

RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 18.05-24.05.2020

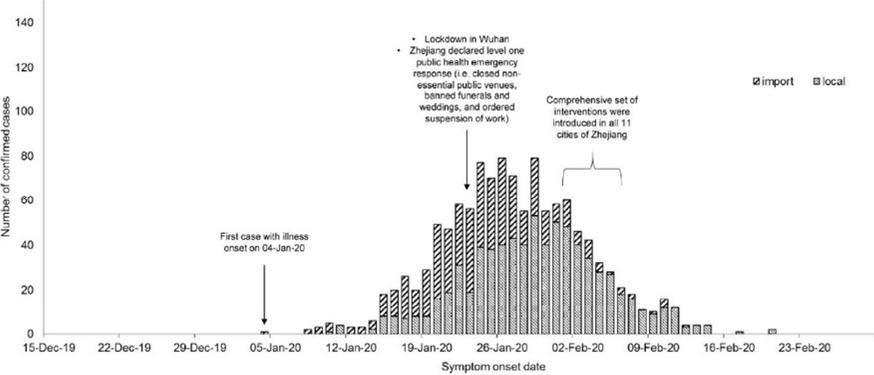
FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Elharrar X et al JAMA	Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure	Studio prospettico su pazienti non intubati, ipossiemicici, che sono stati sottoposti a pronazione (PP)	Sono stati arruolati 24 pazienti; di questi, 4 (17%) non hanno tollerato la PP per più di 1 ora, 5 (21%) l'hanno tollerata per 1-3 ore e 15 (63%) l'hanno tollerata per almeno 3 ore. Il tempo mediano dal ricovero all'inizio della PP è stato di 1 giorno; i pazienti non sono stati sedati nè hanno assunto ansiolitici. Sei pazienti hanno risposto alla PP, rappresentando il 25% (IC 95%, 12% - 45%) dei 24 pazienti inclusi e rappresentando il 40% (6/15) (IC 95%, 20% - 64%) dei pazienti che hanno sopportato la PP per 3 ore o più. Tra i pazienti che hanno sostenuto la PP per 3 ore o oltre, la PaO ₂ è aumentata da una media (DS) di 73,6 mmHg prima della PP a 94,9 mmHg durante la PP (differenza, 21,3 mm Hg [IC 95%, 6,3-36,3]; P = 0,006). Nessuno dei pazienti inclusi ha sperimentato complicanze maggiori. Il mal di schiena è stato riportato da 10 pazienti (42%) durante la PP. Alla fine di un follow-up di 10 giorni, 5 pazienti hanno richiesto ventilazione meccanica invasiva.

			<p>Figure. Individual Partial Pressure of Arterial Oxygen (PaO₂) Variation for Patients Who Sustained Prone Positioning (PP) for at Least 3 Hours</p> <p>The graph displays individual data points for each patient, connected by lines to show their PaO₂ levels before, during, and after prone positioning. The 'Responders' group (blue) shows a clear upward trend during the 'During' phase, reaching a peak around 140 mm Hg. The 'Persistent responders' group (orange) shows a similar but lower peak around 100 mm Hg. The 'Nonresponders' group (grey) shows relatively stable PaO₂ levels across all three time points, with most values between 60 and 110 mm Hg.</p>
<p>Goursaud S et al Journal of Infection</p>	<p>Corticosteroid use in selected patients with severe Acute Respiratory Distress Syndrome related to Covid-19</p>	<p>Commentary e case series su uso di corticosteroidi nell'ARDS in pazienti con COVID-19</p>	<p>Ad oggi, l'uso dei corticosteroidi rimane ancora argomento dibattuto, soprattutto per i pazienti COVID-19 con ARDS. Sulla base delle più recenti indicazioni (« Interim guidelines ») dell'OMS, alcuni autori hanno sconsigliato il trattamento con corticosteroidi per il danno polmonare da SARS-CoV-2. È interessante notare che i reperti anatomico-patologici descritti nelle case series autoptiche, come l'edema polmonare e la formazione di membrana ialina, potrebbero rappresentare un preciso bersaglio per la terapia con corticosteroidi in pazienti gravi. Partendo da questi reperti istologici, gli autori ipotizzano un possibile beneficio della terapia corticosteroidica in determinati pazienti affetti da COVID-19 ; per tale ragione, vengono riportati due casi documentanti un'ottima risposta ai corticosteroidi in 2 pazienti in condizioni critiche senza comorbidità note, ricoverati in terapia intensiva nell'aprile 2020 per polmonite da SARS-CoV-2. A causa dell'ipossiemia</p>

			<p>refrattaria, entrambi i pazienti sono stati intubati e sottoposti ad ECMO. Veniva inoltre osservato un peggioramento radiologico, con comparsa di opacità alveolari diffuse, ed un quadro clinico persistentemente critico. Come terapia di salvataggio è stato iniziato un trattamento con metilprednisolone a basso dosaggio (1 mg / Kg / die). A partire dal giorno successivo, è stato osservato un significativo miglioramento clinico e radiologico, consentendo la rimozione dell'ECMO e quindi lo svezzamento dalla ventilazione meccanica.</p>
<p>Ka Chun Chong et al International Journal of Infectious Diseases</p>	<p>Monitoring disease transmissibility of 2019 novel coronavirus disease in Zhejiang, China</p>	<p>Studio epidemiologico condotto nella provincia dello Zhejiang, Cina</p>	<p>La provincia dello Zhejiang è risultata la terza provincia cinese più colpita dal COVID-19 con 1205 casi confermati prima del 26 febbraio 2020 e la prima provincia a dichiarare lo stato d'emergenza sanitaria a livello provinciale (il 23 gennaio 2020). A partire dal 27 gennaio 2020, Zhejiang ha implementato numerose misure restrittive volte a mitigare il contagio, tra cui la sospensione di tutti i trasporti interprovinciali via terra e via mare e la promozione di misure di protezioni individuali rendendo obbligatorio l'uso della mascherina in luoghi pubblici; in 10 delle 11 città dello Zhejiang, individui in arrivo da altre aree della Cina sono stati messi in quarantena per almeno 2 settimane e invitati a segnalare immediatamente la comparsa di sintomi quali febbre o tosse. Gli assembramenti sono stati vietati e le cerimonie sospese per garantire il mantenimento delle distanze sociali; solo 2 persone per ogni nucleo familiare potevano uscire di casa per fare la spesa, e per un massimo di 2 volte a settimana. Tutte le fabbriche e le scuole sono state chiuse; i mezzi di trasporto sono stati regolarmente e frequentemente sanificati e nessuno spostamento tra città era permesso in assenza di validi motivi. L'indice Rt ha raggiunto il picco di 2.08 il 16 gennaio, per poi scendere e rimanere stabile intorno al valore di 1.40. A partire dalla data di introduzione del lockdown (23 gennaio) l'indice è progressivamente diminuito fino a raggiungere il valore di 0.63 in data 20 febbraio. Gli autori fanno notare un momentaneo rialzo nonostante le misure restrittive, in corrispondenza dell'arrivo di casi importati da Wuhan. In seguito alle misure</p>

