez-Nieto D. et al Journal of the American Academy of Dermatology	Characterization of acute acro-ischemic lesions in non- hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak	Case series su pazienti con peculiari manifestazioni dermatologiche	Studio retrospettivo condotto dal 5 marzo al 15 aprile su 132 giovani pazienti (età media 19.9 anni) con riscontro di lesioni acro-ischemiche. Il 41% ha riferito contatti con pazienti affetti da COVID-19, il 21% ha riferito contatti stretti con sanitari, il 14.4% ha ricevuto una diagnosi di COVID-19. L'esame molecolare è stato effettuato solo su 11 pazienti, e solo 2 di questi sono risultati positivi. La durata mediana delle manifestazioni cutanee è stata di 9 giorni. Si sono osservati due tipi di lesioni distali: 1) Macule / papule / noduli rossi violacei (72% dei pazienti) (foto a sinistra) 2) lesioni eritematoso-polimorfiche (macule / vescicole <1 cm (28%) (foto a destra).

Mancia G. et al. The New England Journal of Medicine	Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19	Studio caso-controllo su oltre 37000 persone in Lombardia	Il disegno dello studio prevedeva che, per ciascun caso clinico, venissero presi cinque controlli dalla popolazione, matchati per sesso, età e comune di residenza. Alla fine, 6272 casi sono stati matchati a 30759 controlli. La percentuale di pazienti che hanno ricevuto sartani è stata del 22,2% tra i casi e 19,2% tra i controlli (differenza relativa, 13,3%); la percentuale di pazienti che hanno ricevuto ACE-inibitori è stata rispettivamente del 23,9% e del 21,4% (differenza relativa, 10,5%). Ad una analisi multivariata, né i sartani né gli ACE-inibitori si sono dimostrati avere una significativa associazione con il rischio di contrarre COVID-19. Rispetto ai pazienti che non hanno utilizzato farmaci antiipertensivi durante il 2019, quelli ai quali sono stati dispensati agenti antiipertensivi in monoterapia o con una combinazione di due o più agenti sembravano avere un rischio maggiore di COVID-19 nell'analisi non corretta (grezza) ma, dopo aggiustamento in multivariata, né la monoterapia né la terapia di combinazione hanno mostrato una significativa associazione con il rischio di COVID-19. Lo studio mostra che i pazienti con COVID-19 avevano una prevalenza basale più elevata di malattie cardiovascolari (ipertensione, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e malattia renale cronica). Il presente studio non fornisce prove che l'uso di ACE-inibitori o sartani risulti associato al rischio di contrarre COVID-19.
Rubin R. JAMA	Testing an Old Therapy Against a New Disease: Convalescent Plasma for COVID-19	Commentary sulle prospettive di utilizzo del plasma iperimmune nel trattamento di COVID-19	Seppur ancora in attesa di risultati da studi clinici randomizzati, diversi report sono stati pubblicati sull'efficacia del plasma iperimmune nel trattamento del COVID-19, dimostrando buoni risultati, specialmente se somministrato nelle prime fasi della

			malattia. Per aumentare l'efficacia del trattamento sarebbe ideale disporre di plasma con titolo più alto di anticorpi neutralizzanti anti-COVID-19, ma in questa prima fase molti pazienti stanno ricevendo plasma con livelli anticorpali non ben definiti. Molti pazienti, inoltre, hanno ricevuto una singola dose di plasma, ma è opinione diffusa che la somministrazione di 2 unità, a distanza di 24 ore, aiuti a correggere eventuali variabilità fisiologiche nel titolo anticorpale dei donatori. In conclusione, l'uso terapeutico del plasma iperimmune è da considerarsi un trattamento « ponte », pensato per sostenere il sistema immunitario dei pazienti affetti da COVID-19 fino a quando non saranno disponibili trattamenti mirati ed un vaccino. Per ora il plasma iperimmune, nonostante problemi di fornitura e dubbi sull'efficacia e su chi ha maggiori probabilità di beneficiare del trattamento, rimane l'unica terapia mirata per COVID-19.
Wei JF et al Heart	Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis	Studio prospettico multicentrico che valuta la prevalenza e la prognosi di ischemie cardiache in COVID-19	Sono stati arruolati 101 pazienti, con una età media di 49 anni. L'incidenza di ischemia cardiaca è stata del 15.8%, quasi la metà dei quali aveva un valore di troponina I cinque volte maggiore del limite superiore normale. I pazienti con danno miocardico acuto erano più anziani, con una maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari preesistenti e maggiori probabilità di richiedere l'ammissione in terapia intensiva (62,5% vs 24,7%, $p = 0,003$), di necessitare di ventilazione meccanica (43,5% vs 4,7%, $p < 0,001$) e di trattamento con agenti vasoattivi (31,2% vs 0%, $p < 0,001$) rispetto agli altri. Tutti e tre i decessi registrati nello studio si sono verificati in pazienti con ischemica cardiaca.

