

RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 01.06-07.06.2020

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Capra R et al European Journal of Internal Medicine https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(20)30194-1/abstract	Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia	Mortalità in pazienti con polmonite da COVID-19 trattati con tocilizumab	Sono stati inclusi nello studio 85 pazienti con polmonite da SARS-CoV-2: 23 pazienti hanno ricevuto standard of care, mentre 62 pazienti hanno ricevuto tocilizumab in aggiunta al SoC, che consisteva in idrossiclorochina 400 mg al giorno e lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno. Dei 62 pazienti trattati con tocilizumab, sulla base della disponibilità del farmaco, 33 (53%) hanno ricevuto 400 mg ev in singola dose, 27 (43,5%) hanno ricevuto 324 mg sottocute in singola dose, mentre due pazienti (3,5%) hanno ricevuto 800 mg ev in singola dose. L'età media dei pazienti era di 65 anni e il 75% dei pazienti erano uomini. L'intervallo mediano tra l'insorgenza dei sintomi e il ricovero è stato di 7 giorni. Alla data censor, sono morti 2/62 (3,22%) pazienti del gruppo tocilizumab e 11/23 (47,8%) nel gruppo di controllo; i pazienti che hanno ricevuto tocilizumab hanno mostrato un tasso di sopravvivenza significativamente maggiore rispetto ai pazienti nel gruppo di controllo, dopo aver corretto per età, comorbidità e valore di PCR al baseline (hazard ratio, 0,035; p = 0,004). Il 92% dei pazienti nel gruppo tocilizumab si è completamente ripreso ed è stato dimesso dopo una media di 12,5 giorni

(mentre l'8% è deceduto), mentre solo il 42,1% dei pazienti del gruppo di controllo è guarito completamente (mentre il 57,9% è deceduto). Per quanto concerne i pazienti ancora ricoverati alla data di censor, i dati mostrano che nel gruppo tocilizumab (37 pazienti) solo il 27% era peggiorato, mentre tra i controlli il 100% risultava peggiorato e tutti e 4 i pazienti necessitavano di ventilazione meccanica.

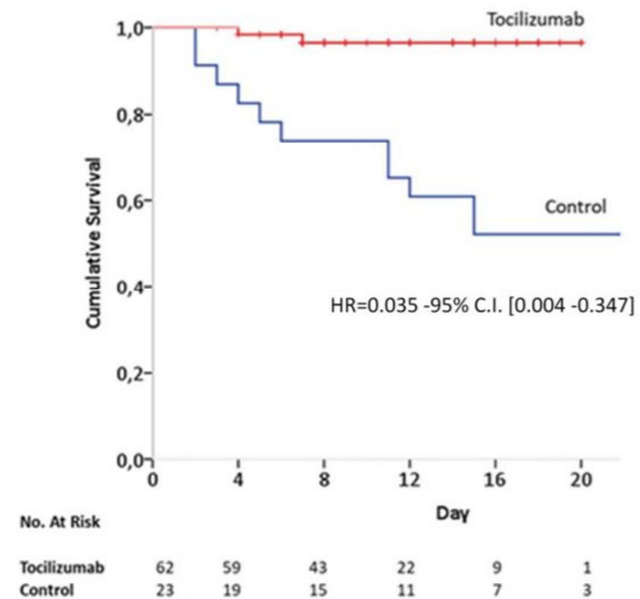


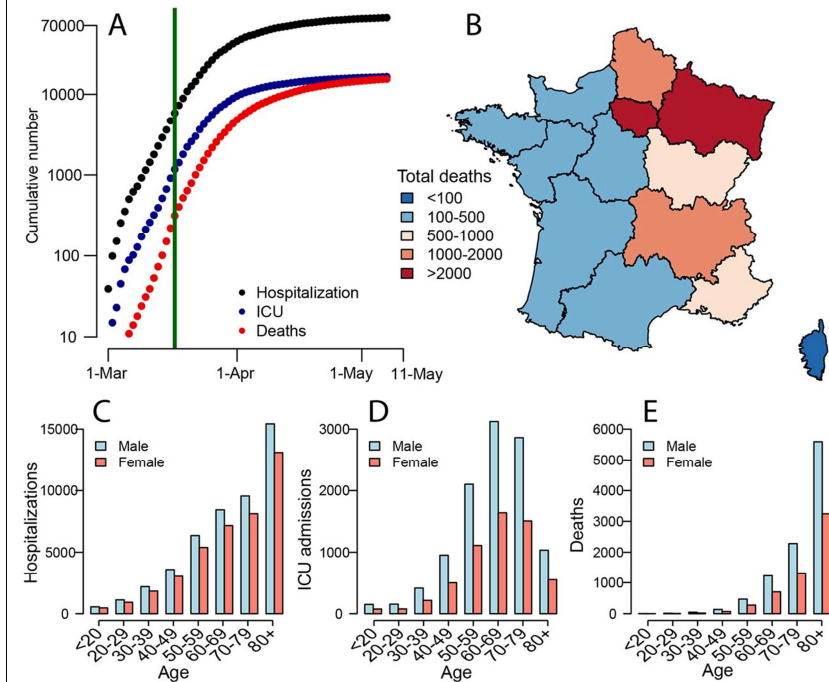
Fig. 1. Kaplan- Meier survival curves for Tocilizumab and control groups. HR = Hazard Ratio; C.I. = Confidence Intervals. Multivariate HR is adjusted for baseline variables (age, gender, comorbidities as diabetes, hypertension and heart disease) and serum PCR at admission.

<p>Shalev N et al</p> <p>CID</p> <p>https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa635/5848754</p>	<p>Clinical characteristics and outcomes in people living with HIV hospitalized for COVID-19</p>	<p>Caratteristiche cliniche e outcome di una coorte di pazienti HIV-positivi con COVID-19</p>	<p>Tra il 15 marzo e il 15 aprile, 2159 pazienti con diagnosi di COVID-19 sono stati ricoverati ; di questi, 31 erano HIV-positivi (1,4%). L'età media era di 60,7 anni ; 24 (77%) erano uomini. 22 (71,0%) pazienti presentavano almeno una comorbidità ; le più comuni erano ipertensione in 21 (67,7%) pazienti, diabete mellito in 13 (41,9%) e obesità in 9 (33,3%). Il BMI medio era di 28,0 kg/m². Tutti i soggetti stavano assumendo una terapia antiretrovirale (ART) al momento del ricovero. I dati viro-immunologici erano disponibili per 30 pazienti ; la soppressione virologica, definita come un HIV-RNA<200 copie/mL, è stata osservata in 30 (100%) soggetti; 28 (90,3%) presentavano una carica virale <37 copie / ml. Il conteggio medio assoluto e percentuale delle cellule T CD4+ era rispettivamente di 396 cellule/mm³ e del 28,7%. Ventiquattro (80%) avevano una conta delle cellule T CD4+> 200 cellule /mm³. L'ART più comunemente prescritta era la tripla terapia basata su inibitori dell'integrasi (20 pazienti, 64,5%). Ventitre pazienti (74,3%) presentavano febbre ; la radiografia del torace è stata eseguita in 30 pazienti, 20 dei quali (64,5%) hanno mostrato anomalie compatibili con la polmonite virale. L'idrossiclorochina è stato il farmaco più frequentemente prescritto, utilizzato in 24 pazienti (77,4%), seguito da azitromicina in 16 (51,6%). I corticosteroidi sono stati utilizzati in 8 (25,8%) e tocilizumab in 2 (6,5%) pazienti. Un paziente è stato arruolato in uno studio clinico randomizzato su remdesivir e un altro paziente in un trial su sarilumab. Il tasso di mortalità osservato è stato del 27,6%. Gli autori concludono dicendo che non hanno osservato un aumento del tasso di ricovero di pazienti HIV-positivi presso il loro ospedale durante la pandemia di COVID-19.</p>
<p>Antonelli G et al</p> <p>Clinical Microbiology and Infection</p>	<p>The SARS-CoV-2 epidemic: how the Italian public is being informed</p>	<p>Opinion paper sulla gestione dell'informazione sull'epidemia di SARS-CoV-2 in Italia</p>	<p>L'epidemia di SARS-CoV-2 ha spinto a riconsiderare come e da quale fonte le informazioni vengono divulgate e successivamente diventano virali sul web e nei media. All'inizio dell'epidemia COVID-19 in Italia le varie istituzioni sanitarie italiane hanno agito con la massima cautela. Al contrario, pagine Web e profili di social network si sono moltiplicati in modo esponenziale. Questo ha inevitabilmente portato alla produzione di informazioni ovvie,</p>

<p>https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30183-X/fulltext</p>			<p>ridondanti, spesso contraddittorie e pseudoscientifiche che hanno portato confusione e paura. L'enfatizzazione di notizie scientifiche vere, parzialmente vere o ridondanti al solo scopo di aumentare le visualizzazioni delle pagine web e/o l'audience può creare allarme ed errata percezione da parte del pubblico e, soprattutto, indebolire la credibilità scientifica. Questo comportamento diventa ancora più inaccettabile quando la diffusione di informazioni scientifiche o pseudoscientifiche non necessarie proviene da persone che lavorano nelle università e negli istituti di ricerca. Stimolati dai media, numerosi professionisti continuano a rilasciare dichiarazioni che sembrano contraddittorie, come ad esempio quelle circa la somiglianza in termini di mortalità del COVID con l'influenza stagionale o riguardo la non contagiosità dei soggetti asintomatici. Queste dichiarazioni sono poi rilanciate dai media in un modo che genera ancora maggiore confusione nella popolazione. Gli autori concludono con un appello ad università ed istituti di ricerca, affinché si impegnino a scoraggiare la diffusione di informazioni irrilevanti o scientificamente errate e ad evitare di fornire informazioni fuorvianti a persone che non sono in grado di giudicarle e filtrarle.</p>
<p>Nahum J et al JAMA https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766543</p>	<p>Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)</p>	<p>Case Series su incidenza di TVP in pazienti con COVID-19</p>	<p>Un totale di 34 pazienti sono stati inclusi nello studio ; l'età media era di 62,2 anni e 25 pazienti (78%) erano di sesso maschile. Le principali comorbidity erano diabete (15 [44%]), ipertensione (13 [38%]) e obesità (indice di massa corporea medio 31,4). Complessivamente, 26 pazienti (76%) hanno richiesto uso di noradrenalina al momento del ricovero, 16 (47%) hanno richiesto la pronazione e 4 (12%) hanno richiesto ECMO. La trombosi venosa profonda è stata riscontrata in 22 pazienti (65%) al momento del ricovero e in 27 pazienti (79%) a 48 ore dopo il ricovero in terapia intensiva. Diciotto pazienti (53%) avevano trombosi bilaterale. La popolazione analizzata aveva alti livelli di D-dimero (media, 5,1 µg/mL), fibrinogeno (media, 760 mg / dL) e proteina C-reattiva (media, 228 mg / L). L'attività protrombinica (media, 85%) e la</p>