			<p>restrittive imposte anche nello Hubei, l'indice R_t è tornato a scendere.</p>  <p>Fig. 1. Number of imported cases and local cases of COVID-19 in Zhejiang against symptom-onset date.</p>
<p>Shen M et al International Journal of Infectious Diseases</p>	<p>Assessing the Effects of Metropolitan-Wide Quarantine on the Spread of COVID-19 in Public Space and Households</p>	<p>Studio teso a valutare efficacia delle misure di contenimento adottate nello Hubei attraverso modelli matematici</p>	<p>Sono stati raccolti i dati sul numero di casi confermati e sui decessi avvenuti nella provincia dello Hubei tra il 15 gennaio 2020 e l'8 aprile 2020. Per valutare l'impatto delle misure di quarantena, è stato applicato un modello matematico basato sull'ipotesi che, in corso di quarantena, il numero medio di contatti giornalieri fosse ridotto dell'80% (71-94%) nella comunità ma aumentato di due volte all'interno del nucleo familiare. È stato così stimato che, durante la quarantena, si sarebbero verificate 100.610 (IC 95%: 82.326-118.900) infezioni; di queste, ne sarebbero state diagnosticate 68.975 (56.621-81.330) e sarebbero andati incontro ad exitus 3.252 (2.667-3.837) persone, dati molto vicini a quelli effettivamente registrati. Ciò indica che sarebbe stato possibile diagnosticare solo il 68,58% (65,58-71,58%) delle infezioni, mentre il 31,42% (28,42-34,42%) delle infezioni non sarebbe stato documentato. Tra queste infezioni, è stato stimato che il numero di infezioni verificatesi in comunità e nel nucleo familiare sarebbero state 30.351 (24.931-35.771) e 70.262 (57.391-83.133), pari al 30,17% (29,96-30,38%) e 69,83% (69,62-70,04 %) di tutte le infezioni, rispettivamente. Se la</p>

quarantena non fosse mai stata messa in atto, l'epidemia di COVID-19 avrebbe provocato 491.320 (331.470-651.180) infezioni e 15.907 (10.950-20.865) morti. Tra queste infezioni, quelle contratte in comunità e nel nucleo familiare sarebbero 238.110 (162.390-313.830) e 253.210 (169.060-337.360), rappresentando il 48,49% (48,06-48,92%) e il 51,51% (51,08-51,94%) di tutte le nuove infezioni, rispettivamente. Questi dati suggeriscono che l'applicazione della quarantena avrebbe impedito il 79,27% (75,10-83,45%) dei decessi, l'87,08% (84,68-89,49%) e il 71,84% (66,39-77,29%) delle infezioni contratte in comunità e all'interno dei nuclei familiari, rispettivamente.

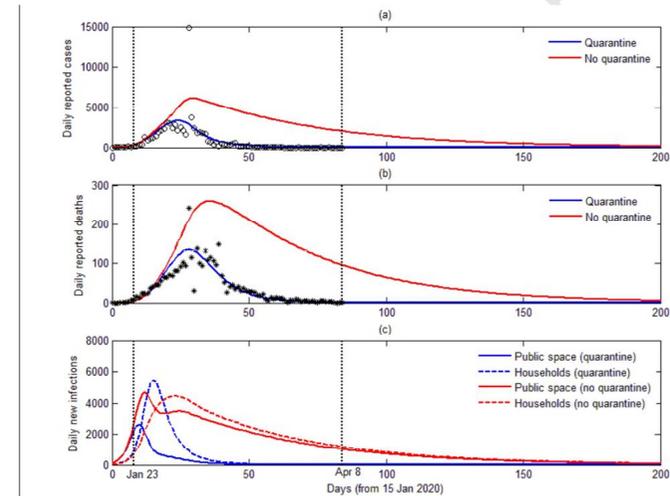


Figure 1. (a-b) Model calibration and prediction based on reported confirmed COVID-19 cases and deaths in Hubei province, China; (c) Numbers of new infections in the public space and households with and without metropolitan-wide quarantine.

<p>Sood N et al JAMA</p>	<p>Seroprevalence of SARS-CoV-2–Specific Antibodies Among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020</p>	<p>Studio su sieroprevalenza nella contea di Los Angeles</p>	<p>Degli 863 individui adulti inclusi nello studio, il 60% erano donne, il 55% aveva un'età compresa tra 35 e 54 anni, e il 43% aveva un reddito familiare annuo superiore a \$ 100000. Il 13% riferiva febbre con tosse, 9% febbre associata a dispnea ed il 6% alterazioni di olfatto o gusto. Trentacinque individui (4,06%) avevano una sierologia positiva. Dopo l'aggiustamento per la sensibilità e la specificità del test, la prevalenza non ponderata e ponderata degli anticorpi SARS-CoV-2 è risultata del 4,34% (Bootstrap CI, 2,76% -6,07%) e 4,65% (Bootstrap CI, 2,52% -7,07%), rispettivamente. Tale prevalenza estesa alla popolazione generale, implica che circa 367000 adulti risulterebbero positivi agli anticorpi SARS-CoV-2, un numero marcatamente superiore al numero di infezioni confermate finora (8430 infezioni). Pertanto, gli autori concludono, i dati reali sulla mortalità potrebbero essere superiori ai tassi basati sul numero di infezioni attualmente confermate.</p>
<p>Solomon MD et al The New England Journal of Medicine</p>	<p>The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction</p>	<p>Incidenza di infarto del miocardio e COVID-19</p>	<p>Sono stati esaminati i tassi di incidenza settimanali di ricovero ospedaliero per infarto miocardico acuto prima e dopo il 4 marzo 2020 (data del primo decesso per COVID-19 nell'area dello studio). Tali dati sono stati confrontati con i dati dello stesso periodo nel 2019. I tassi settimanali di ricovero per infarto miocardico acuto sono diminuiti fino al 48% durante il periodo COVID-19. Dal 1 ° gennaio al 3 marzo 2020, si sono verificati in totale 1051 eventi di ospedalizzazione (tasso di incidenza, 4,1 per 100.000 persone / settimana) e dall'8 aprile al 14 aprile 2020, si sono verificati 61 eventi di ospedalizzazione (tasso di incidenza, 2,1 per 100.000 persone-settimana) (rapporto tasso di incidenza, 0,52; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 0,40 a 0,68; P <0,001). La riduzione è stata simile sia tra i pazienti con NSTEMI (rapporto tasso di incidenza, 0,51; IC 95%, 0,38-0,68) sia tra quelli con STEMI (rapporto tasso di incidenza, 0,60; IC 95%, 0,33 - 1,08). La riduzione osservata nel confronto tra il periodo COVID-19 e il periodo precedente a COVID-19 nel 2020 è stata simile alla riduzione osservata nel confronto tra il periodo COVID-19 nel 2020 e gli stessi periodi settimanali nel</p>

			2019 (1 gennaio – 15 aprile).
Guarnieri C et al Lancet Infectious Diseases	Silent COVID-19: what your skin can reveal	Case series su lesioni cutanee in pazienti pediatrici con COVID-19	Lo studio descrive i casi di tre giovani pazienti che presentano lesioni cutanee simili a quelle da raffreddamento a cui è stata diagnosticata una infezione da SARS-CoV-2. Nei casi descritti, le lesioni hanno interessato i siti acrali, in particolare il dorso delle dita dei piedi, originando come lesioni violacee eritematose che si sono lentamente evolute a lesioni purpuriche e poi a vesciche e lesioni ulcero-necrotiche, con il completo ritorno finale alla normalità. Alcune lesioni causavano anche sensazione di bruciore e prurito. Le manifestazioni acro-ischemiche acute in corso dell'infezione da SARS-CoV-2 sembrano essere diverse dall'acrocianosi classica, l'eritema pernio, e dalle lesioni da vasculite; tuttavia, potrebbero rappresentare un'espressione cutanea del danno pro-trombotico da COVID-19 a causa di iperinflammazione, alterazione della coagulazione e danno endoteliale.

			
<p>Khalil A. et al Lancet Infectious Diseases</p>	<p>COVID-19 screening of health-care workers in a London maternity hospital</p>	<p>Risultati dello screening tra i lavoratori asintomatici di una struttura di Londra</p>	<p>Sono stati testati i tamponi rinofaringei di 266 membri del personale (oltre il 50% della forza lavoro della struttura) e 47 (18%) sono risultati positivi all'esame molecolare per SARS-CoV-2. Di questi casi positivi, 31 (66%) erano sintomatici e 16 (34%) erano asintomatici. Complessivamente, 28 (48%) membri del personale sono rimasti positivi a 7 giorni dall'esecuzione del test iniziale, 16 (34%) a 10 giorni e quattro (9%) a 14 giorni, con un operatore sanitario rimasto positivo fino a 26 giorni dal primo tampone. Dei 25 membri dello staff sintomatici che inizialmente erano risultati negativi e che erano stati ritestati, solo uno (4%) è diventato positivo dopo 7 giorni. Gli autori constatano che ci sono molti potenziali vantaggi nell'effettuare uno screening « a tappeto » del personale: i 45 (59%) operatori risultati negativi al tampone, sono potuti tornare al lavoro non appena hanno ricevuto il loro risultato. Se questi operatori sanitari non fossero stati testati, sarebbero stati obbligati ad autoisolarsi per 7 o più giorni e i loro familiari per 14 giorni. Agli operatori sanitari di questa struttura, riferiscono gli autori, viene regolarmente ricordato di autoisolarsi quando sintomatici, e la loro temperatura corporea viene controllata quotidianamente. La necessità di effettuare uno screening regolare degli operatori sanitari è rimarcata dal</p>