Mehra MR et al. The New England Journal of Medicine	Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19	Studio osservazionale con dati da 169 ospedali per valutare associazione tra patologie cardiovascolari e mortalità in pazienti con COVID-19	Degli 8910 pazienti con COVID-19 per i quali erano disponibili i dati al momento dell'analisi, un totale di 515 sono deceduti in ospedale (5,8%) e 8395 sono stati dimessi. I fattori che si sono rivelati essere associati in modo indipendente con un aumentato rischio di morte in ospedale sono stati : un'età superiore a 65 anni (mortalità del 10,0%, contro il 4,9% tra quelli di età ≤65 anni; odds ratio, 1.93), malattia coronarica (10,2%, vs. 5,2% tra quelli senza malattia; odds ratio, 2.70), insufficienza cardiaca (15,3%, vs. 5,6% tra quelli senza insufficienza cardiaca; odds ratio, 2,48), aritmia cardiaca (11,5%, vs. 5,6% tra quelli senza aritmia; odds ratio, 1.95), BPCO (14,2%, rispetto al 5,6% tra quelli senza malattia; odds ratio, 2.96) e fumo attuale (9,4%, vs. 5,6% tra ex fumatori o non fumatori; odds ratio, 1,79). Nessun aumento del rischio di morte in ospedale è risultato associato all'uso di ACE-inibitori (2,1% vs. 6,1%; odds ratio, 0,33) o all'uso di sartani (6,8% vs. 5,7%). Lo studio ha confermato precedenti osservazioni che suggeriscono che le malattie cardiovascolari sottostanti sono associate ad un aumentato rischio di morte in ospedale tra i pazienti ricoverati con COVID-19, confermando l'assenza di associazione tra mortalità e terapia con ACE-inibitori o sartani.
Mercuro NJ et al JAMA Cardiology	Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	Studio monocentrico, osservazionale, retrospettivo su sicurezza idrossiclorochina in COVID-19	Sono stati arruolati 90 pazienti COVID-19, con una mediana di 8 giorni dal momento dell'insorgenza dei sintomi. Trenta pazienti (33%) erano in condizioni critiche al momento del test e 23 (26%) erano ventilati meccanicamente. Tutti i pazienti hanno ricevuto idrossiclorochina e 53 (59%) hanno ricevuto idrossiclorochina più azitromicina; la maggior parte dei pazienti presentava almeno una comorbilità cardiovascolare e 46 (51%) avevano un Tisdale Risk Score basale di 11 o più punti. Il QTc basale mediano (IQR) era 455 millisecondi. Con il trattamento, 10 su 90 pazienti (11%) avevano ΔQTc di 60 millisecondi o più; 18 (20%) presentavano intervalli QTc post-trattamento di almeno 500 millisecondi. Dei 37 pazienti sottoposti a monoterapia con idrossiclorochina, 7 (19%) hanno sviluppato un QTc prolungato di almeno 500 millisecondi e 3 (3%) avevano un QTc di 60 millisecondi o più. Con concomitante azitromicina, 11 su 53 pazienti (21%) avevano QTc prolungato e 7 (13%) avevano un ΔQTc di 60 millisecondi o più. Sebbene il QTc basale fosse più breve nei pazienti in trattamento