			conta piastrinica (media, $256 \times 10^3 / \mu\text{L}$) sono invece risultati normali.
<p>Salje H et al</p> <p>Science</p> <p>https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/12/science.abc3517</p>	<p>Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France</p>	<p>Studio epidemiologico su prevalenza e mortalità in Francia</p>	<p>Al 7 maggio 2020, in Francia ci sono stati 95.210 ricoveri per infezioni da SARS-CoV-2 e 16.386 decessi negli ospedali, con la parte orientale del Paese e la città di Parigi come zone più interessate. L'età media dei pazienti ricoverati era di 68 anni e l'età media dei deceduti era di 79 anni. Il 50,0% dei ricoveri interessava individui >70 anni e l'81,6% dei decessi avveniva in quella fascia di età; il 56,2% dei ricoveri e il 60,3% dei decessi riguardavano individui di sesso maschile. Circa il 3,6% dei casi ha richiesto ricovero in ospedale, con incidenza per fascia di età che variava dallo 0,2% nelle donne con meno di 20 anni al 45,9% nei maschi >80 anni. Una volta ricoverati in ospedale, in media il 19,0% dei pazienti richiedeva trasferimento in terapia intensiva dopo un tempo medio di 1,5 giorni. Complessivamente, il 18,1% delle persone ospedalizzate muore. La mortalità globale si è attestata sullo 0,7%, che variava dallo 0,001% in soggetti con meno di 20 anni al 10,1% in quelli >80 anni. Gli uomini hanno presentato un rischio costantemente più elevato rispetto alle donne di ricoverarsi (RR 1,25, IC 95%: 1,22–1,29), di essere trasferiti in terapia intensiva una volta ricoverati (RR: 1,61, IC 95%: 1,56–1,67) e morte dopo il ricovero (RR : 1,47, 95% CrI: 1,42-1,53).</p> <p>Gli autori identificano due sottopopolazioni tra i pazienti ospedalizzati: individui che muoiono rapidamente al momento del ricovero ospedaliero (15% dei decessi, tempo medio dal ricovero al decesso di 0,67 giorni) e individui che muoiono dopo periodi di tempo più lunghi (85% dei casi, media di 13,2 giorni). La percentuale di decessi che rientrano nel primo sottogruppo rimane pressoché costante in tutte le fasce d'età. Il numero di riproduzione di base (R0) prima dell'implementazione del lockdown era 2,90 (95% CrI: 2,80-2,99). Il lockdown ha comportato una riduzione del 77% (IC 95%: 76-78), con R0 sceso a 0,67 (IC 95%: 0,65-0,68). I ricoveri giornalieri in</p>

terapia intensiva sono passati da 700 a fine marzo a 66 il 7 maggio. I ricoveri ospedalieri sono diminuiti da 3600 a 357 nello stesso periodo di tempo, con declino costante osservato in tutta la Francia.



Sward P et al
Critical Care

Age and sex differences in soluble ACE2 may give insights for COVID-19

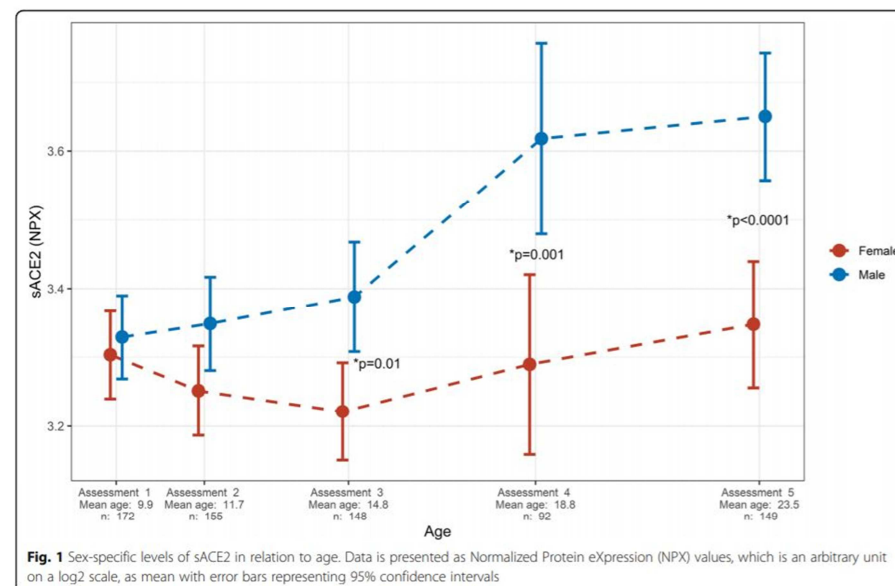
Differenze età-relate nella concentrazione di ACE2 solubile (sACE2)

Gli studi finora pubblicati hanno mostrato che le forme severe di COVID-19 sono più comuni negli adulti che nei bambini e negli uomini rispetto alle donne. Ciò potrebbe essere correlato a differenze nell'espressione di ACE2 adeso alle membrane cellulari (mACE2) e/o alterazioni associate al RAS (sistema renina-angiotensina), associate ad un aumento dell'attività dell'angiotensina II/ADAM-17 e ad un aumento della diffusione di mACE2. Lo scopo di questo studio era di valutare i livelli di sACE2, un marker surrogato di mACE2, nelle varie fasce d'età e confrontare i risultati. La concentrazione di sACE2 è risultata bassa in entrambi i sessi fino ai 12 anni, per poi

<https://ccforum.biomedc>

[entral.com/articles/10.1186/s13054-020-02942-2](https://www.nature.com/articles/10.1186/s13054-020-02942-2)

aumentare con l'età ma in maniera più accentuata nei maschi, quindi gli uomini dall'età di 15 anni in poi hanno mostrato livelli di sACE2 più elevati rispetto alle donne. Pertanto, sACE2 è basso nei bambini e aumenta di più nei ragazzi rispetto alle ragazze, con conseguenti differenze sessuali negli adolescenti e nei giovani adulti. Studi in vitro ed in vivo su animali sottolineano come un'elevata attività di mACE2 possa rappresentare un fattore di rischio per forme severe di COVID-19.



Sehra ST et al

CID

<https://academic.oup.com/cid/advance->

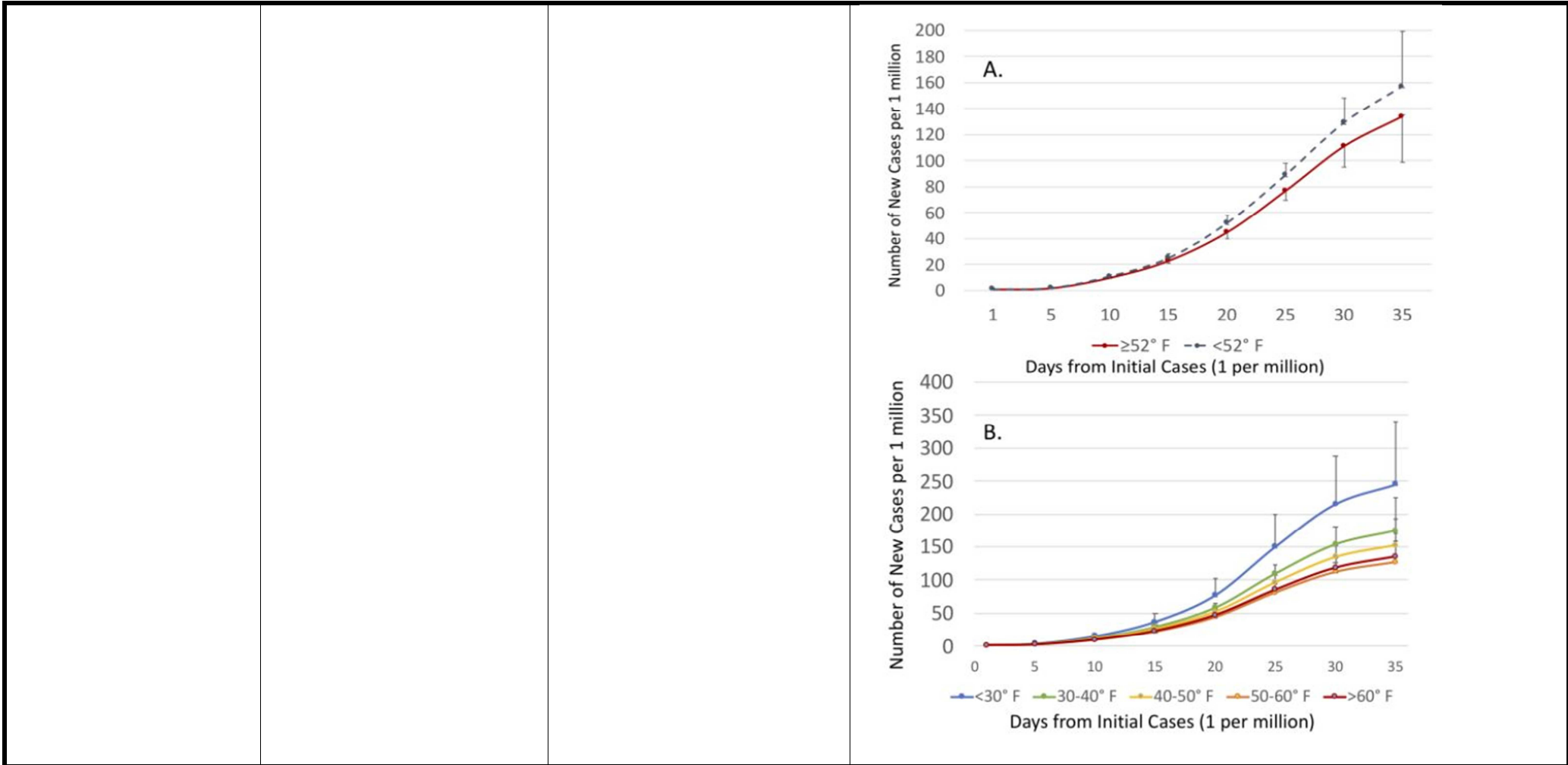
Maximum Daily Temperature, Precipitation, Ultra-Violet Light and Rates of Transmission of SARS-CoV-2 in the United States

Correlazione tra diffusione di ACE2 e temperatura ambientale

Gli autori hanno condotto un'analisi osservazionale dei casi giornalieri segnalati di SARS-CoV-2 negli Stati Uniti e hanno effettuato una correlazione con i modelli meteorologici. Una temperatura massima giornaliera superiore a 11°C è risultata associata ad un tasso di contagiosità significativamente più basso a 5 giorni [IRR: 0,88 (0,80, 0,97) p = 0,009]. Nelle aree con temperature giornaliere inferiori a 11°C, c'era una significativa associazione inversa tra la massima temperatura giornaliera e il tasso di casi a 5 giorni [IRR 0.987

[article/doi/10.1093/cid/ciaa681/5849063](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa681/5849063)

(0.979, 0.994) $p = 0.001$]. Sono stati osservati tassi più alti di infezione in aree con temperature più basse. Una temperatura massima $>11^{\circ}\text{C}$ è risultata associata a un minor numero di nuovi casi a 3, 7 e 9 giorni. In 33 stati con dati disponibili, una temperatura giornaliera media più elevata è stata associata a un tasso inferiore di nuovi casi [IRR: 0,99 (0,98, 0,997) $p = 0,004$]. Un indice UV più elevato in un determinato giorno è risultato inoltre associato a un tasso più basso di nuove infezioni a 5 giorni [IRR 0,97 (0,95, 0,99) $p = 0,004$]. La presenza di precipitazioni in un determinato giorno non è stata associata in modo significativo a variazioni del tasso di incidenza [IRR 0,98 (0,90, 1,06) $p = 0,54$].