			fatto che 16 (34%) di 47 operatori sanitari che si sono dimostrati positivi erano asintomatici.
To KKW et al Clinical Microbiology and Infection	Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study	Sensibilità e specificità di esame molecolare per SARS-CoV-2 da campione di saliva	Sono stati raccolti 200 coppie di campioni di tampone rinofaringeo e campioni di saliva. Sessantanove (34,5%) pazienti erano maschi. L'età media era di 36 anni. Il tempo di esordio mediano dei sintomi è stato di 3 giorni. La prevalenza di COVID-19 diagnosticato con RT-PCR da tampone nasofaringeo e RT-PCR da campione di saliva è stata rispettivamente del 9.5% e 9.0%. I sintomi più comuni alla presentazione sono stati tosse (11, 57.9%), dispnea (9, 47.4%) e rinorrea (5, 26.3%). Per determinare le prestazioni dell'esame molecolare da campione di saliva, sono stati utilizzati come standard di riferimento i risultati della RT-PCR dei tamponi nasofaringei. La sensibilità e la specificità dei campioni di saliva sono state rispettivamente dell'84.2% (IC 95% 60.4% -96.6%) e 98.9% (IC 95% 96.1% -99.9%). A giudizio degli autori, i risultati dello studio rilevano che l'esame molecolare da campione di saliva ha dimostrato un'alta sensibilità e prestazioni comparabili all'attuale standard diagnostico rappresentato dalla RT-PCR da tampone nasofaringeo.
Guasp M et al CID	Higher solar irradiance is associated with a lower incidence of COVID-19	Studio su associazione tra prevalenza di COVID-19 e fattori meteorologici	L'incidenza di COVID-19 rimane altamente variabile nel mondo (mediana 6.4 / 100.000 abitanti, IQR 0.4 – 48.3) e il tasso di mortalità mediana (IQR) durante il periodo di studio è stato dell'1% (0 – 3.5%). La densità di popolazione ($\rho = 0.32$) e tutte le misure di irraggiamento solare sono significativamente correlate alla presenza di COVID-19 ($\rho = -0.41, -0.37$ e -0.25 per radiazione solare globale sul piano orizzontale, radiazione solare diffusa e indice UV massimo, rispettivamente). Altri fattori fisici che hanno mostrato lievi correlazioni inverse con l'incidenza di COVID-19 sono state la velocità delle raffiche di vento ($\rho = -0.30$), la pressione media sul livello del mare ($\rho = -0.21$), e precipitazioni accumulate ($\rho = -0.29$). Il tasso di mortalità non è stato associato a nessuna delle variabili studiate. Sia la

			<p>densità di popolazione ($p = 0,019$) che la radiazione solare globale sul piano ($p = 0,027$) sono risultati predittori indipendenti dell'incidenza cumulativa di COVID-19. In conclusione, gli autori ritengono che i risultati dello studio dimostrino che alcune variabili meteorologiche risultavano associate a una maggiore incidenza della malattia. Ciò è stato particolarmente evidente per i valori di radiazione solare, suggerendo che una prolungata esposizione alle radiazioni UV potrebbe avere effetti protettivi.</p>
<p>Doan T et al CID</p>	<p>Reduction of coronavirus burden with mass azithromycin distribution</p>	<p>Effetto di azitromicina su carica virale di coronavirus diversi da SARS-CoV-2</p>	<p>Sono stati analizzati 890 campioni di tamponi nasofaringei di bambini in età prescolare raccolti tra il 2015 ed il 2018. I pazienti sono stati randomizzati in un braccio placebo ed in un braccio azitromicina (un ciclo ogni 6 mesi per 3 anni). Al baseline, prima del trattamento, la carica virale di Alphacoronavirus è risultata più elevata nel rinofaringe di bambini randomizzati al braccio azitromicina; non si sono osservate ulteriori differenze di carica virale tra i due bracci. A 24 mesi, i bambini dei villaggi sottoposti a 4 trattamenti con azitromicina hanno avuto una riduzione di 8 volte nella carica di Alphacoronavirus e una riduzione di 14 volte in quella di Betacoronavirus rispetto ai bambini dei villaggi trattati con placebo. A 36 mesi, il Betacoronavirus ha mostrato una modesta riduzione relativa di 1.6 volte nel braccio azitromicina. A livello di specie, la carica virale di Coronavirus-HKU1 e Coronavirus-NL63 è apparsa significativamente ridotta nel gruppo azitromicina a 24 mesi. Non è stato rilevato un cambiamento significativo nella prevalenza di coronavirus nel braccio azitromicina rispetto a quello placebo. Questi risultati suggeriscono che la distribuzione di azitromicina di massa può ridurre la carica virale, ma non la prevalenza della colonizzazione in una comunità.</p>
<p>Ziegler CGK et al Cell</p>	<p>SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is</p>	<p>Studio su prevalenza cellule target per SARS-CoV-2 in diversi tessuti</p>	<p>Per quanto concerne la patogenesi del COVID-19, si è ormai accertato che la spike protein di SARS-CoV-2 lega l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) e, insieme alle proteasi dell'ospite, principalmente la transmembrana serina proteasi 2 (TMPRSS2), favorisce l'ingresso cellulare. I sottoinsiemi</p>

	Detected in Specific Cell Subsets across Tissues		<p>cellulari bersaglio di SARS-CoV-2 nei tessuti ospiti e i fattori che regolano l'espressione dell'ACE2 rimangono sconosciuti. In questo studio, sono state ricercate le cellule che co-esprimono ACE2 e TMPRSS2 tra pneumociti polmonari di tipo II, enterociti assorbenti ileali e cellule della mucosa nasale. Tra gli pneumociti di tipo II (identificati dall'espressione unica delle proteine tensioattive SFTPC, SFTPB e SFTPA1), sono state trovate l'1,4% delle cellule che esprimono ACE2, il 34,2% che esprime TMPRSS2 e lo 0,8% che co-esprime entrambi. Tra gli enterociti è stata rilevata un'alta prevalenza di cellule ACE2+, ed una percentuale pari a 6.5% che esprimeva entrambi i target molecolari. Tra le cellule ciliate, è stato riscontrato che il 7% era ACE2 +, il 24,6% era TMPRSS2 + e il 5,3% co-espresso entrambi. La co-espressione ACE2 e TMPRSS2 nei tessuti respiratori si riscontra quindi di fatto solo in un raro sottogruppo di cellule epiteliali. Infine gli autori affermano che è opportuna cautela quando si analizzano i dati poiché la bassa sensibilità delle metodiche di rilevamento potrebbe comportare una sottovalutazione delle frequenze effettive di cellule ACE2 + o ACE2 + TMPRSS2 + in un tessuto.</p>
--	--	--	---