			concomitante con azitromicina rispetto a quelli che assumevano solo idrossiclorochina (442 vs 473 millisecondi; $P < .001$), i pazienti in terapia di combinazione hanno mostrato una maggiore variazione del QTc rispetto ai pazienti in terapia con la sola idrossiclorochina (variazione mediana di 23 vs 5,5 millisecondi; $P = 0.03$). In conclusione, i pazienti ricoverati in ospedale e in trattamento con idrossiclorochina per COVID-19 hanno frequentemente manifestato prolungamento dell'intervallo QTc, con inoltre un caso di torsione di punta con somministrazione di idrossiclorochina e azitromicina.
Baud D et al JAMA	Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection	Case report	Una donna di 28 anni, primigravida di 19 settimane di gestazione, accedeva presso il Pronto Soccorso con febbre (39,2 ° C), mialgia, affaticamento, lieve dolore alla deglutizione, diarrea e tosse secca da 48 ore. Un tampone rinofaringeo è risultato positivo per SARS-CoV-2. Due giorni dopo ha abortito. I tamponi di liquido amniotico e vaginale campionati durante il travaglio sono risultati negativi per SARS-CoV-2. L'autopsia fetale non ha mostrato malformazioni e le biopsie polmonari, epatiche e del timo fetali sono risultate negative per SARS-CoV-2. Campioni biotici della superficie fetale della placenta sono invece risultati positivi per SARS-CoV-2. L'istologia placentare ha dimostrato infiltrati infiammatori misti composti da neutrofili e monociti nello spazio subcoriale e abbondanti depositi di fibrina intervillare. Era presente anche funisite (infiammazione del tessuto connettivo del cordone ombelicale che suggerisce una risposta infiammatoria fetale). Non vi è stata evidenza di trasmissione verticale, ma l'assenza del virus non è sorprendente dato lo stadio di sviluppo fetale e il breve periodo di infezione materna.
Cheng HY et al JAMA Internal Medicine	Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset	Studio epidemiologico su contact tracing a Taiwan	Al 18 marzo 2020, si sono registrati 100 pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 a Taiwan. Tra i 2761 contatti stretti, sono stati rilevati 22 casi secondari di infezione da COVID-19 (incluse 4 infezioni sintomatiche), con un rischio di infezione dello 0,8% ed un periodo mediano di incubazione di 4.1 giorni. I 786 contatti stretti dei 6 casi confermati che presentavano una malattia di grado severo, hanno mostrato un rischio di contrarre COVID-19 più elevato rispetto ai 1097 contatti ravvicinati dei 56 casi che presentavano