Pryce-Haywood EG et al
The New England

Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19

Studio epidemiologico su pazienti afro-americani con COVID-19 in Louisiana

Tra i 3481 pazienti inclusi nell'analisi, l'età media era di 54 anni, la maggior parte erano donne (60,0%) e il 70,4% erano afro-americani. I pazienti afroamericani presentavano una prevalenza più elevata di obesità, diabete mellito, ipertensione e insufficienza renale cronica rispetto ai pazienti di etnia caucasica. I pazienti afroamericani avevano anche maggiori probabilità di presentare febbre, tosse o dispnea al momento del test per COVID-19. In

<p>Journal of Medicine</p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa2011686</p>			<p>totale, il 39,7% dei pazienti risultati positivi per COVID-19 è stato ricoverato in ospedale. Tra i 1992 pazienti affetti da COVID-19 , il 40,3% dei pazienti afroamericani (646 su 1601 pazienti) e il 44,2% dei pazienti caucasici (173 su 391 pazienti) sono stati ricoverati in ospedale lo stesso giorno in cui sono stati testati. Complessivamente, gli afroamericani costituivano il 76,9% dei ricoveri ospedalieri. Più di un terzo dei pazienti ammessi (474 pazienti) ha ricevuto cure in un'unità di terapia intensiva ; tra questi l'80,2% erano pazienti afroamericani. Tra i 364 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, l'81,6% erano afroamericani ; dei 326 pazienti deceduti in ospedale, 230 (70,6%) erano afroamericani. Tra i pazienti deceduti, una percentuale più elevata di afroamericani rispetto ai pazienti caucasici ha necessitato di ventilazione meccanica (73,9% contro 36,5%). Il tasso di mortalità dei casi per i pazienti caucasici è stato del 30,1%, rispetto al 21,6% dei pazienti afroamericani. Nell'analisi corretta, l'etnia afroamericana è stata associata a circa il doppio delle probabilità di ricovero ospedaliero rispetto all'etnica caucasica (odds ratio, 1,96; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 1,62 a 2,37). Non è stata osservata una associazione tra etnia afroamericana e mortalità intraospedaliera (hazard ratio, 0,89; IC al 95%, da 0,68 a 1,17).</p>
<p>Ying Chia P. et al</p> <p>Nature communications</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41467-020-16670-2</p>	<p>Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients</p>	<p>Risultato di analisi ambientale su contaminazione delle stanze di degenza dei pazienti COVID-19</p>	<p>Ai fini dello studio sono stati effettuati sia campionamenti ambientali di oggetti presenti nelle stanze dei pazienti sia campionamenti ed analisi dell'aria. Il campionamento ambientale è stato condotto in tre stanze di terapia intensiva e 27 del reparto di degenza. Il campionamento di aria è stato eseguito in tre delle 27 stanze del reparto di degenza. Tutti i pazienti che occupavano quelle stanze avevano riportato sintomi di COVID-19. Sette pazienti (23%) erano asintomatici al momento del campionamento ambientale (ma avevano avuto sintomi nei giorni precedenti). Dei 23 pazienti sintomatici, 18 (78%) presentavano sintomi respiratori, 1 aveva sintomi gastrointestinali, 1 aveva sintomi sia respiratori che gastrointestinali e 3 pazienti (10%) avevano febbre e/o mialgia. I campioni di aria provenienti da due (66,7%) di tre stanze sono risultati positivi per SARS-CoV-2, con</p>

			<p>dimensioni delle particelle >4 µm e comprese tra 1–4 µm di diametro. Nelle due stanze dove erano risultate positive le campionature dell'aria, sono risultate positive anche le campionature ambientali. Nelle stanze con contaminazione ambientale (17, 56,7%), il pavimento è risultato l'area più probabilmente contaminata (65%), seguito dalla presa d'aria del condotto d'aerazione (60%, n = 5), dal bordo del letto (59%) e dall'armadio (47%). La contaminazione della seduta del water e del pulsante di scarico automatico del water è stata rilevata in 5 camere su 27 e tutti e 5 gli occupanti avevano riportato sintomi gastrointestinali nella settimana precedente il campionamento. Non sono state rilevate tracce di contaminazione ambientale in nessuna delle tre stanze di terapia intensiva. La presenza di contaminazione ambientale era più elevata nella prima settimana di malattia. La contaminazione della stanza non è risultata associata alla presenza di sintomi dei pazienti ospiti.</p>
--	--	--	--

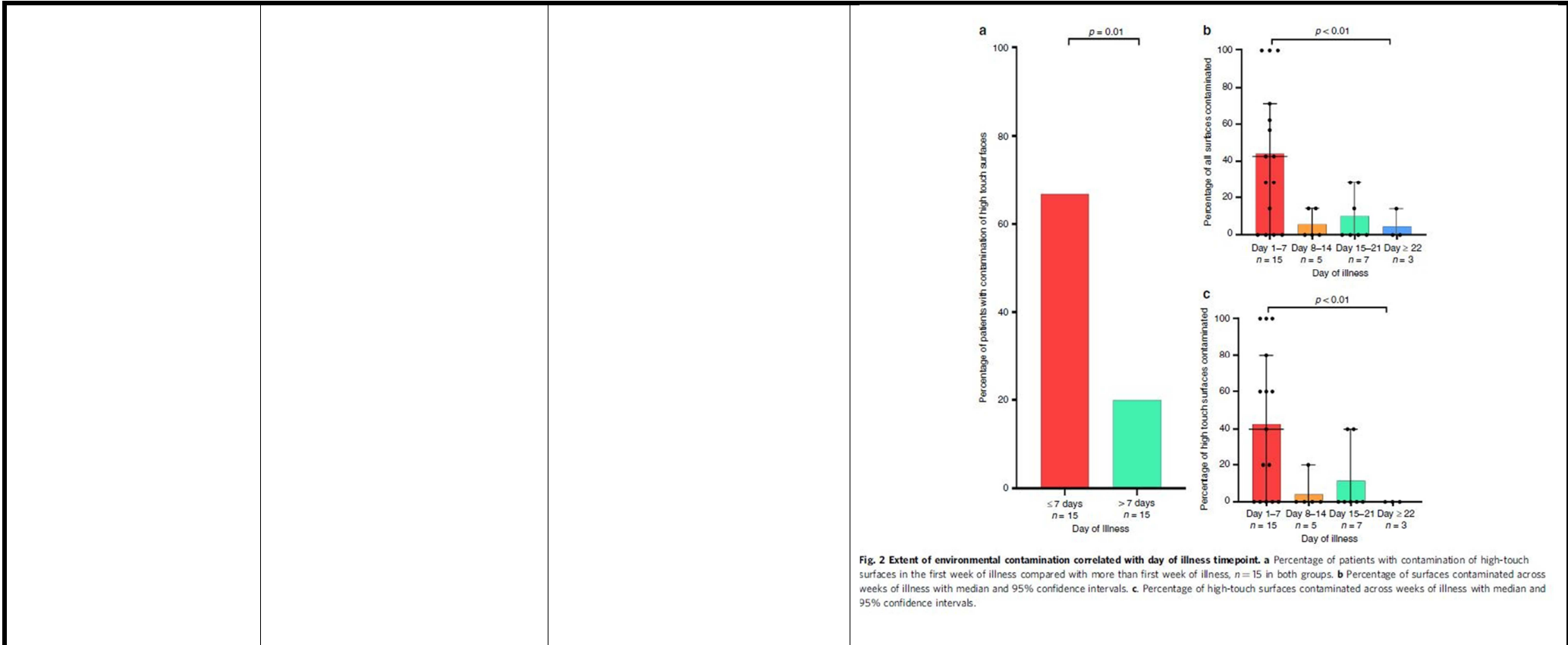


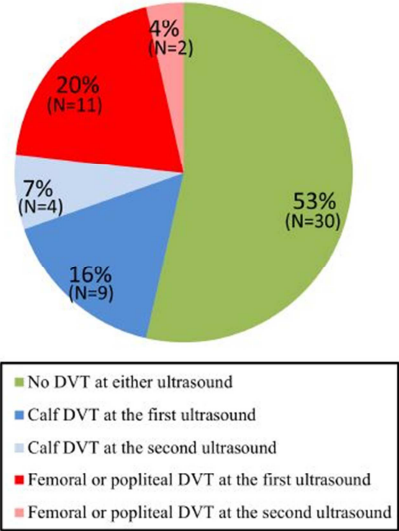
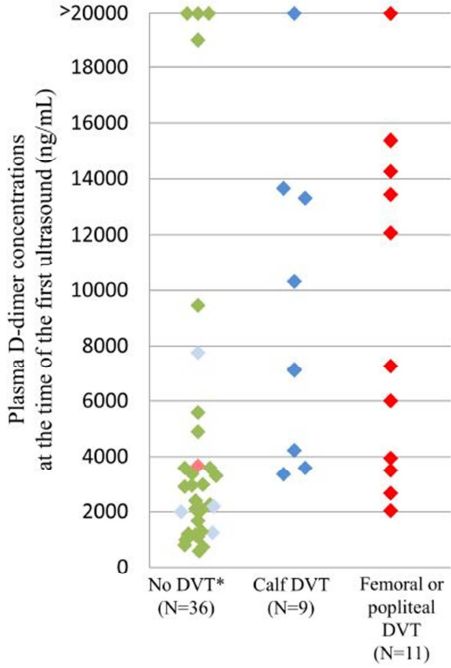
Fig. 2 Extent of environmental contamination correlated with day of illness timepoint. **a** Percentage of patients with contamination of high-touch surfaces in the first week of illness compared with more than first week of illness, $n = 15$ in both groups. **b** Percentage of surfaces contaminated across weeks of illness with median and 95% confidence intervals. **c**. Percentage of high-touch surfaces contaminated across weeks of illness with median and 95% confidence intervals.