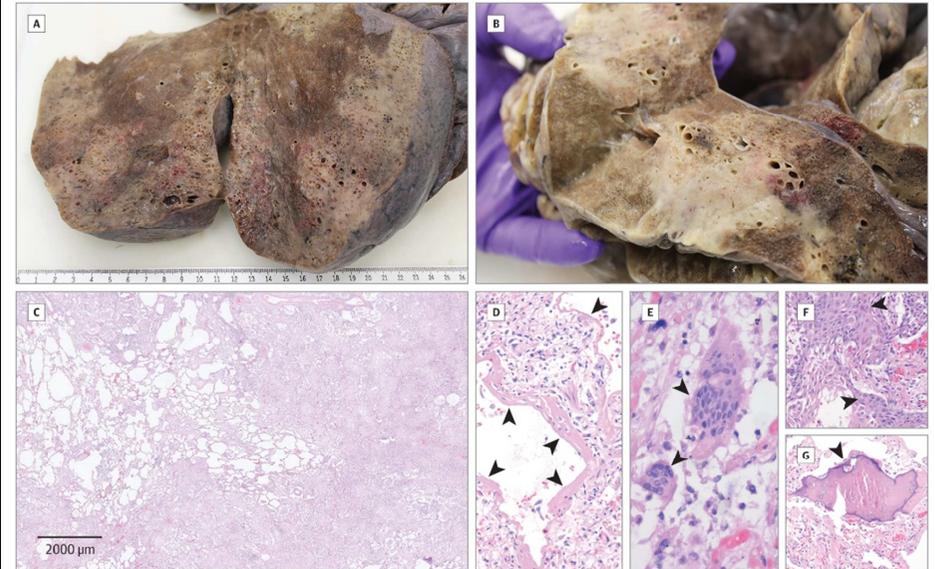
			<p>ridimensionare gli interventi di sanità pubblica. Perché alcuni pazienti sembrano non essere in grado di sviluppare una risposta immunitaria, non sviluppando livelli dosabili di anticorpi, è incerto. Ad aggiungersi a questa incertezza vi è la relazione poco chiara tra risposta anticorpale e miglioramento clinico. Ciò che appare più certo è che il picco della carica virale in genere si manifesta all'inizio della malattia, quindi la carica diminuisce con lo sviluppo degli anticorpi e l'aumento del titolo anticorpale nelle successive 2-3 settimane. La durata degli anticorpi neutralizzanti (NAb, principalmente IgG) contro SARS-CoV-2 deve ancora essere definita. Un esempio può esserci dato dalla durata degli anticorpi contro altri coronavirus umani : ad esempio, a seguito di infezione da SARS-CoV-1, le concentrazioni di IgG sono rimaste elevate per circa 4-5 mesi prima di diminuire lentamente nel corso di 2-3 anni. Ad oggi, nessuna reinfezione da SARS-CoV-2 è stata confermata nell'uomo ; l'evidenza di reinfezione richiede in genere una documentazione basata sulla cultura di una nuova infezione in seguito alla clearance dell'infezione precedente o evidenza di reinfezione con una forma molecolarmente distinta dello stesso virus. In sintesi, gli autori affermano che i pochi dati esistenti sulla risposta anticorpale a SARS-CoV-2 suggeriscono che la guarigione da COVID-19 potrebbe conferire immunità, seppur per un limitato periodo di tempo. Tuttavia, la risposta immunitaria a COVID-19 non è ancora del tutto chiara e mancano dati definitivi sull'immunità post-infezione.</p>
Gremese E et al medRxiv.org	Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia	Efficacia e sicurezza di sarilumab nel trattamento di forme severe di COVID-19	<p>Sono stati arruolati 53 pazienti con polmonite grave correlata a SARS-CoV-2, di cui 47 (88,7%) erano maschi, con una età mediana di 66 anni, 33 (62,3%) erano sovrappeso / obesi e 34 (64,2%) presentavano almeno una comorbidity. Considerando le terapie concomitanti, 37 (69,8%) sono stati trattati con darunavir / ritonavir, 13 (24,5%) con lopinavir / ritonavir mentre 3 (5,7%) non hanno ricevuto alcun trattamento antivirale. Inoltre, 50 (94,3%) sono stati trattati con idrossiclorochina, 45 (74,9%) erano in profilassi con eparina e 29 (54,7%) hanno ricevuto azitromicina. Ventisei (66,7%) pazienti</p>

			<p>appartenenti a reparti di degenza hanno ricevuto un singolo ciclo di sarilumab, mentre 13 (33,3%) hanno ricevuto una seconda dose a un intervallo mediano di 3 giorni, in base al decorso clinico. Inoltre, 13 (92,9%) pazienti trattati in terapia intensiva hanno ricevuto due infusioni di sarilumab (intervallo mediano: 2,5 giorni). Il tasso di mortalità complessiva è stato del 5,7% dopo la somministrazione di sarilumab: 1 (2,5%) paziente è deceduto in un reparto di degenza ordinario mentre 2 (14,2%) sono deceduti in terapia intensiva. Tra i pazienti trattati nei reparti, 25 (64,1%) hanno avuto un miglioramento clinico a 3 giorni dall'infusione di sarilumab. I pazienti che sono migliorati erano più giovani, con migliori parametri respiratori [rapporto p/F] e con rapporto neutrofili / linfociti inferiore rispetto ai pazienti che sono rimasti stazionari o che sono peggiorati. Inoltre, i pazienti che sono migliorati, avevano livelli plasmatici di IL-6 pre-trattamento inferiori rispetto ai pazienti che sono rimasti invariati o sono peggiorati [51.6 vs 120.4 pg /ml, p = 0,001].</p>
--	--	--	---



<p>Schaller T et al JAMA</p>	<p>Postmortem Examination of Patients With COVID-19</p>	<p>Case series su riscontri autoptici in pazienti COVID-19 in Germania</p>	<p>Sono stati condotti esami post mortem in 10 pazienti ; l'età media era di 79 anni; 7 pazienti erano maschi. I pazienti presentavano una mediana di 4 comorbidità pre-esistenti note, con le malattie cardiovascolari che rappresentavano le comorbidità più frequenti. In 2 pazienti è stato riscontrato un danno polmonare strutturale preesistente (i.e. enfisema). In nessun paziente sono stati riscontrati segni di embolia polmonare nè altri segni di eventi trombotici a livello dei vasi centrali all'autopsia. In tutti i pazienti, tra cui 6 pazienti che non hanno ricevuto ventilazione invasiva, il danno alveolare diffuso in diverse fasi (correlazione istopatologica della sindrome da distress respiratorio acuto) è stato il principale riscontro istologico. Il danno alveolare diffuso è risultato rilevabile in tutti i lobi, ma appariva irregolarmente distribuito con manifestazione più marcata nei campi polmonari medio e inferiore. Segni di miocardite linfocitaria e segni di</p>
----------------------------------	---	--	--

epicardite sono stati rilevati in 4 e 2 casi, rispettivamente. L'istologia epatica ha mostrato una minima infiltrazione linfoplasmacellulare periportale e segni di fibrosi. Non c'era patologia morfologicamente rilevabile in altri organi. In particolare, non sono stati trovati segni di encefalite o vasculite del sistema nervoso centrale. Al momento dell'autopsia, il test molecolare per SARS-CoV-2 risultava ancora positivo a livello delle vie respiratorie ma negativo in tutti i campioni di liquor cefalorachidiano.



Macroscopic (A and B) and histologic (C) images of organizing and end-stage diffuse alveolar damage (hematoxylin-eosin staining) with hyaline membranes (D, arrowheads, $\times 100$), multinucleated giant cells (E, arrowheads, $\times 400$), and squamous/osseous metaplasia (F and G, arrowheads, $\times 200$) in a patient with a fatal course of coronavirus disease 2019.

Lai X et al
JAMA

Coronavirus Disease 2019
(COVID-2019) Infection
Among Health Care Workers
and Implications for

Studio su casi di COVID-19
tra operatori sanitari a
Wuhan

Tra i 9684 operatori sanitari nell'ospedale di Tongji, 110 (1,1%) hanno ricevuto diagnosi di COVID-19 : 79 (71,8%) di questi operatori sanitari erano donne, con un'età media di 36,5 anni. La maggior parte di questa coorte era rappresentata da infermieri (62 [56,4%]) e medici (26 [23,6%]). Dei 110 casi,

	Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China		<p>17 (15,5%) lavoravano in ospedali o reparti dedicati al COVID-19, 73 (66,4%) lavoravano in altri reparti clinici e 20 (18,2%) lavoravano in ospedale ma non interagivano direttamente con i pazienti. L'analisi di regressione ha mostrato che un'età inferiore ai 45 anni, essere infermiere rispetto a essere medico e lavorare in altri reparti clinici rispetto ai reparti COVID risultavano come fattori associati ad un aumentato rischio di infezione. Rispetto al tasso di infezione dello 0,18% (16903 di 9083500) a Wuhan (al 9 febbraio 2020), il tasso di infezione tra il personale medico dell'ospedale Tongji è risultato più elevato (1,1% vs 0,18%; $P < .001$). Secondo quanto riferito dai 110 operatori sanitari con COVID-19, 70 (63,6%) hanno presumibilmente contratto l'infezione durante l'attività in reparti non COVID, 7 (6,4%) in cliniche o reparti COVID-dedicati e 14 (12,7%) in comunità. Dei 110 operatori sanitari con COVID-19, 78 (70,9%) hanno mostrato lesioni alla TC torace, con 29 (26,4%) che presentavano coinvolgimento unilaterale e 49 (44,5%) coinvolgimento bilaterale.</p>
Ackermann M et al The New England Journal of Medicine	Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19	Studio autoptico su vascolarizzazione polmonare in pazienti con COVID-19	<p>Sono stati analizzati campioni di tessuto polmonare da valutazioni autoptiche di sette pazienti deceduti per insufficienza respiratoria causata dall'infezione SARS-CoV-2 e confrontati con i polmoni di sette pazienti deceduti per polmonite causata da influenza A. Il gruppo COVID-19 era costituito da polmoni di due femmine e cinque pazienti maschi con età media di 68 anni e 80 anni, rispettivamente. Il gruppo influenza era costituito da polmoni di due pazienti di sesso femminile e cinque maschi con età media rispettivamente di 62,5 e 55,4 anni. Tutti i campioni polmonari del gruppo COVID-19 presentavano un danno alveolare diffuso con necrosi delle cellule del rivestimento alveolare, iperplasia pneumocitaria di tipo 2 e deposizione lineare di fibrina intraalveolare. In quattro dei sette casi, i cambiamenti sono stati focali, con solo edema interstiziale lieve. I campioni nel gruppo influenza presentavano un danno alveolare diffuso con edema interstiziale massiccio ed estesa deposizione di fibrina in tutti i casi. L'analisi dei vasi precapillari ha mostrato che in quattro dei sette polmoni di pazienti con</p>

			<p>COVID-19 e quattro dei sette polmoni di pazienti con influenza erano presenti piccoli trombi nelle arterie polmonari, con un diametro da 1 mm a 2 mm, in assenza di completa ostruzione del lume. I microtrombi a livello dei capillari alveolari sono risultati 9 volte più frequenti nei pazienti con COVID-19 rispetto ai pazienti con influenza (numero medio di trombi distinti per centimetro quadrato di area del lume vascolare 159 e 16, rispettivamente; $P = 0,002$). I polmoni dei pazienti con COVID-19 presentavano una vascolarizzazione anomala con capillari strutturalmente deformati. Un'analisi mirata a ricercare l'espressione di 323 geni correlati all'angiogenesi ha rivelato differenze tra i gruppi : in totale, 69 geni correlati all'angiogenesi erano regolati in modo differenziato solo nel gruppo COVID-19, rispetto a 26 geni regolati in modo differenziato solo nel gruppo influenza.</p>
--	--	--	--

			<p>Figure 3. Microvascular Alterations in Lungs from Patients Who Died from Covid-19.</p> <p>Panels A and B show scanning electron micrographs of microvascular corrosion casts from the thin-walled alveolar plexus of a healthy lung (Panel A) and the substantial architectural distortion seen in lungs injured by Covid-19 (Panel B). The loss of a clearly visible vessel hierarchy in the alveolar plexus is the result of new blood-vessel formation by intussusceptive angiogenesis. Panel C shows the intussusceptive pillar localizations (arrowheads) at higher magnification. Panel D is a transmission electron micrograph showing ultrastructural features of endothelial cell destruction and SARS-CoV-2 visible within the cell membrane (arrowheads) (the scale bar corresponds to 5 μm). RC denotes red cell.</p>
<p>Bunyavanich S et al JAMA</p>	<p>Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults</p>	<p>Differenze età-relate nell'espressione di ACE2 delle cellule nasali</p>	<p>E' stata analizzata una coorte di 305 individui di età compresa tra 4 e 60 anni (48.9% maschi) ; poiché la coorte era stata reclutata per studiare biomarcatori di asma, il 49.8% aveva l'asma. L'espressione del gene ACE2 è risultata più bassa (2.40 log₂TPM; IC 95%, 2.07-2.72) nei bambini più piccoli (n = 45) e aumentata con l'età, con conteggi log₂TPM di 2.77 (IC 95%, 2.64 - 2.90) per i bambini più grandi (n = 185), 3.02 (IC al 95%, 2.78-3.26) per i giovani adulti (n = 46) e 3.09 (IC al 95%, 2.83-3.35) per gli adulti (n = 29). Rispetto ai bambini più piccoli, l'espressione del gene ACE2 è risultata</p>

			<p>significativamente più alta nei bambini più grandi ($P = 0.01$), nei giovani adulti ($P < 0.001$) e negli adulti ($P = 0.001$). I risultati di questo studio mostrano che l'età ha un ruolo nel modulare l'espressione di ACE2 a livello dell'epitelio nasale, il primo punto di contatto tra SARS-CoV-2 e l'organismo umano ; ciò, a giudizio degli autori, potrebbe contribuire a spiegare perchè i bambini risultano meno frequentemente coinvolti nella pandemia. I modelli hanno mostrato che l'associazione positiva tra espressione del gene ACE2 ed età era indipendente dal sesso e dall'asma.</p>
<p>Zhu FC et al The Lancet</p>	<p>Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial</p>	<p>Trial monocentrico, open-label, non randomizzato, di fase 1, per valutare efficacia e sicurezza di un vaccino con vettore virale per COVID-19</p>	<p>Lo studio mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di un vaccino contro COVID-19, avente come vettore adenovirus di tipo 5 (Ad5) che esprime la spike glicoproteina di un ceppo di SARS-CoV-2. 108 individui sani sono stati arruolati e assegnati a ricevere il vaccino a dose bassa ($n = 36$ [33%]), a dose media ($n = 36$ [33%]) o a dose alta ($n = 36$ [33%]). Tutti i partecipanti hanno completato la vaccinazione e le visite programmate entro 28 giorni. 87 (81%) su 108 partecipanti hanno riportato almeno una reazione avversa entro i primi 7 giorni dalla vaccinazione: 30 (83%) nel gruppo a basso dosaggio, 30 (83%) nel gruppo a medio dosaggio e 27 (75%) nel gruppo ad alto dosaggio. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nel numero complessivo di reazioni avverse tra i gruppi di trattamento. La reazione avversa più comune a livello del sito di iniezione è stata il dolore, che è stato riportato in 58 (54%) pazienti. È stato riportato dolore in 17 (47%) partecipanti nel gruppo a basso dosaggio, 20 (56%) partecipanti nel gruppo con dose media e 21 (58%) partecipanti nel gruppo con dose elevata. Le reazioni avverse sistemiche più comunemente riportate sono state febbre (50 [46%]), astenia (47 [44%]), cefalea (42 [39%]) e mialgie (18 [17%]). A partire dal 14° giorno sono state osservate risposte anticorpali in tutti e tre i gruppi di dosaggio. Al giorno 28, i pazienti del gruppo ad alto dosaggio tendevano ad avere un titolo anticorpale medio più alto. Gli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 sono risultati tutti negativi al giorno 0 e hanno mostrato un progressivo aumento, raggiungendo il picco a 28 giorni</p>

			dalla vaccinazione. Un'analisi post-hoc ha mostrato che 28 (78%) partecipanti nel gruppo a basso dosaggio, 33 (92%) partecipanti nel gruppo con dose media e 36 (100%) partecipanti nel gruppo con dose elevata hanno mostrato una risposta positiva (riscontro di cellule T reattive nei confronti della spike glicoproteina o sierconversione degli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2) a 28 giorni dalla vaccinazione.
Roxby AC et al JAMA Internal Medicine	Outbreak Investigation of COVID-19 Among Residents and Staff of an Independent and Assisted Living Community for Older Adults in Seattle, Washington	Studio su diffusione di COVID-19 in una lungodegenza a Seattle, USA	Tra gli ospiti della struttura sanitaria, 2 sono stati ricoverati in ospedale con COVID-19. E' stata quindi effettuata una campagna di screening che ha previsto l'esecuzione di tamponi nasofaringei per 142 persone: tutti i rimanenti 80 ospiti della struttura e i 62 dipendenti. Sessantadue ospiti erano donne (77%), con età media di 86 anni. Il personale aveva un'età media di 40 anni e 42 erano donne (68%). Complessivamente, 63 su 80 ospiti (79%) avevano almeno una comorbidità e 33 (41%) hanno riportato sintomi tra cui tosse (7 [9%]), vertigini (4 [5%]), mal di testa (5 [6%]) e diarrea (5 [6%]). Dei 57 membri del personale che hanno completato il questionario, 16 (28%) hanno riportato sintomi di malattia tra cui malessere (6 [11%]); mal di gola (7 [12%]) e dolori muscolari (5 [9%]). SARS-CoV-2 è stato rilevato in 3 ospiti ; 7 giorni dopo, un ulteriore ospite, asintomatico, che era risultato negativo allo screening, è risultato positivo a SARS-CoV-2. Quest'ultimo viveva sullo stesso piano dei due ospiti ricoverati per COVID-19. I test effettuati tra gli operatori sanitari hanno portato a riscontrare 2 positività, entrambe su persone con sintomi ; a giudizio degli autori, questo dato rafforza il concetto che gli operatori sanitari che presentino qualsiasi sintomo siano invitati a non andare a lavorare. Gli autori ritengono che questo studio dimostri che una rapida campagna di screening, che coinvolga anche persone asintomatiche, sia un'efficace opera di sanità pubblica.