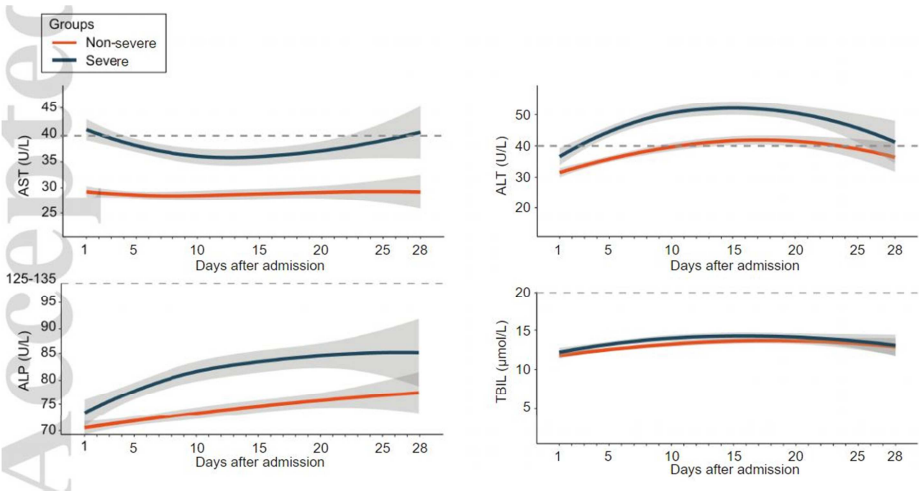
			malattia lieve (Hazard Ratio 3.76 e 3.99 per polmonite grave e sindrome da distress respiratorio acuto, rispettivamente.) Tra i 91 contatti stretti dei 9 casi asintomatici, non è stata osservata alcuna trasmissione secondaria. Figure 2. Number of Contacts, Secondary Cases, and Secondary Clinical Attack Rate by the Time of First Exposure A All types of contact <table border="1"> <thead> <tr> <th>Days from onset to exposure</th> <th>Case (Counts)</th> <th>Contact (Counts)</th> <th>Clinical attack rate, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><0</td> <td>~10</td> <td>~750</td> <td>~1.0</td> </tr> <tr> <td>0-3</td> <td>~10</td> <td>~850</td> <td>~1.0</td> </tr> <tr> <td>4-5</td> <td>~10</td> <td>~450</td> <td>~1.5</td> </tr> <tr> <td>6-7</td> <td>~10</td> <td>~200</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>8-9</td> <td>~10</td> <td>~450</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>>9</td> <td>~10</td> <td>~300</td> <td>~0.5</td> </tr> </tbody> </table> B Household and family contact <table border="1"> <thead> <tr> <th>Days from onset to exposure</th> <th>Case (Counts)</th> <th>Contact (Counts)</th> <th>Clinical attack rate, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><0</td> <td>~10</td> <td>~110</td> <td>~4.5</td> </tr> <tr> <td>0-3</td> <td>~10</td> <td>~55</td> <td>~9.5</td> </tr> <tr> <td>4-5</td> <td>~10</td> <td>~15</td> <td>~8.5</td> </tr> <tr> <td>6-7</td> <td>~10</td> <td>~15</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>8-9</td> <td>~10</td> <td>~10</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>>9</td> <td>~10</td> <td>~25</td> <td>~0.5</td> </tr> </tbody> </table>	Days from onset to exposure	Case (Counts)	Contact (Counts)	Clinical attack rate, %	<0	~10	~750	~1.0	0-3	~10	~850	~1.0	4-5	~10	~450	~1.5	6-7	~10	~200	~0.5	8-9	~10	~450	~0.5	>9	~10	~300	~0.5	Days from onset to exposure	Case (Counts)	Contact (Counts)	Clinical attack rate, %	<0	~10	~110	~4.5	0-3	~10	~55	~9.5	4-5	~10	~15	~8.5	6-7	~10	~15	~0.5	8-9	~10	~10	~0.5	>9	~10	~25	~0.5
Days from onset to exposure	Case (Counts)	Contact (Counts)	Clinical attack rate, %																																																								
<0	~10	~750	~1.0																																																								
0-3	~10	~850	~1.0																																																								
4-5	~10	~450	~1.5																																																								
6-7	~10	~200	~0.5																																																								
8-9	~10	~450	~0.5																																																								
>9	~10	~300	~0.5																																																								
Days from onset to exposure	Case (Counts)	Contact (Counts)	Clinical attack rate, %																																																								
<0	~10	~110	~4.5																																																								
0-3	~10	~55	~9.5																																																								
4-5	~10	~15	~8.5																																																								
6-7	~10	~15	~0.5																																																								
8-9	~10	~10	~0.5																																																								
>9	~10	~25	~0.5																																																								
Chu HY et al The New England Journal of Medicine	Early Detection of Covid-19 through a Citywide Pandemic Surveillance Platform	Report sui risultati di un programma di self-testing per virus respiratori a Seattle, WA, USA	Le persone che hanno riportato sintomi compatibili con infezione delle vie respiratorie, mediante procedura online, hanno richiesto e ricevuto mediante corriere postale i kit per la raccolta domiciliare di un tampone nasale; i campioni sono stati restituiti per posta. Dal 1 ° gennaio al 9 marzo 2020, un totale di 3524 partecipanti hanno fornito campioni: di questi, 2353 (66,8%) hanno completato tutte le procedure di studio, inclusi i test; SARS-CoV-2 è stato rilevato in 25 (1,1%) individui, di cui 2 erano bambini. I sintomi più comuni riportati sono stati: affaticamento, mialgia, febbre e tosse. La durata mediana dei sintomi prima della raccolta del tampone è stata di 4 giorni; 9 partecipanti (36%) avevano avuto sintomi per meno di 2 giorni al momento della raccolta del tampone. La co-infezione con un altro virus respiratorio era presente in 4 casi (16%). La procedura del self-testing potrebbe rappresentare un interessante strumento nella gestione della pandemia.																																																								

Lei F. et al
Hepatology

Longitudinal association
between markers of liver
injury and mortality in
COVID-19 in China