<p>Chu DK et al</p> <p>The Lancet</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31142-9/fulltext</p>	<p>Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>Review su ruolo del distanziamento sociale e dei DPI nella prevenzione di COVID-19</p>	<p>Sono stati identificati 172 studi da 16 paesi per la revisione sistematica. Alcuni studi riguardavano COVID-19 (64 studi), ma la maggior parte degli studi riguardavano SARS ($n = 55$) o MERS ($n = 25$). Dai dati di 38 studi, è stata trovata una forte associazione tra una distanza interpersonale inferiore ed il rischio di infezione ($n = 10\ 736$, RR 0.30, IC al 95% da 0.20 a 0.44; rischio assoluto [AR] 12.8% con distanza più breve rispetto a 2.6% con maggior distanza). Sulla base di 39 studi, è stato osservato che l'uso di maschere facciali (ad es. maschere chirurgiche monouso o simili maschere di cotone riutilizzabili a 12-16 strati ma anche filtranti facciali FFP2 o similari) da parte di soggetti esposti è stato associato ad una forte riduzione del rischio di</p>
--	---	---	---

			<p>infezione (aOR 0.15, 95% CI da 0.07 a 0.34; AR 3.1% con maschera facciale vs 17.4% senza maschera facciale) con associazione risultata più forte in contesto ospedaliero (RR 0.30, IC al 95% da 0.22 a 0.41) rispetto al contesto extra-ospedaliero (RR 0.56, IC al 95% da 0.40 a 0.79; p = 0.049). La riduzione del rischio è risultata più pronunciata con i filtranti facciali FFP2 o similari (aOR 0.04, IC 95% 0.004 a 0.30) rispetto ad altre maschere (aOR 0.33, IC 95% 0.17 a 0.61). Dalle evidenze di 15 studi, l'uso di dispositivi di protezione per gli occhi è stato associato a un minor rischio di infezione (RR 0.34, IC 95% da 0.22 a 0.52; AR 5.5% con uso di DPI vs 16.0% senza protezione per gli occhi)</p>
<p>Peccia J et al medRxiv.org https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.19.20105999v1</p>	<p>SARS-CoV-2 RNA concentrations in primary municipal sewage sludge as a leading indicator of COVID-19 outbreak dynamics</p>	<p>Associazione tra concentrazione virale nel sistema fognario e numero di ricoveri nell'area urbana corrispondente</p>	<p>Durante l'epidemia di COVID-19, dal 19 marzo al 1 maggio 2020, a New Haven, Connecticut, sono stati raccolti regolarmente campioni di acque fognarie dall'impianto di trattamento delle acque reflue che serve circa 200.000 residenti. Le concentrazioni di SARS-CoV-2-RNA nelle acque reflue sono stati analizzati con i dati dei ricoveri dell'ospedale locale e con i dati epidemiologici locali. L'RNA virale di SARS-CoV-2 è risultato rilevabile in tutti i campioni testati e variava da $1,7 \times 10^3$ copie/mL a $4,6 \times 10^5$ copie/mL. Nel complesso, i risultati della analisi delle concentrazioni di RNA virale nelle acque reflue seguono l'andamento di una curva che aumenta nel tempo, raggiunge un plateau e quindi diminuisce al 1° maggio. Per quanto concerne il confronto con i dati dei ricoveri ospedalieri, il picco di concentrazione virale nelle acque è stato raggiunto 3 giorni prima rispetto al picco di ricoveri ospedalieri (9 aprile contro 12 aprile). L'analisi di correlazione ha rivelato un elevato livello di correlazione (coefficiente di correlazione $R = 0,996$) tra livelli di RNA nel sistema delle acque e dati ospedalieri a 3 giorni. I dati, inoltre, rivelano che il picco nei casi COVID-19 (16 aprile) si è verificato 7 giorni dopo il picco di SARS-CoV-2- RNA nelle acque (9 aprile). Un'analisi di correlazione incrociata ha prodotto un coefficiente di correlazione massimo ($R = 0,994$) tra i dati di concentrazione virale nelle acque e i dati dei tamponi nella popolazione a 7 giorni.</p>

			<p>Figure 2. (A) Average sludge SARS-CoV-2 RNA concentration time course data (○) and average hospital admissions data (○) with LOWESS smoothing; (B) rescaled smoothed SARS-CoV-2 virus RNA concentrations (---) and hospital admissions (---); (C) smoothed sludge SARS-CoV-2 virus RNA concentration (---) with smoothed COVID-19 epidemiology curve (---); (D) regression between smoothed virus RNA and new COVID-19 cases (ascending), slope=1,240 virus RNA copies/new case, $R^2=0.99$; (E) regression between smoothed virus RNA and new COVID-19 cases (descending), slope=1,305 virus RNA copies/new case, $R^2=0.97$.</p>
<p>Voicu S et al Journal of the American College of Cardiology https://www.onlinejacc.org/content/early/2020/05/28/j.jacc.2020.05.053</p>	<p>High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients</p>	<p>Prevalenza di trombosi venosa profonda (TVP) in pazienti con COVID-19 in terapia intensiva</p>	<p>Sono stati inclusi 56 pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 ricoverati in terapia intensiva. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (75%), con ipertensione (46%), diabete (45%), obesità (30%) e cardiopatia ischemica (20%). Il 32% dei pazienti ha richiesto supporto inotropo. La terapia anticoagulante profilattica con enoxaparina o eparina non-frazionata è stata somministrata in 41 pazienti (73%) e otto pazienti (14%), rispettivamente. Un dosaggio « terapeutico » è stato utilizzato in sette pazienti (13%) per trattare la fibrillazione atriale (N = 2) e per gestire l'ECMO (N = 5). Il primo ecodoppler è stato eseguito 3 giorni dopo l'intubazione, corrispondenti a 10 giorni dopo l'inizio dei primi sintomi. Venti (36%) pazienti presentavano TVP. Un secondo esame ecografico è stato eseguito in 17 pazienti, 8 giorni post-</p>

			<p>intubazione, corrispondenti a 14 giorni dopo il primi sintomi. Sei pazienti (35%) hanno sviluppato una TVP, di cui due (12%) in sedi prossimali, nonostante l'anticoagulazione profilattica in tre pazienti e l'anticoagulazione terapeutica negli altri tre. Complessivamente, in 26 su 56 pazienti (46%) è stata diagnosticata TVP. I pazienti con TVP avevano un D-dimero plasmatico significativamente più elevato rispetto ai pazienti non-TVP (7210 ng / mL contro 2225 ng / mL, $p = 0.0002$), senza differenze significative nel fibrinogeno plasmatico (7,4 g / L rispetto a 7,6 g / L, $p = 0,7$). Gli autori concludono affermando che i dati hanno mostrato una prevalenza di TVP notevolmente elevata (46%) e hanno mostrato la rapidità con cui questa si presenta nonostante l'anticoagulazione profilattica. È importante sottolineare che il 50% della TVP è stata rilevata in sede poplitea o femorale, sedi spesso associate ad eventi tromboembolici, coerentemente con l'incidenza particolarmente elevata di embolie polmonari (21%) registrate nei pazienti con polmonite SARS-CoV-2 ricoverati in terapia intensiva dopo un tempo mediano dall'ammissione in terapia intensiva di 6 giorni.</p>
--	--	--	--

			<p>Systematic routine duplex ultrasound examination findings</p>  <p>Plasma D-dimer concentrations at the time of the first ultrasound (ng/mL)</p> 
<p>Haudebourg AF et al American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202004-1226LE</p>	<p>Respiratory Mechanics of COVID-19 vs. Non-COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome</p>	<p>Confronto tra meccanica respiratoria di pazienti con ARDS non-COVID e ARDS in pazienti COVID</p>	<p>Sessanta pazienti con ARDS (30 pazienti non-COVID-19 e 30 COVID-19) sono stati inclusi nello studio. La pronazione è stata utilizzata per 10 pazienti (5 COVID e 5 non-COVID) prima dell'inclusione nello studio. I pazienti COVID-19 e non-COVID-19 non differivano significativamente per età e gravità dell'ARDS né per il rapporto PaO₂ / FiO₂ ; i pazienti COVID-19 avevano però un indice di massa corporea significativamente più alto. La driving pressure, la compliance del sistema respiratorio e le resistenze non sono risultate differire significativamente tra i pazienti COVID-19 e non COVID-19. Anche nei pazienti con un rapporto PaO₂ / FiO₂ inferiore a 150 mm Hg (20 COVID-19 e 17 non COVID-19), la compliance del sistema respiratorio è risultata simile tra due gruppi (43 mL / cmH₂O vs. 45 mL / cmH₂O rispettivamente, p=0,68). Complessivamente, il rapporto R/I (Recruitment-to-inflation) era</p>

			<p>significativamente più alto nei pazienti COVID-19 rispetto ai pazienti non COVID-19. Un'analisi di sottogruppi focalizzata su ARDS moderata nei pazienti con COVID-19 e non-COVID-19 ha trovato risultati simili tra i due gruppi, così come un confronto tra i pazienti COVID-19 e i 27 pazienti non COVID-19 con ARDS dovuta a polmonite non ha riscontrato differenze.</p>
<p>Boulware DR et al</p> <p>The New England Journal of Medicine</p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638</p>	<p>A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19</p>	<p>Studio randomizzato, doppio cieco per valutare efficacia e sicurezza della profilassi post-esposizione con idrossiclorochina dopo esposizione a COVID-19</p>	<p>Sono stati reclutati 821 partecipanti adulti asintomatici che sono stati assegnati in modo casuale al gruppo idrossiclorochina (414 partecipanti) o al gruppo placebo (407 partecipanti). Il 27,4% dei partecipanti (225 su 821) ha riferito in anamnesi patologie croniche, con l'ipertensione risultata la più frequente (99 su 821 [12,1%]), seguita dall'asma bronchiale (62 su 821 [7,6%]). Gli operatori sanitari rappresentavano il 66,4% dei partecipanti (545 su 821); nel caso degli operatori sanitari, il contatto a rischio era rappresentato prevalentemente da pazienti (418 su 545 [76,7%]) o colleghi malati (107 su 545 [19,6%]). Complessivamente, 107 su 821 partecipanti (13,0%) hanno contratto il COVID-19 durante i 14 giorni di follow-up. L'incidenza di nuove diagnosi di COVID-19 non differiva significativamente tra i pazienti che ricevevano idrossiclorochina (49 su 414 [11,8%]) e quelli che ricevevano placebo (58 su 407 [14,3%]) (P = 0,35). I sintomi più frequenti sono stati la tosse (44,9% dei 107 partecipanti con COVID-19), febbre (34,6%), dispnea (18,7%), astenia (49,5%), faringodinia (40,2%), mialgie (37,4%) e anosmia (23,4%). Il tasso di compliance alla terapia ha mostrato una differenza significativa tra i gruppi, con il 75,4% dei partecipanti nel gruppo idrossiclorochina (312 di 414) e l'82,6% di quelli del gruppo placebo (336 di 407) che hanno assunto tutte le compresse prescritte per un periodo di 5 giorni (P = 0,01). Gli effetti collaterali sono risultati più comuni con l'idrossiclorochina rispetto al placebo (40,1% vs. 16,8%), ma non sono state riportate reazioni avverse gravi.</p>