<p>Mehra MR et al The Lancet</p>	<p>Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis</p>	<p>Studio che valuta associazione tra mortalità intraospedaliera e uso di macrolide e/o idrossiclorochina</p>	<p>E' stata analizzata una coorte di 96032 pazienti con COVID-19 ricoverati tra il 20 dicembre 2019 ed il 14 aprile 2020 ; l'età media era di 53.8 anni, 44 426 (46.3%) erano donne, 29 510 [30.7%] erano obesi con BMI ≥ 30 kg / m². In termini di comorbidità, 30 198 (31.4%) soffrivano di dislipidemia, 25 810 (26.9%) di ipertensione, 13 260 (13.8%) di diabete, 3177 (3%) di BPCO, 2868 (3.0%) presentavano una condizione di immunosoppressione e 9488 (9,9%) erano fumatori. I gruppi di trattamento includevano 1868 pazienti a cui era stata somministrata solamente cloroquina, 3016 a cui era stata somministrata solamente idrossiclorochina, 3783 a cui era stata somministrata cloroquina con un macrolide e 6221 a cui era stata somministrata idrossiclorochina con un macrolide. Ad una analisi di regressione, fattori predittivi di mortalità intraospedaliera sono risultati l'età, il BMI, l'etnia afro-americana e quella ispanica (rispetto a quella caucasica), la presenza di malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca, una storia di aritmia, il diabete, l'ipertensione, la lipidemia, la BPCO, essere fumatore e la presenza di una condizione di immunosoppressione. Rispetto al gruppo di controllo (9.3%), idrossiclorochina da sola (18.0%), idrossiclorochina in associazione ad un macrolide (23.8%), la cloroquina da sola (16.4%) e la cloroquina con un macrolide (22.2%) sono state associate in modo indipendente ad un aumentato rischio di mortalità intraospedaliera. Rispetto al gruppo di controllo (0.3%), inoltre, l'idrossiclorochina da sola (6.1%), l'idrossiclorochina con un macrolide (8.1%), la sola cloroquina (4.3%) e la cloroquina in associazione ad un macrolide (6.5%) sono risultati associati indipendentemente ad un aumentato rischio di comparsa di aritmia ventricolare durante il ricovero. Gli autori concludono dicendo che non è stato riscontrato un beneficio in termini di mortalità con l'utilizzo dell'idrossiclorochina o della cloroquina, usati da soli o con un macrolide. Ciascuno di questi regimi farmacologici si è infatti associato ad una riduzione della sopravvivenza e ad una maggiore incidenza di aritmie ventricolari.</p>
--------------------------------------	---	---	--

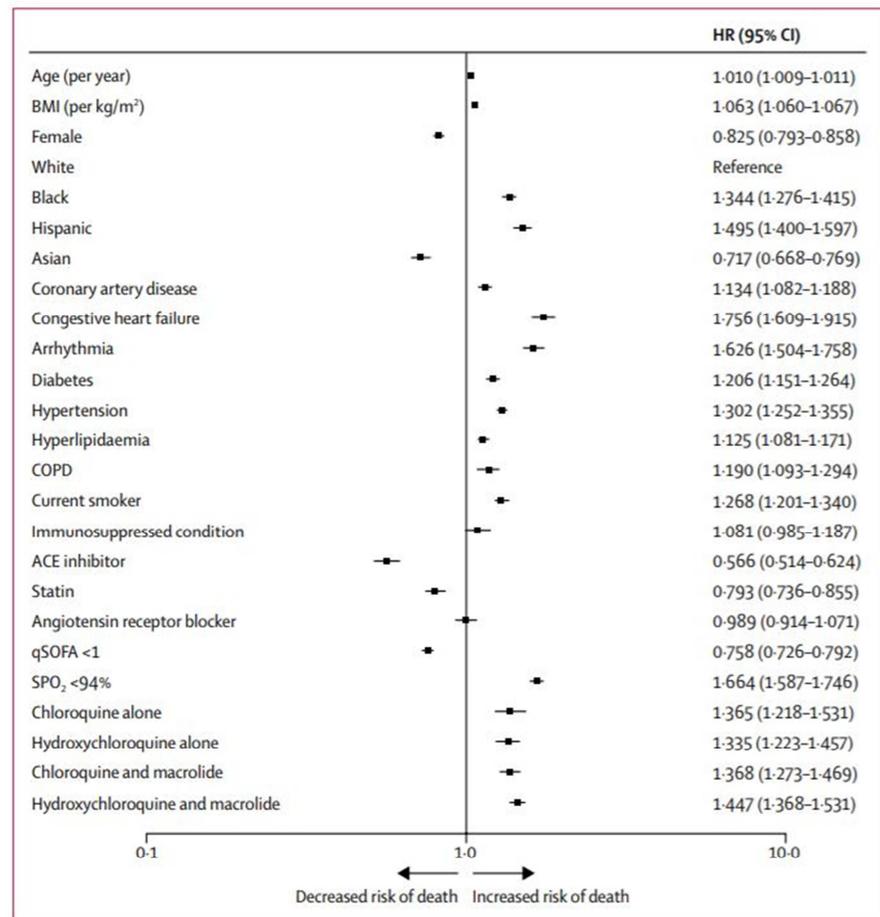


Figure 2: Independent predictors of in-hospital mortality

Age and BMI are continuous variables. The 95% CIs have not been adjusted for multiple testing and should not be used to infer definitive effects. ACE=angiotensin-converting enzyme. BMI=body mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. HR=hazard ratio. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO₂=oxygen saturation.

Beigel JH et al
The New England
Journal of Medicine

Remdesivir for the
Treatment of Covid-19 -
Preliminary Report

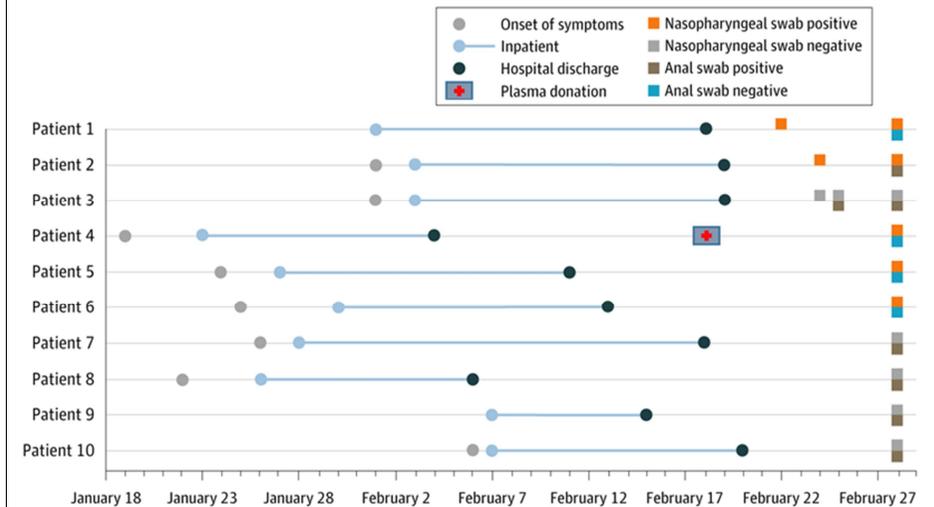
Risultati preliminari da trial
clinico randomizzato su
efficacia e sicurezza di
remdesivir in pazienti con
COVID-19