Studio multicentrico su
5771 pazienti con
COVID-19 in Cina

Nella coorte di 5771 pazienti analizzati, l'età media è stata di 56 anni e 2.724 (47,2%) pazienti erano maschi; 4.585 (79,4%) erano casi non gravi e 1.186 (20,6%) erano classificati come casi gravi. Un totale di 81 (1,4%) pazienti era affetto da una malattia epatica cronica. Tra questi pazienti, 4 erano affetti da NAFLD/NASH e 77 da epatite virale. L'insorgenza del danno epatico acuto ($ALT > 3 \text{ ULN}$) si è verificata circa 17 (IQR 13-23) giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. I livelli di ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina totale si sono rivelati più bassi e hanno mostrato minor variabilità nei pazienti con forma di malattia non grave. Tali valori tendono ad aumentare e mostrare maggior dispersione all'aggravarsi della malattia. Il parametro che ha mostrato maggior differenza tra pazienti con forma lieve e quelli con forma grave è rappresentato dalle AST, che è anche risultato il parametro maggiormente associato a mortalità. Rispetto ai pazienti con AST nell'intervallo normale, il rischio di mortalità è aumentato significativamente di 4.81 volte (95%CI, 3,38-6,86; $P < 0,001$) in pazienti con AST tra 40 e 120 U/L e aumentato 14.87 volte (IC 95% 9,64-22,93; $P < 0,001$) in pazienti con AST superiore a 120 U/L.



Rawson TM et al CID	Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing	Review circa corretta applicazione dei principi di Antimicrobial Stewardship in pazienti COVID-19	Sono stati inclusi nel lavoro 18 studi. I dati riportati su pazienti COVID-19 hanno mostrato un tasso dell'8% di coinfezione batterica / fungina, inferiore rispetto all'11% dei pazienti con infezione da coronavirus diversi da SARS-CoV-2. La maggior parte degli studi non ha differenziato il setting in cui è stato eseguito il campionamento (terapia intensiva rispetto a reparti di degenza ordinaria). Nonostante i bassi tassi di coinfezione batterica / fungina riportati in pazienti con COVID-19, sono stati riportati alti tassi di prescrizione antimicrobica : dei 2010 pazienti segnalati nell'ambito di questi studi, 1450 (72%) hanno ricevuto una terapia antibatterica. Laddove riportato, gli agenti selezionati tendevano ad essere farmaci ad ampio spettro ed utilizzati in modalità empirica. I tassi di coinfezione batterica o fungina riportati nella letteratura medica attuale per i pazienti che presentano infezioni da coronavirus sembrano essere bassi a fronte di alti tassi di prescrizione di terapia antibiotica. Gli autori concludono invocando urgenti interventi di antibiotic stewardship per supportare la riduzione della prescrizione di antimicrobici durante la pandemia di COVID-19.
Luers JC et al CID	Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 19 (COVID-19)	Report su prevalenza di anosmia/ageusia in una coorte di pazienti COVID-19	Nello studio sono stati arruolati 72 pazienti con COVID-19 accertato. La riduzione dell'olfatto è stata riportata da 53 pazienti (74%), mentre 50 pazienti (69%) hanno riferito ipogeusia ; 49 pazienti (68%) hanno riportato entrambi i sintomi. In media, entrambi i disturbi si sono presentati al quarto giorno dalla comparsa dei sintomi di COVID-19. Tuttavia, nove pazienti (13%) hanno notato che iposmia e ipogeusia si sono manifestati, insieme, in contemporanea con i sintomi iniziali. Altri sintomi abbastanza comuni riportati nello studio sono stati congestione nasale (54%), starnuti (50%) e rinorrea (53%), mentre il prurito nasale si è rivelato più raro (11%). Nessuno dei partecipanti inclusi ha riferito di aver iniziato nuove terapie farmacologiche che potrebbero influenzare il senso dell'olfatto e del gusto.

He G et al
Journal of Medical
Virology

COVID-19 in Tuberculosis
patients: a report of three
cases

Case series

All'interno dei 139 casi confermati registrati nell'ospedale di Wenzhou Sixth People tra il 17 gennaio ed il 6 marzo 2020, sono stati osservati tre casi di tubercolosi in pazienti con COVID-19. Tutti e tre i pazienti erano maschi, di età compresa tra 26 e 76 anni; l'inizio dei loro sintomi variava da tosse secca, senso di oppressione toracica a febbre persistente. Altri sintomi includevano dolore toracico, diarrea e dispnea. Tra questi tre pazienti, i due di età superiore hanno sviluppato forme severe di insufficienza respiratoria ed uno di loro un quadro di ARDS. Le immagini TC hanno mostrato che le lesioni COVID-19 e le lesioni da tubercolosi coesistono e si esplicano in modo diverso: le lesioni da COVID-19 si presentano come aree a vetro smerigliato e consolidazioni, localizzate principalmente nella zona periferica; le lesioni tubercolari sono invece evidenziate come addensamenti escavati, localizzati principalmente nella parte superiore del polmone.