Tu YP et al

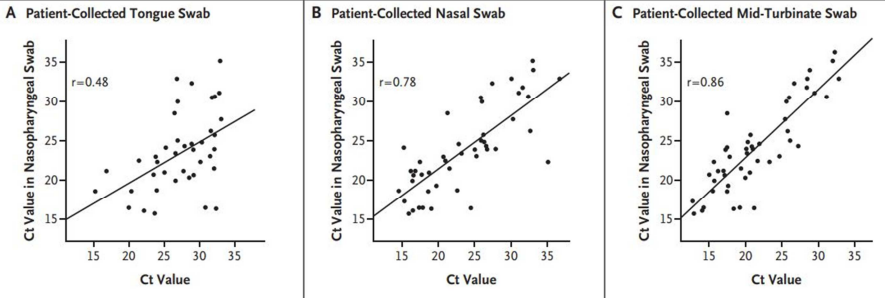
The New England
Journal of Medicine

[https://www.nejm.org/
doi/full/10.1056/NEJ
Mc2016321](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2016321)

Swabs Collected by Patients
or Health Care Workers for
SARS-CoV-2 Testing

Sensibilità di tamponi per
SARS-CoV-2 raccolti dai
pazienti

530 pazienti con sintomi indicativi di COVID-19 hanno raccolto su loro stessi tamponi dal rinofaringe e da almeno un'altra sede. Successivamente, un campione rinofaringeo da ciascun paziente è stato raccolto da un operatore sanitario. Dei 501 pazienti con entrambi i campioni di lingua e rinofaringe, entrambi i tamponi sono risultati negativi in 450 pazienti, entrambi i tamponi sono risultati positivi in 44, il tampone rinofaringeo era positivo e il tampone della lingua era negativo in 5, e il tampone della lingua era positivo e il il tampone rinofaringeo era negativo in 2. Dei 498 pazienti con campioni sia nasali che nasofaringei, entrambi i tamponi erano negativi in 447, entrambi i tamponi erano positivi in 47, il tampone rinofaringeo era positivo e il tampone nasale era negativo in 3, e il tampone nasale era positivo e il il tampone rinofaringeo era negativo in 1. Di 504 pazienti con sia tampone dai turbinati medi sia tampone rinofaringeo, entrambi i tamponi erano negativi in 452, entrambi i tamponi erano positivi in 50 e il tampone rinofaringeo era positivo e il tampone dal turbinato era negativo in 2. Utilizzando il tampone raccolto dall'operatore sanitario come benchmark, la sensibilità stimata dei campioni di lingua, naso e turbinato medio raccolti dai pazienti è stato dell'89,8%, 94,0% e 96,2%, rispettivamente. A giudizio degli autori, lo studio mostra l'utilità clinica dei tamponi di lingua, naso o turbinato medio raccolti dai pazienti, con un buon tasso di sensibilità per la diagnosi di COVID-19 rispetto ai campioni rinofaringei raccolti dagli operatori sanitari.

			 <p>Figure 1. Cycle Threshold (Ct) Values from Tongue, Nasal, and Mid-Turbinate Swabs Collected by Patients Relative to Those from Nasopharyngeal Swabs Collected by Health Care Workers.</p> <p>The correlation coefficient is superimposed on each panel, along with a trend line estimated with the use of simple linear regression. Plots show the available Ct values for 43 patients who had positive test results from both tongue and nasopharyngeal swabs (Panel A), 46 patients who had positive test results from both nasal and nasopharyngeal swabs (Panel B), and 48 patients who had positive test results from both mid-turbinate and nasopharyngeal swabs (Panel C). Data on 4 patients (1 patient with positive test results from both tongue and nasopharyngeal swabs, 1 patient with positive test results from both nasal and nasopharyngeal swabs, and 2 patients with positive test results from both mid-turbinate and nasopharyngeal swabs) were not included in this analysis because multiple swabs obtained from these patients were labeled with a single test site (i.e., tongue, nasopharynx, nose, or middle turbinate).</p>
<p>Cellina M et al Radiology</p> <p>https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020202326</p>	<p>Chest Radiograph Features Predict a Favorable Outcome in Patients with COVID-19</p>	<p>Studio retrospettivo su valore prognostico RX torace all'ingresso</p>	<p>Al fine di valutare il ruolo prognostico dell'RX torace al momento dell'accesso ospedaliero, è stato utilizzato il « CXR score » ideato da Wong ; questa classificazione dipende dall'estensione del consolidamento o dell'opacità a vetro smerigliato (GGO) per ciascun polmone (0 = nessun coinvolgimento; 1 = <25%; 2 = 25-50%; 3 = 50-75%; 4 = ≥ 75% del coinvolgimento), con un punteggio massimo di 8. Le immagini sono state rivalutate da due radiologi, i quali hanno valutato la presenza di opacità e consolidamento e assegnato in modo indipendente il punteggio di gravità. Sono stati arruolati 246 pazienti (170 maschi; fascia d'età: 30-95 anni; età media: 63 anni). Il grado di omogeneità nei giudizi dei due osservatori è stato eccellente, con un coefficiente K di Cohen di 0,9. I fattori risultati inversamente correlati con forma lieve di malattia sono risultati: età (OR: 0,92, IC 95% 0,88-0,95, p <0,001), punteggio di gravità CXR ≥ 3 (OR: 0,24, IC 95% 0,69-0,81, p <0,001), presenza di opacità a vetro smerigliato (OR: 3,79, IC 95% 0,12-11,98; p = 0,023). A giudizio degli autori, i risultati supportano il ruolo della radiografia standard del torace come strumento diagnostico e prognostico di prima linea nella polmonite da COVID-19.</p>

Fontanet A et al

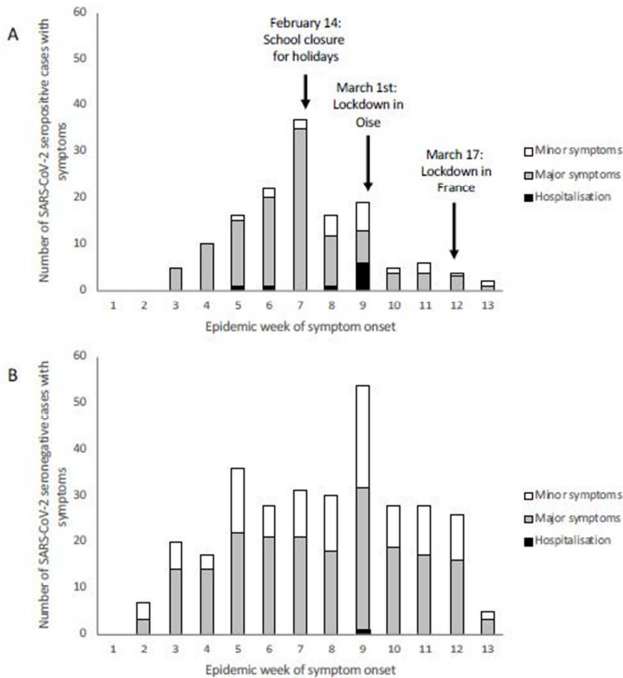
MedRxiv.org

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.18.20071134v1>

Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study

Studio epidemiologico su cluster scolastico in Francia

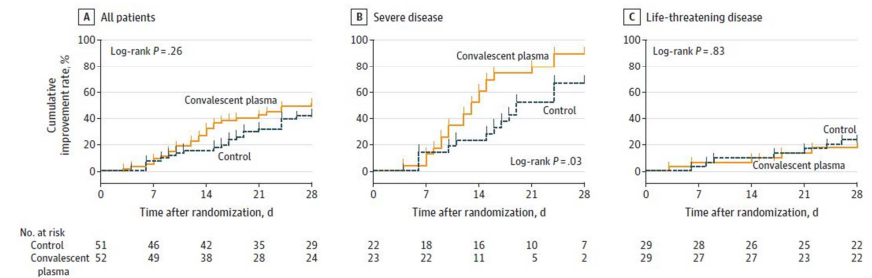
Lo studio comprende una popolazione di 661 partecipanti, comprendenti alunni delle scuole superiori, loro genitori e fratelli, insegnanti e personale non docente della scuola. L'età media era di 37 anni e 251 (38,0%) erano maschi. Sintomi maggiori sono stati riscontrati in 321 (48,6%) dei partecipanti allo studio, sintomi minori in 131 (19,8%), mentre 209 (31,6%) non avevano notato alcun sintomo durante il periodo coperto dallo studio. I sintomi più comuni sono risultati rinite (38,3%), tosse (35,4%), cefalea (30,9%), astenia (29,6%), mal di gola (26,8%) e febbre (26,2%). Dieci partecipanti sono stati ricoverati in ospedale in relazione ai sintomi riportati. Dei 661 partecipanti, 171 partecipanti avevano anticorpi anti-SARS-CoV-2, con un tasso di incidenza complessiva del 25,9%. Non è stato registrato alcun decesso. Non vi era alcuna differenza nel tasso di incidenza tra maschi e femmine, mentre esso è risultato più alto (40,0%) nella fascia di età tra i 15-17 anni. L'incidenza è inoltre risultata più elevata nel gruppo delle scuole superiori (38,3% 43,4% e 59,3% per alunni, insegnanti e personale scolastico, rispettivamente) rispetto ai genitori e ai fratelli (rispettivamente 11,4% e 10,2%) ($P < 0,001$). È stato riscontrato che il fumo risultava associato a un minor rischio di infezione (7,2% contro il 28,0% rispettivamente per fumatori e non fumatori; $P < 0,001$; OR = 0,20) e questa associazione è rimasta significativa dopo aggiustamento per età (OR = 0,23).