Sono stati randomizzati 1063 pazienti : 541 assegnati al gruppo remdesivir e 522 al gruppo placebo. Di quelli assegnati a ricevere remdesivir, 531 pazienti (98,2%) hanno ricevuto il trattamento come assegnato. Tutti i pazienti hanno ricevuto, oltre al trattamento previsto dallo studio, cure di supporto secondo lo standard di cura dell'ospedale partecipante al trial. Quarantanove pazienti hanno interrotto il trattamento con remdesivir prima del giorno 10 a causa di un evento avverso o di un evento avverso grave diverso dalla morte (36 pazienti) o perché il paziente ha ritirato il consenso (13). Cinquantatre pazienti hanno interrotto il placebo prima del decimo giorno a causa di un evento avverso o di un evento avverso grave diverso dalla morte (36 pazienti), poiché il paziente ha ritirato il consenso (15) o perché il paziente è risultato non idoneo per l'arruolamento nello studio (2). L'età media dei pazienti era di 58.9 anni e il 64.3% era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti presentava una (27.0%) o più (52.1%) comorbidità, più comunemente ipertensione (49.6%), obesità (37.0%) e diabete mellito di tipo 2 (29.7%). 943 (88.7%) pazienti avevano una forma severa di malattia all'arruolamento. I pazienti nel gruppo remdesivir hanno avuto un più breve tempo di recupero rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (mediana, 11 vs 15 giorni; P <0.001). Per quanto concerne la mortalità, i decessi registrati nel gruppo remdesivir sono stati numericamente inferiori rispetto al gruppo placebo, ma la differenza non è risultata significativa (hazard ratio per morte, 0.70; IC 95%, 0.47-1.04). La probabilità stimata di mortalità entro 14 giorni è risultata del 7.1% e 11.9% nei gruppi remdesivir e placebo, rispettivamente. Eventi avversi gravi si sono verificati in 114 pazienti (21,1%) nel gruppo remdesivir e 141 pazienti (27,0%) nel gruppo placebo; 4 eventi (2 in ciascun gruppo) sono stati giudicati dagli investigatori del sito correlati a remdesivir o placebo. Sono stati registrati 28 eventi avversi gravi per insufficienza respiratoria nel gruppo remdesivir (5.2% dei pazienti) e 42 nel gruppo placebo (8.0% dei pazienti). Insufficienza respiratoria acuta, ipotensione, polmonite virale e insufficienza renale acuta sono risultati

			<p>leggermente più comuni tra i pazienti nel gruppo placebo. In conclusione, i risultati preliminari di questo studio suggeriscono che un ciclo di remdesivir della durata di 10 giorni sia superiore al placebo nel trattamento di pazienti ospedalizzati con Covid19.</p>
<p>Groß R et al The Lancet</p>	<p>Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk</p>	<p>Studio preliminare mirato a ricercare SARS-CoV-2 nel latte materno</p>	<p>Ad oggi non è chiaro se SARS-CoV-2 può essere trovato nel latte materno e rappresentare quindi un pericolo per la trasmissione al neonato durante l'allattamento. Nello studio è stato esaminato il latte di due madri con infezione da SARS-CoV-2. Considerando il parto come giorno 0, mentre i 4 campioni della prima paziente sono risultati negativi, l'RNA di SARS-CoV-2 è stato rilevato nel latte della paziente 2 ai giorni 10, 12 e 13. I campioni prelevati successivamente sono risultati negativi. I valori di viremia hanno raggiunto il picco di 1.32×10^5 copie per ml e 9.48×10^4 copie per ml nel latte intero e nel latte privato della componente lipidica, rispettivamente. La rilevazione dell'RNA virale nel latte della paziente 2 ha coinciso con lievi sintomi di COVID-19 e alla diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 del neonato. Tuttavia, la modalità con cui il figlio della paziente 2 possa aver contratto l'infezione (se infettato dall'allattamento al seno o da altre modalità di trasmissione) rimane poco chiara.</p>

			<p>Figure 1: Timecourse of SARS-CoV-2 infection of two mothers with newborn children After delivery, Mother 1 developed mild COVID-19 symptoms and tested positive for SARS-CoV-2. Following spatial isolation of Mother 1 with her newborn (Newborn 1), Newborn 1 subsequently tested positive and developed respiratory problems, but both Mother 1 and Newborn 1 recovered. Mother 2 was admitted to the same hospital and room as Mother 1 and Newborn 1. Upon delivery, Mother 2 and Newborn 2 were brought back to the same room as Mother 1 and Newborn 1, and they stayed in the same room until Mother 1 tested positive for SARS-CoV-2 and isolated. Mother 2 and Newborn 2 were discharged on day 4. Mother 2 developed mild COVID-19 symptoms shortly thereafter and began wearing a surgical mask at all times of the day. Mother 2 tested positive for SARS-CoV-2 on day 8. 3 days later, Newborn 2 tested positive for SARS-CoV-2 and was readmitted to hospital because of newborn icterus and severe breathing problems. The child received ultraviolet therapy and ventilation therapy. Newborn 2 tested positive for RSV and SARS-CoV-2 at later timepoints. Mother 1 tested positive for SARS-CoV-2 again on day 22, 13 days after first being diagnosed. RT-qPCR analysis of breastmilk samples from both mothers revealed SARS-CoV-2 RNA in the milk of Mother 2 on days 10-13 (red bottles), whereas samples from Mother 1 were negative (white bottles). Dark shading indicates time from first SARS-CoV-2 positive oropharyngeal and nasopharyngeal swabs. Brackets indicate duration of COVID-19 symptoms. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. RSV=respiratory syncytial virus.</p>
<p>Wu J et al JAMA</p>	<p>Coronavirus Disease 2019 Test Results After Clinical Recovery and Hospital Discharge Among Patients in China</p>	<p>Studio su frequenza di nuova positività dell'esame molecolare per SARS-CoV- 2 in pazienti dimessi</p>	<p>Tra i 60 pazienti dimessi arruolati in questo studio, l'età media era di 46.5 anni e 26 (43,3%) erano donne. Un totale di 10 pazienti (16,7%) sono risultati nuovamente positivi all'esame molecolare (RT-PCR) per SARS-CoV-2, inclusi 5 pazienti (8,3%) risultati positivi a tampone rinofaringeo e 6 pazienti (10,0%) risultati positivi al tampone anale (1 paziente è risultato positivo ad entrambi i tamponi). Nessuno dei pazienti ha presentato sintomi clinici di COVID-19 dopo ri-ammissione in ospedale, ad eccezione della tosse occasionale in due pazienti, entrambi di età superiore ai 70 anni con molteplici comorbidità. Il paziente 2 ha sviluppato tosse con espettorato 5 giorni dopo la dimissione dall'ospedale ed è nuovamente risultato positivo a SARS-CoV-2 il 27 marzo, sottintendendo una durata del viral shedding di 56 giorni dall'esordio della malattia. Il paziente 4 è risultato positivo a tamponi nasofaringei raccolti 3</p>

settimane dopo la dimissione dall'ospedale. In questo studio trasversale, 10 su 60 pazienti precedentemente diagnosticati e trattati per COVID-19 sono risultati positivi a SARS-CoV-2 dai 4 ai 24 giorni dalla dimissione ospedaliera. Poiché ai pazienti dimessi veniva fornita l'indicazione di mantenere l'isolamento domiciliare e i casi locali erano rari, gli autori presumono che i loro risultati positivi derivino dal persistente viral shedding piuttosto che da una reinfezione.



