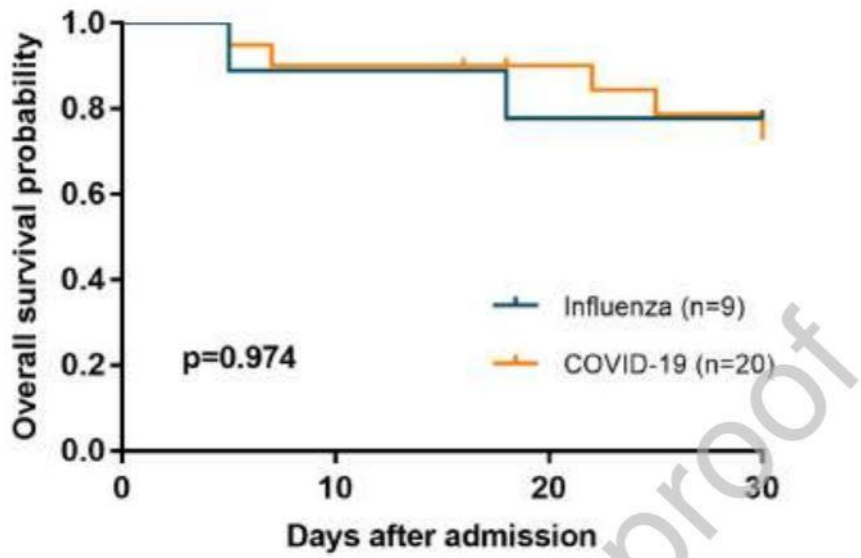
RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 11.05-17.05.2020

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

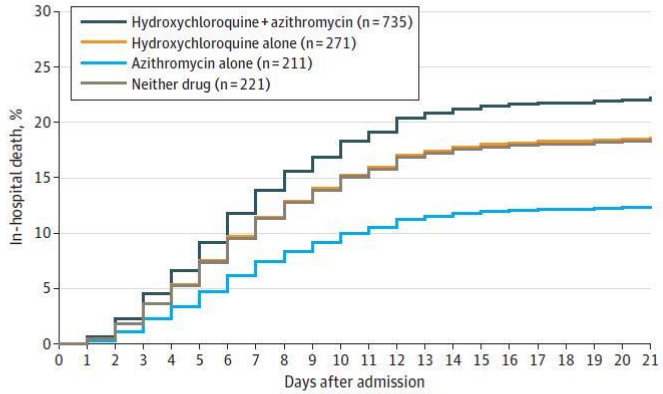
DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Kyungpook National University Hospital (KNUH) Study Group Journal of Infection	Comparison of short-term mortality between mechanically ventilated patients with COVID-19 and influenza in a setting of sustainable healthcare system	Studio retrospettivo che descrive e confronta pazienti affetti da COVID-19 o infezione da virus influenzale sottoposti a ventilazione meccanica (VM).	Venti pazienti con COVID-19 e nove con influenza sottoposti a VM sono stati arruolati. Nella coorte dei pazienti con influenza, sono stati isolati sette tipi di influenza A e due di influenza B; solo un paziente aveva il ceppo H1N1. Nei pazienti con COVID-19, l'età mediana era di 68 anni, significativamente più alta rispetto a quelli con influenza (mediana 57 anni; P = 0,016). Circa il 65% dei pazienti di ciascun gruppo era di sesso maschile e circa il 70% aveva almeno una comorbosità con la malattia più comune che era il diabete mellito. Il tempo mediano dall'insorgenza della malattia al ricovero è stato di 4 e 5 giorni nei gruppi COVID-19 e influenza, rispettivamente (P = 0,766). Il tempo mediano dall'esordio della malattia alla VM è stato di 7 giorni in entrambi i gruppi. La mortalità complessiva a 30 giorni è stata del 25% nel gruppo COVID-19 (n = 5) e del 22% nel gruppo influenzale (n = 2), senza alcuna differenza significativa tra i gruppi (Figura 1, P = 0,974).