			 <p>Figure 2. Timeline of symptom onset among (A) 142 symptomatic individuals who were seropositive for anti-SARS-CoV-2 antibodies and (B) 310 symptomatic individuals who were seronegative for anti-SARS-CoV-2 antibodies.</p> <p>Major symptoms included fever, cough, dyspnea, anosmia and ageusia; minor symptoms included sore throat, rhinitis, myalgia, diarrhea, headache and asthenia.</p>
<p>Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN</p> <p>The Lancet</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lancet/article</p>	<p>Retraction— Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis</p>	<p>Richiesta di 3 dei 4 autori del discusso paper su aumento di mortalità intraospedaliera associato ad idrossiclorochina di ritirare l'articolo</p>	<p>I tre autori, alla luce dell'indisponibilità della società Surgisphere a concedere il dataset per una analisi terza indipendente da loro stessi richiesta, citando motivazioni di privacy dei propri clienti, prendono le distanze dalle decisioni dell'azienda. Ribadendo di aver agito in buona fede, i tre autori richiedono che l'articolo venga ritirato.</p>

e/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext			
<p>Li L et al</p> <p>JAMA</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2766943</p>	<p>Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial</p>	<p>Trial clinico randomizzato, multicentrico, su efficacia e sicurezza del plasma convalescente nel trattamento di forme severe di COVID-19</p>	<p>Sono stati arruolati 103 pazienti con COVID-19: 23 pazienti nel gruppo plasma convalescente e 22 pazienti nel gruppo di controllo avevano una malattia severa, 29 pazienti nel gruppo con plasma convalescente e 29 pazienti nel gruppo di controllo avevano una malattia di forma critica. L'età media era di 70 anni, 60 (58,3%) erano uomini. L'intervallo mediano tra l'inizio dei sintomi e la randomizzazione è stato di 30 giorni. Considerando la popolazione nel suo insieme, non è stata osservata alcuna differenza significativa nel miglioramento clinico entro 28 giorni: 51,9% (27/52) nel gruppo con plasma convalescente vs 43,1% (22/51) nel gruppo di controllo (HR, 1,40 [IC 95%, 0,79-2,49]; P = 0.26). Tra quelli con malattia severa, il miglioramento si è verificato nel 91,3% (21/23) contro il 68,2% (15/22) (HR, 2,15 [IC 95%, 1,07-4,32]; P = 0.03). Non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità a 28 giorni (15,7% nel gruppo con plasma convalescente contro il 24,0% nel gruppo di controllo; OR, 0,65 [IC al 95%, 0,29-1,46]; P = .30). Tra i pazienti con malattia critica, 8 pazienti (28,6%) sono deceduti nel gruppo del plasma convalescente, mentre 10 pazienti (35,7%) sono deceduti nel gruppo di controllo. Non vi era inoltre alcuna differenza significativa per quanto concerne la dimissione (il 51,0% nel gruppo con plasma convalescente contro il 36,0% nel gruppo di controllo veniva dimesso entro il giorno 28; HR, 1,61 [IC 95%, 0,88-2,93]; P = .12). Tra i pazienti del gruppo plasma convalescente, il tasso di dimissione a 28 giorni di quelli con malattia severa ha raggiunto il 91,3%. A 24, 48 e 72 ore, i tassi di negatività della PCR di SARS-CoV-2 nel gruppo del plasma convalescente sono risultati significativamente superiori rispetto a quelli del gruppo di controllo (44,7% vs 15,0%, P = .003 a 24 ore; 68,1% vs 32,5%, P = 0,001 a 48 ore; 87,2% vs 37,5%, P <.001 a 72 ore). Due partecipanti hanno riportato eventi avversi</p>

correlati alla trasfusione di plasma convalescente (1 rash cutaneo e 1 dispnea associata a trasfusione).

Figure 2. Time to Clinical Improvement in Patients With COVID-19



The cumulative improvement rate is the percentage of patients who experienced a 2-point improvement or were discharged alive from the hospital. Ticks on the curves indicate censored events. All patients who did not reach clinical improvement were observed for the full 28-day period or until death. COVID-19 indicates coronavirus disease 2019.

The median (IQR) follow-up times for the convalescent plasma group and control group, respectively, were 15 (10-28) days and 24 (13-28) days overall; 13 (10-16) and 18.5 (11-26) days among those with severe COVID-19; and 28 (12-28) and 26 (15-28) days among those with life-threatening COVID-19.

Gu S et al
CID

<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa709/5851452>

Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza

Studio su alterazioni del microbiota intestinale in pazienti con influenza H1N1 o COVID-19

La popolazione dello studio comprendeva : 30 pazienti ricoverati per COVID-19, 24 pazienti con infezione da H1N1 confermata e 30 soggetti sani. L'età media dei pazienti COVID-19 era di 55 anni e 13 (43,3%) erano donne. La durata mediana del ricovero è stata di 16,0 giorni (IQR, 12,0-21,3). In questo gruppo, il 33,3% presentava almeno una condizione medica coesistente e la comorbidità più comune era l'ipertensione (30,0%). Cinque pazienti (16,7%) presentavano diarrea. Non ci sono state differenze significative nell'età, nel sesso e nell'indice di massa corporea (BMI) tra i gruppi. Sia la quantità di batteri sia la diversità microbica erano significativamente inferiori nei pazienti con COVID-19 e H1N1 rispetto ai controlli sani. La prevalenza relativa di Streptococcus ed Escherichia-Shigella era significativamente più alta nei pazienti COVID-19 e H1N1, rispettivamente. A livello di phylum, l'abbondanza relativa di phyla Actinobacteria e Firmicutes risultava significativamente diminuita nel gruppo H1N1 rispetto al gruppo COVID-19 e ai controlli sani. Allo stesso modo, rispetto ai controlli, l'abbondanza della famiglia delle Ruminococcaceae e diversi generi della famiglia delle

			<p>Lachnospiraceae (Fusicatenibacter, Anaerostipes, Agathobacter, Lachnospiraceae non classificata e Eubacterium hallii gruppo) era notevolmente ridotta nei pazienti COVID-19. Il microbioma intestinale del gruppo COVID-19 era dominato da Streptococcus, Rothia, Veillonella, Erysipelatoclostridium e Actinomyces, mentre il microbioma dei controlli sani era dominato dai generi Romboutsia, Faecalibacterium, Fusicatenibacter e Eubacterium hallii. La prevalenza di Prevotella, Ezakiella, Murdochiella e Porphyromonas era maggiore nel gruppo H1N1 rispetto ai pazienti COVID-19. Vi è stata una significativa riduzione della diversità e dell'abbondanza di microbiota intestinale nei pazienti COVID-19 e H1N1 rispetto ai controlli sani, coerentemente con precedenti studi in cui la bassa diversità batterica era associata a malattie virali respiratorie. Gli autori teorizzano che la presenza di una maggior quota di patogeni opportunisti nel microbiota dei pazienti COVID-19 possa essere associata ad un aumentato rischio di complicanze batteriche in corso di ricovero.</p>
<p>von Weyhern CH et al The Lancet https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31282-4/fulltext</p>	<p>Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes</p>	<p>Riscontro di lesioni encefaliche in case series autoptica</p>	<p>Vengono riportati i risultati delle autopsie di sei pazienti (quattro uomini e due donne, di età compresa tra 58 e 82 anni) deceduti per COVID-19 nell'aprile 2020. L'intervallo tra l'insorgenza dei sintomi e il ricovero è stato di 2-10 giorni. Cinque pazienti sono stati trasferiti in terapia intensiva entro i primi 2 giorni dal ricovero ospedaliero. Tutti i pazienti alla fine hanno richiesto ventilazione o ECMO. La causa del decesso nei pazienti più anziani (> 65 anni), tutti portatori di comorbidità multiple, è risultata essere l'insufficienza cardiorespiratoria. Al contrario, tutti i pazienti più giovani di 65 anni sono deceduti per emorragia intracranica massiccia o embolia polmonare, coerentemente con la coagulopatia associata a COVID-19. Questi pazienti hanno mostrato una diffusa emorragia petecchiale in tutto l'encefalo. In tutti gli encefali esaminati, è stata osservata encefalite perivascolare e interstiziale localizzata con perdita di cellule neuronali e degenerazione degli assoni nei nuclei motori dorsali del nervo vago, nervo trigemino, nucleo del tratto solitario, nuclei dorsali del rafe e fascicolo</p>

			<p>longitudinale mediale, ma non infarti territoriali. Non è chiaro se le lesioni osservate fossero la conseguenza diretta dell'infiltrazione del virus o il risultato di una risposta immunitaria. Gli autori concludono dicendo che nei pazienti di età inferiore ai 65 anni, l'emorragia del SNC è stata una fatale complicazione di COVID-19.</p>
<p>Iwasaki S et al Journal of Infection</p> <p>https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30349-2/fulltext</p>	<p>Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva</p>	<p>Confronto tra risultati di esami molecolari per SARS-CoV-2 da campioni di saliva o da tampone nasofaringeo.</p>	<p>Sono stati arruolati 76 pazienti : 10 pazienti con diagnosi di COVID-19 e 66 pazienti con COVID-19 sospetto. La maggior parte dei pazienti presentava una malattia da lieve a moderata, senza pazienti che necessitavano di ventilazione. Nei pazienti COVID-19, l'età mediana era di 69 anni e il giorno mediano di campionamento dopo l'insorgenza dei sintomi era di 9 giorni (intervallo, 3-19). SARS-CoV-2 è stato rilevato in 8/10 pazienti in entrambi i campioni (nasofaringeo e saliva) e in uno solo dei campioni in 2/10 pazienti. Il tasso complessivo di concordanza del rilevamento del virus è stato del 97,4% (IC 95%, 90,8-99,7). La carica virale non differiva significativamente tra i due campioni, con valori medi di 5.4 ± 2.4 e 4.1 ± 1.4 log₁₀ copie/ml nei campioni nasofaringeo e salivare, rispettivamente (P = 0,184). I valori del Cycle threshold (CT) non erano significativamente differenti, con media $26,5 \pm 8,1$ e $30,6 \pm 4,6$ rispettivamente nei campioni nasofaringeo e salivare (P = 0,206). Le cariche virali erano equivalenti tra i due campioni in momenti precedenti, ma in seguito sono diminuite nella saliva. Tutti i 12 campioni di saliva prelevati entro 2 settimane dall'esordio di COVID-19 sono risultati positivi. Dopo 2 settimane, la PCR si è negativizzata in alcuni dei campioni con i campioni di saliva diventati negativi alla PCR nei pazienti in fase di convalescenza prima dei campioni rinofaringei. Alla luce del fatto che ACE2, è altamente espresso sulla mucosa della cavità orale, pertanto, a giudizio degli autori, è ragionevole utilizzare la saliva come campione diagnostico.</p>