Tian W et al
Journal of Medical Virology

Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis

Review sistematica e metanalisi sui predittori di mortalità in COVID-19

Sono stati analizzati 14 articoli ; in totale, 4659 pazienti sono stati inclusi negli studi provenienti dalla Cina (2025, 13 studi) e da New York (2634, 1 studio che combinava i dati di 12 ospedali). Complessivamente, 2681 partecipanti (57,5%) erano maschi e l'età media dei pazienti arruolati era di 59.8 anni. Considerando tutti i pazienti, le comorbidità includevano ipertensione (43,6%), diabete (23,8%) e malattie coronariche (CHD) / malattie cardiovascolari (12,4%). Febbre (88,0%), astenia (44,5%) e mialgia (21,1%) sono state le manifestazioni cliniche più comuni. Complessivamente,

			<p>sono morti 1189 pazienti (25,5%). Il tasso di mortalità tra i pazienti cinesi è stato del 31.4% e per i pazienti di New York del 21.0%. Un'età più avanzata era associata a un rischio più elevato di morte (differenza media 15,6; IC 95% 12,5-18,6, P <0,00001). Inoltre, il sesso maschile era associato ad un rischio più elevato di mortalità (OR 1,8; IC 95% 1,3-2,4, P = 0,0003). La presenza di ipertensione (OR 2,5; IC 95% 2,1-3,1; P <0,00001), diabete (OR 2,0; IC 95% 1,7-2,3; P <0,00001), CHD / malattie cardiovascolari (OR 3,8; IC 95% 2,1- 6,9; P <0,00001), malattia cerebrovascolare (OR, 4,9; IC 95% 1,5-15,7; P = 0,007) ed insufficienza renale cronica (OR, 9,4; IC 95% 3,2-27,4; P <0,0001) erano tutti associati a rischio significativamente maggiore di morte tra i pazienti COVID-19. Coloro che sono morti, rispetto a quelli che sono sopravvissuti, differivano sui livelli di vari biomarcatori al momento del ricovero, inclusi livelli elevati di troponina cardiaca (+44,2 ng / L, IC al 95% 19,0-69,4; P = 0,0006); Proteina C-reattiva (+66,3 µg / mL, IC 95% 46,7-85,9; P <0,00001); interleuchina-6 (+4,6 ng / mL, IC 95% 3,6-5,6; P <0,00001); D-dimero (+4,6 µg / mL, IC 95% 2,8-6,4; P <0,00001); creatinina (+15,3 µmol / L, IC 95% 6,2-24,3; P = 0,001) e ALT (+5,7 U / L, IC 95% 2,6-8,8; P = 0,0003); così come presentavano livelli ridotti di albumina (-3,7 g / L, IC al 95% da -5,3 a -2,1; P <0,00001).</p>
<p>Huang JT et al CID</p>	<p>Chronological Changes of Viral Shedding in Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China</p>	<p>Studio su sensibilità della RT-PCR su vari campioni biologici e viral shedding in pazienti con COVID-19</p>	<p>Sono stati arruolati un totale di 308 pazienti ricoverati all'ospedale Renmin dell'Università di Wuhan tra l'11 gennaio e il 21 febbraio 2020. L'età media dei pazienti era di 63.0 anni ed il 49.0% erano di sesso maschile. La febbre (87.0%) e la tosse (67.2%) sono stati i sintomi più comuni, seguiti da dispnea (42.5%) e astenia (30.2%). I campioni di liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) hanno mostrato il tasso di positività maggiore (50%) con un valore di cycle threshold (Ct) mediano di 38.2, sebbene con una affidabilità dei dati limitata dovuta ai pochi campioni analizzati data l'invasività della procedura. I campioni di tampone nasale e faringeo hanno mostrato una percentuale positiva del 40% con un Ct mediano di 36,9 seguiti da campioni di espettorato (34,4% , valore Ct medio 37,1), urina (14,3%) e feci (13,5%,</p>

			<p>valore Ct mediano: 34,0). Non è stato rilevato SARS CoV 2 nei campioni di sangue, secrezione oculare, liquor cefalorachidiano, latte e secrezioni vaginale raccolti. La carica virale nei pazienti critici è risultata molto più elevata rispetto ai pazienti con forma moderata o severa al momento del ricovero, e quindi è rapidamente diminuita durante il trattamento. La carica virale complessiva dei pazienti con forma moderata di malattia è risultata inferiore rispetto ai pazienti con forma severa, ma il rebound virale è risultato più comune. Al giorno 30 dall'inizio del trattamento, il valore Ct è risultato approssimativamente 40, indicando che il virus era molecolarmente non rilevabile nella maggior parte dei pazienti. Lo shedding virale ha mostrato differenze a seconda dei diversi tipi di campioni analizzati. La carica virale media nei campioni di espettorato è risultata la più alta, seguita da quella del tampone nasofaringeo e del campione di feci.</p>
Luo X et al CID	Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19	Studio retrospettivo che valuta la PCR come fattore predittivo di outcome clinico in COVID-19	<p>Sono stati analizzati 298 pazienti, inclusi 141 casi di malattia moderata e 157 casi di malattia grave o critica al momento del ricovero. 84 pazienti sono morti e 214 sono guariti. Il 50.3% erano di sesso maschile, con un'età media di 57 anni. Centotrentacinque (45,2%) pazienti avevano comorbidità. La maggior parte dei pazienti deceduti erano maschi, di età superiore ai 60 anni o con malattie croniche. Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi al ricovero in ospedale è stato di 9 giorni. L'età, la conta dei neutrofili, la conta piastrinica e la PCR sono risultati fattori predittivi indipendenti di esito avverso. Per valutare i parametri predittivi, è stata effettuata una analisi con curve ROC per valutare la differenza di AUC. Le AUC di età, conta dei neutrofili, conta piastrinica e PCR erano 0,833 (IC 95%: 0,782-0,884) (z = 12,77, p <0,001), 0,820 (IC 95%: 0,761-0,880) (z = 10,52, p <0,001), 0,678 (IC 95%: 0,609-0,747) (z = 5,06, p <0,001) e 0,896 (IC 95%: 0,857-0,935) (z = 19,76, p <0,001), rispettivamente. L'AUC della CRP era significativamente più alta di quella dell'età (z = 2,05, p = 0,041), conta dei neutrofili (z = 2,09, p = 0,028) e conta piastrinica (z = 5,65, p <0,001) nel predire un esito avverso. Con un valore di cut-off di 41.4, la PCR ha mostrato una sensibilità del 90,5%,</p>

			<p>una specificità del 77,6%, un valore predittivo positivo (PPV) del 61,3% e un valore predittivo negativo (NPV) del 95,4%. In un'analisi secondaria su pazienti con malattia grave o critica, con un valore di cut-off di 80.9, la PCR ha mostrato una sensibilità del 100,0%, una specificità del 95,6%, un PPV del 40,0% ed un NPV del 100,0%.</p>
<p>Alanio A et al Lancet Respiratory Medicine</p>	<p>Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19</p>	<p>Studio osservazionale prospettico su pazienti COVID-19 in terapia intensiva per valutare la presenza di aspergilloso polmonare invasiva (IPA)</p>	<p>Circa il 5% dei pazienti con COVID-19 richiede il trasferimento in terapia intensiva (ICU). Questi pazienti sono ad alto rischio di sviluppare infezioni secondarie, tra cui l'aspergillosi polmonare invasiva (IPA). Già segnalata in pazienti con influenza H1N1, l'IPA rappresenta una complicanza frequente (20-30%) e ad esordio precoce (mediana, 3 giorni dopo il ricovero in terapia intensiva) in pazienti in condizioni critiche con influenza, con conseguente aumento della gravità e della mortalità della malattia. Gli autori identificano anche una IPA « presunta », che riconosce come criteri diagnostici o l'isolamento di <i>Aspergillus</i> spp da BAL o la presenza di almeno 2 delle seguenti condizioni : presenza di <i>Aspergillus</i> spp in broncoaspirato; esame molecolare per <i>Aspergillus fumigatus</i> positivo in BAL, broncoaspirato o sangue; galattomannano > 0.8 nel BAL; galattomannano sierico >0.5 e β-D-glucano >80 pg/mL nel sangue. Sono stati analizzati 27 pazienti con COVID-19 ricoverati in ICU : 18 (66.7%) erano di sesso maschile, con una età media di 63 anni. I campioni biologici sono stati raccolti in media il terzo giorno post-intubazione. Un paziente (4%) ha ricevuto diagnosi di IPA e otto pazienti (30%) diagnosi di IPA « presunta ». Il tasso di mortalità tra i pazienti con IPA e non-IPA non differiva in maniera significativa (44% vs 39%, p =0.99). Gli autori affermano che nessuno dei decessi era correlato all'aspergillosi ma tutti a sepsi batterica complicata da insufficienza multiorgano.</p>