Cassone A,
Gucciardo D, Cauda
R

Pathogens and
Global Health

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20477724.2020.1765650>

A call to research: the
relationship between SARS-
2-CoV, ACE 2 and
antihypertensives

Interazione tra SARS-
CoV-2 e ACE2

Si sa ancora poco sui meccanismi di patogenicità della SARS-CoV-2, in particolare per quanto riguarda le conseguenze biologiche, fisiologiche e cliniche dell'interazione del virus con un così critico recettore cellulare come ACE2. Similmente a quanto osservato con SARS-CoV, anche SARS-CoV-2 si lega con alta affinità all'ACE2 usando il receptor binding domain (RBD) contenuto nella subunità S1 della Spike Protein. Ciò conferisce al virus la capacità di entrare nelle cellule alveolari, che esprimono alti livelli di ACE2, e di replicarsi al loro interno. Il virus può anche invadere le cellule epiteliali e endoteliali cardiache, renali e intestinali, poichè anche queste esprimono ACE2. L'ACE2 è un enzima che svolge un ruolo regolatorio critico nel sistema renina-angiotensina (RAS) in quanto contrasta l'aumento della pressione sanguigna; infatti, ACE e ACE2 hanno effetti opposti sull'omeostasi della pressione sanguigna - mentre il primo aumenta la pressione sanguigna attraverso la vasocostrizione, il secondo inattiva l'angiotensina 2, inducendo vasodilatazione. Un altro punto irrisolto è se e in che misura l'interazione di SARS-CoV-2 con ACE2 abbia un qualche effetto sulla funzione di tale recettore. E' stato infatti dimostrato che SARS-CoV è in grado di influenzare l'espressione di ACE2, aumentando il coinvolgimento polmonare ; lo stesso effetto deleterio potrebbe essere causato dalla proteina S virale, indipendentemente dalla replicazione del virus. Al contrario, ACE2 ha dimostrato di svolgere un ruolo protettivo, in studi su topi ; anche in questo caso, gli effetti sono stati attribuiti al legame del recettore indipendentemente dall'entità della replicazione intracellulare del virus. Meccanismi simili potrebbero teoricamente applicarsi ad altre gravi manifestazioni cardiache e renali presenti nei pazienti COVID-19. Infine, riguardo COVID-19 e farmaci che agiscono sull'asse RAA, al momento non esistono prove che questi e altri antiipertensivi svolgano qualsiasi ruolo, positivo o negativo, nel decorso clinico di COVID-19.

Benvenuto D et al

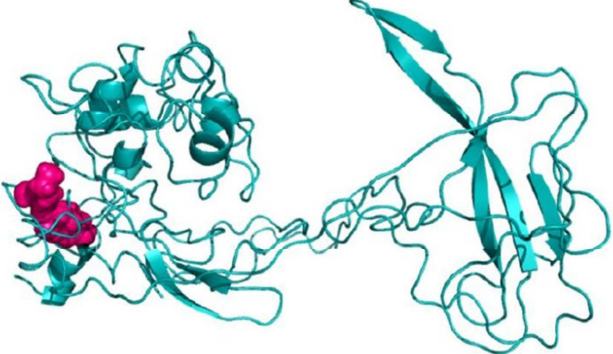
Journal of Medical
Virology

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26104>

Evidence for mutations in
SARS-CoV-2 Italian isolates
potentially affecting virus
transmission

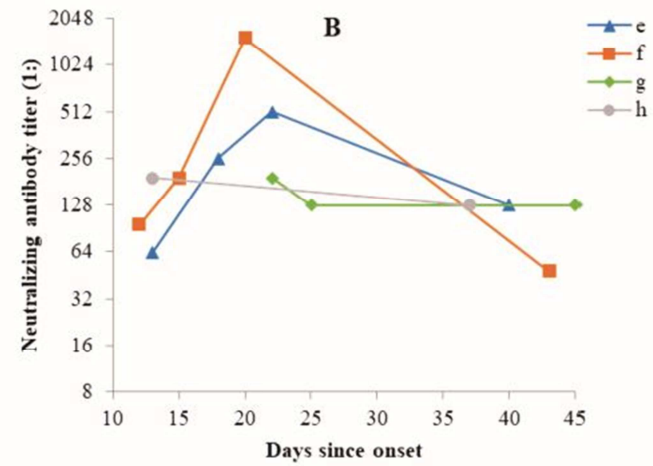
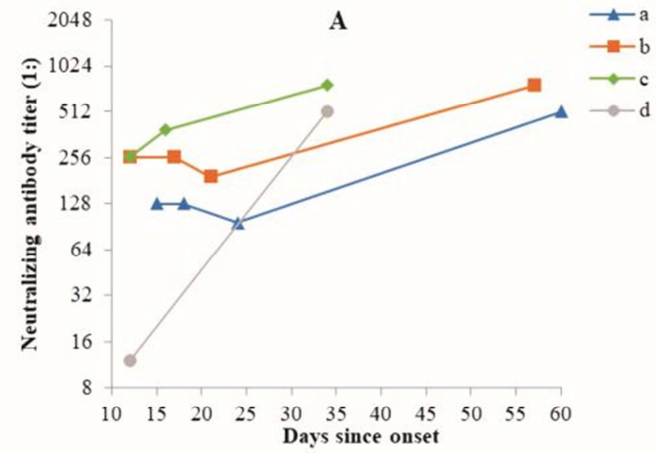
Evidenza di mutazioni nei
ceppi di SARS-CoV-2
isolati in Italia rispetto a
ceppi isolati a Wuhan,
Cina.

Studi su evidenze di mutazioni, mentre il virus continua a diffondersi nel Paese, possono offrire un'opportunità per una migliore comprensione dell'evoluzione del virus, della biopatologia e della trasmissione. In questo studio sono state esaminate esaminate 79 sequenze genomiche di COVID-19, isolate in varie regioni italiane e confrontate con 48 sequenze isolate a Wuhan. Per quanto riguarda la glicoproteina Spike, è stata evidenziata la sostituzione di una adenosina con una guanina verificasi sul 1901esimo nucleotide, che ha portato a una mutazione non sinonima da un Aspartato a una Glicina nella posizione aminoacidica 614. Questa mutazione è caratteristica di tutte le sequenze SARS-CoV-2 « italiane » analizzate. Per quanto riguarda la proteina del nucleocapside, le due mutazioni contigue (trovate nel 56% degli isolati italiani), da AGG ad AAA osservata sui nucleotidi 649-651 e da GGA a CGA osservata sui nucleotidi 652-655, portano ad avere una mutazione non sinonima da un Arginina a una Lisina e da Glicina a Arginina nella posizione aminoacidica 203 e 204, rispettivamente. Quest'ultima mutazione è caratteristica delle sequenze SARS-CoV-2 isolate in Abruzzo e già descritte in un precedente studio (Lorusso et al). Tutte e tre le mutazioni, nessuna delle quali era presente negli isolati cinesi esaminati, influenzano i componenti strutturali del virus in maniera rilevante e sembrano conferire una maggiore capacità torsionale alle proteine codificate.

			<p>Cartoon model of the Nucleocapsid of the SARS-CoV-2 where the mutated amino acids have been shown in purple,</p> 
<p>Carmo A et al Journal of Medical Virology https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26103</p>	<p>Clearance and Persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients</p>	<p>Studio su pazienti con persistenza di positività di tamponi per SARS-CoV-2</p>	<p>Dal 1 marzo al 30 aprile 2020, sono stati analizzati 8892 campioni ; SARS-CoV-2 è stato rilevato in 957 campioni (10,7%), provenienti da 622 adulti (8,8%) e 21 bambini (2,9%). Tra gli adulti, le donne erano 382 (61,4%) con un'età media di 55,8 anni e gli uomini erano 240 (38,6%) con un'età media di 60,2 anni. Tra i pazienti positivi, ne sono stati analizzati solo 210 pazienti (33,8%) poiché tutti i restanti positivi non hanno raccolto altri campioni. I pazienti analizzati sono stati suddivisi in due gruppi: quelli che hanno effettuato due tamponi negativi consecutivi (116 pazienti, 55,2%) e quelli che invece hanno continuato ad avere tamponi positivi (94 pazienti, 44,8%). Nel gruppo di pazienti con due test negativi consecutivi, il primo tampone negativo è stato ottenuto in media 24,8 giorni (intervallo: 7 - 46 giorni) dopo il primo test positivo. Solo il 30,2% dei pazienti (n = 35) ha raggiunto il primo test negativo entro 20 giorni dal primo test positivo. Nel gruppo di pazienti che hanno continuato a presentare tamponi positivi sono stati effettuati in media 4,2 tamponi per paziente. In questo gruppo, le donne sono rimaste positive più a lungo degli uomini (34,2 contro 28,7 giorni, P = 0,017). Da</p>

			<p>notare che il 24,4% (23 su 94), benchè abbia presentato ancora tamponi positivi, ha presentato nel corso del follow-up almeno un tampone negativo. Questi 23 pazienti sono rimasti positivi più a lungo rispetto agli altri 71 pazienti che non hanno mai avuto un test negativo (39,87 giorni contro 30,18 giorni, $P < 0,001$). Gli autori ipotizzano che questi pazienti avessero avuto dei falsi negativi a causa di una non adeguata esecuzione del tampone e/o di una bassa carica virale. Il confronto dei livelli di IgG tra i due sottogruppi ha mostrato che la produzione di IgG era significativamente più bassa nei pazienti con malattia lieve rispetto ai pazienti ricoverati sia nei pazienti con due test negativi ($7,2 \pm 8,9$ UA/ml rispetto a $14,7 \pm 12,3$ UA/ml, $P = 0,006$) sia in quelli che hanno mantenuto i tamponi positivi ($4,55 \pm 5,8$ UA/ml contro $19,6 \pm 12,7$ UA/ml, $P < 0,001$). I risultati hanno anche mostrato che, in entrambi i gruppi, i pazienti dimessi presentavano un titolo di IgG significativamente più basso rispetto ai pazienti ricoverati ; gli autori ipotizzano quindi che il titolo anticorpale possa essere associato alla severità di malattia.</p>
<p>Wang X et al CID https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa721/5851474</p>	<p>Neutralizing Antibodies Responses to SARS CoV 2 in COVID-19 Inpatients and Convalescent Patients</p>	<p>Studio osservazionale su titolo di anticorpi neutralizzanti in una coorte di pazienti COVID</p>	<p>Un totale di 117 campioni di sangue sono stati raccolti da 70 pazienti affetti da COVID-19. L'età media dei pazienti era di 45,1 anni ; il 58,7% erano di sesso femminile. Il numero di pazienti con storia di malattia cardiovascolare, diabete e ipertensione era rispettivamente di 2 (2,8%), 5 (7,1%) e 9 (12,9%). Un paziente (1,4%) era asintomatico, 22 (31,4%) presentavano lievi manifestazioni cliniche, 43 (61,5%) presentavano forma moderata di malattia e i restanti 4 (5,7%) erano in gravi condizioni. Il tasso di sieropositività ha raggiunto il 100,0% entro 20 giorni dall'inizio ed è rimasto al 100,0% fino a 41-53 giorni dall'inizio dei sintomi. Il titolo anticorpale medio era 1: 163,7 (IC 95%, 128,5 a 208,6) mediante test di neutralizzazione (NA) e 1: 12441,7 (IC 95%, 9754,5 a 15869,2) mediante ELISA. Il livello di anticorpi sia con NA che ELISA ha raggiunto il picco a 31-40 giorni e poi è leggermente diminuito. Nell'analisi multivariata, i pazienti di età compresa tra 31-45, 46-60 e 61-84 avevano un livello di anticorpi neutralizzanti</p>

			superiore rispetto a quelli di età compresa tra 16-30 ($\beta = 1,0470$, $P = 0,0125$; $\beta = 1,0613$, $P = 0,0307$; $\beta = 1,3713$, $P = 0,0020$, rispettivamente). Rispetto ai pazienti con manifestazioni asintomatiche o lievi, i pazienti con sintomi più gravi presentavano un titolo anticorpale più alto ($\beta = 0,4627$, $P = 0,0229$).
--	--	--	--



Dynamics of neutralizing antibody titers in 8 convalescent COVID-19 patients since onset. In the figure, a , b , c , d , e , f , g and h represented the 8 convalescent patients. In Figure A , four patients whose antibody titers showed the obvious increasing trend were included. Figure B included the other four patients whose antibody titers showed the decreasing trend.

<p>Costa S et al</p> <p>Clinical Microbiology and Infection</p> <p>https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30304-9/fulltext</p>	<p>Excretion of Sars-Cov-2 in human breastmilk samples</p>	<p>Isolamento di SARS-CoV-2 nel latte materno in una case series</p>	<p>Nel marzo 2020, sono state studiate due donne in gravidanza ricoverate per COVID-19 ; nessuna delle due pazienti presentava un quadro di polmonite. Gli esami di laboratorio hanno mostrato linfopenia ($<1,0 \times 10^9$ cellule per L) e rialzo della PCR (> 10 mg / L). Le pazienti erano al terzo trimestre e, otto giorni dopo la diagnosi di COVID-19, sono state sottoposte a taglio cesareo. Entrambi i neonati non presentavano alcun sintomo clinico e, per precauzione, non hanno ricevuto latte materno. Sono stati effettuati esami molecolari per la ricerca di SARS-CoV-2 in campioni di liquido amniotico, sangue cordonale, tessuto placentare, tampone faringeo neonatale e latte materno. Nella paziente 1, abbiamo rilevato RNA virale sia nei campioni di tessuto placentare sia nel sangue cordonale e, soprattutto, in più campioni di latte materno che sono stati raccolti e testati dopo la prima lattazione. Tre (50%) su sei campioni di latte materno avevano un valore di Cycle threshold inferiore a 40 (ovvero, il cut-off per poter considerare l'esame positivo), indicando che la paziente 1 ha escreto, sebbene a intermittenza, virus nel proprio latte materno. Per quanto concerne la paziente 2, non è stato rilevato RNA virale in nessuno dei campioni testati. Questo studio pone nuovi interrogativi circa la possibile trasmissione del virus da madre a figlio attraverso vie extra-respiratorie, suggerendo che i test per SARS-CoV-2 su campioni di latte materno potrebbero essere utili per prevenire le infezioni neonatali.</p>
<p>Mortus JR, Manek SE, Brubaker LS</p> <p>JAMA</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jamanetwork</p>	<p>Thromboelastographic Results and Hypercoagulability Syndrome in Patients With Coronavirus Disease 2019 Who Are Critically Ill</p>	<p>Ipercoagulabilità in pazienti COVID</p>	<p>Questo studio di coorte ha incluso 21 pazienti (età media 68 anni; 12 [57%] uomini). Tra questi pazienti, 20 (95%) presentavano comorbidità, con una media di 3 comorbidità per paziente. Il follow-up medio è stato di 11 giorni. Riguardo al rischio di tromboembolia, 4 pazienti (19%) presentavano fibrillazione atriale, una storia di tumori maligni o malattie renali croniche. Quattro pazienti (19%) hanno necessitato di ECMO e 18 pazienti (86%) hanno richiesto trattamento dialitico. Ci sono stati 2 decessi (10%), entrambi verificatisi come attività elettrica senza polso dopo ipertensione polmonare ad esordio acuto. I livelli di INR, tromboplastina parziale e piastrine erano</p>

<p>open/fullarticle/2766786</p>			<p>entro i limiti di riferimento, ma i livelli di fibrinogeno e D-dimero erano elevati. Un totale di 19 pazienti (90%) hanno mostrato un quadro di ipercoagulabilità alla tromboelastografia (TEG). 13 pazienti (62%) hanno dimostrato evidenza clinica di eventi trombotici, con un totale di 46 eventi registrati e un intervallo da 1 a 8 eventi per paziente. Tutti tranne uno di questi pazienti presentavano trombosi di accesso vascolare (catetere arterioso, CVC o catetere per dialisi) o di filtro cavale. Questi pazienti hanno iniziato terapia anticoagulante in media 6 giorni dopo il ricovero in terapia intensiva. Non ci sono state differenze statisticamente significative nel tempo di protrombina, INR, aPTT o livelli di piastrine tra i 10 pazienti con almeno 2 eventi trombotici rispetto agli 11 pazienti con meno di 2 eventi. In confronto, l'ampiezza massima (MA) alla TEG era significativamente maggiore per il gruppo con tasso più elevato di eventi trombotici rispetto al gruppo con tasso più basso (media, 75 vs 61 mm; P = 0,01). Una MA elevata è stato osservato in 10 pazienti (100%) nel gruppo ad alto tasso di eventi vs 5 pazienti (45%) nel gruppo a basso tasso di eventi. Un valore di MA elevato ha fornito una sensibilità del 100% e un valore predittivo negativo del 100%.</p>
<p>Moores LK et al Chest https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)31625-1/fulltext</p>	<p>Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report</p>	<p>Linee guida su profilassi e terapia di eventi tromboembolici in pazienti COVID-19</p>	<p>Fin dai primi report su embolie polmonari in pazienti COVID-19, grande attenzione è stata posta sull'opportunità di effettuare una profilassi anticoagulante nei pazienti diagnosticati con COVID-19. Di seguito le principali raccomandazioni del panel.</p> <ul style="list-style-type: none"> - In assenza di controindicazioni, in pazienti ospedalizzati (in reparti di degenza e/o in ICU), è suggerita la prescrizione di profilassi anticoagulante. - In pazienti ospedalizzati con COVID-19 severo, è consigliata la profilassi anticoagulante con eparina a basso peso molecolare (LMWH) o fondaparinux rispetto all'uso di eparina non frazionata (UFH) o agli anticoagulanti orali (NAO). - In pazienti ospedalizzati con COVID-19, è raccomandato l'uso di un

			<p>dosaggio profilattico standard rispetto alla dose piena, secondo le linee guida esistenti.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nei pazienti con COVID-19, è da consigliarsi la prescrizione della profilassi anticoagulante solo durante il ricovero in ospedale e non la prosecuzione a domicilio dopo la dimissione. - Nei pazienti critici con COVID-19 che hanno una controindicazione alla profilassi anticoagulante farmacologica, è consigliato l'uso dei mezzi meccanici di profilassi. - Nei pazienti con COVID-19 in condizioni critiche, è sconsigliato lo screening ecocolordoppler di routine per la rilevazione della trombosi venosa profonda asintomatica (TVP). - Per i pazienti COVID-19 ospedalizzati, gravemente malati, con TVP prossimale o embolia polmonare (PE), è consigliata terapia con LMWH a dosaggio terapeutico o UFH per via endovenosa. In pazienti che non presentano rischi di interazioni farmacologiche, viene suggerito di iniziare terapia con anticoagulanti orali (apixaban o rivaroxaban). - Nei pazienti con COVID-19 e TVP ricorrente nonostante la terapia anticoagulante con LMWH, viene consigliato di aumentare la dose di LMWH del 25-30%.
<p>Degeys NF et al</p> <p>JAMA</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jama/fullartic</p>	<p>Correlation Between N95 Extended Use and Reuse and Fit Failure in an Emergency Department</p>	<p>Perdita di aderenza/tenuta di mascherine N95 correlata con utilizzo prolungato</p>	<p>E' stato effettuato uno studio trasversale sulla tenuta dei filtranti facciali N95 (corrispondenti come standard ad FFP2) dal 4 aprile al 6 aprile 2020. Sono state analizzate sia mascherine N95 « dome-shaped » che « duckbill» (Figura) in condizioni di uso prolungato/riutilizzo, mediante una soluzione di prova di sapore amaro. Se i partecipanti riuscivano a precepire il sapore amaro, il test veniva considerato fallito e veniva consegnata una nuova mascherina.</p>

[le/2767023](#)

Tra i 68 partecipanti, il 66,2% erano donne e il 48,5% erano infermieri. Le mascherine N95 « dome-shaped » sono state usate da 51 su 68 (75,0%) partecipanti ; 17 su 68 (25,0%) hanno usato il modello « duckbill ». Complessivamente, il 38,2% dei partecipanti ha fallito il test : 12 delle 17 maschere « duckbill » (70,6%) e 14 delle 51 (27,5%) maschere « dome-shaped ». Tra i portatori di maschere « dome-shaped », il fallimento del test è stato associato ad un numero maggiore di turni effettuati (mediana, 4 turni vs 2 turni; $P < .001$), aumento delle vestizioni/sgestizioni (mediana, 15 contro 8; $P < .001$) e ore di lavoro svolte (14 vs 12 ; $P = .048$). Gli autori concludono affermando che i risultati dello studio hanno dimostrato che le mascherine « duckbill » risultano meno affidabili rispetto al modello « dome-shaped ».

Figure. N95 Mask Types



Figura : a sinistra maschera N95 « dome-shaped » ; a destra maschera N95 « duckbill ».