			
De Maria A et al Journal of Medical Virology	High prevalence of olfactory and taste disorder during SARS-CoV-2 infection in outpatients.	Prevalenza dei disturbi di olfatto e gusto (OTD) in una coorte di pazienti ambulatoriali in Italia	Per studiare la prevalenza di OTD nei pazienti ambulatoriali, è stato somministrato un questionario ai pazienti con COVID-19 in sorveglianza domiciliare. Un totale di 95 pazienti sono stati studiati; in particolare, 48 pazienti su 95 (50,5%) hanno presentato una marcata alterazione del senso del gusto (> 8 su una scala Likert di 10 gradi) e una disfunzione olfattiva (autovalutata, grado> 6 nella scala Likert). È stato osservato che la comparsa di OTD si verifica molto presto durante la malattia (entro 5 giorni dall'esordio della febbre). Tutti i pazienti riferiscono che le caratteristiche di questi disturbi sono peculiari e nessuno di loro ha mai avuto sensazioni simili. L'infezione da SARS-CoV-2 determina un'incidenza sorprendentemente elevata di OTD che sembra essere patognomonica. Questa alta frequenza di OTD, a giudizio degli autori, può essere utilizzata

			per discriminare i casi ambulatoriali di SARS-CoV-2 senza coinvolgimento respiratorio.
Su Y et al Journal of Infection	Comparison of CRB-65 and quick sepsis-related organ failure assessment for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in patients with COVID-19	Studio retrospettivo monocentrico per valutare la capacità di alcuni score clinici (qSOFA, CURB-65, CRB-65 e CRB) di predire la necessità di supporto ventilatorio o vasopressorio (IRVS) in pazienti con COVID-19	Un totale di 116 pazienti sono stati analizzati: l'età media era di 63 anni e il 47,4% dei pazienti erano maschi. Il sintomo più comune era la febbre (86,2%), seguita da astenia (85,3%) e tosse (69,0%). All'ammissione, i punteggi mediani di CRB, CRB-65, CURB-65 e qSOFA erano rispettivamente 0, 0, 1 e 1. Un totale di 25 (21,6%) pazienti ha necessitato di IRVS durante il periodo di degenza ospedaliera. I pazienti che hanno ricevuto IRVS avevano punteggi più elevati di CRB (1 vs. 0, $P < 0{,}001$), CRB-65 (2 vs. 1, $P < 0{,}001$), CURB-65 (3 vs. 1, $P < 0{,}001$) e qSOFA (1 vs. 1, P = 0,001) rispetto ai pazienti non-IRVS. Il tasso di mortalità ospedaliera in questa coorte è stato del 7,8%. La durata media della degenza in ospedale è stata di 29 giorni. Attraverso le curve ROC-AUC, gli autori hanno calcolato sensibilità e specificità di questi score nel predire il rischio di IRVS. Alla fine, lo score CRB-65 è risultato quello più adatto nell'identificare meglio i pazienti con COVID-19 a rischio di IRVS rispetto allo score qSOFA. Il punteggio di cut-off ottimale di CRB-65 per la previsione di IRVS si è rivelato essere 2, punteggio che ha fornito una sensibilità del 64% e una specificità del 93,4%.
Parohan M et al Hepatology Research	Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies	Revisione della letteratura su associazione tra alterazione parametri funzionalità epatica e severità di COVID-19	Sono stati inclusi 20 articoli in questa revisione sistematica. La dimensione del campione degli studi variava da 21 a 651 pazienti, per un totale di 3428 pazienti con una età media di 53.3 anni. Nella stima complessiva aggregata (casi gravi = 1.455 e casi lievi = 1.973), è stato confermato che livelli sierici più elevati di AST (differenza media ponderata = 8,84 U / L, IC 95% = 5,97 - 11,71, P <0,001, I2 = 73,4%, numero di studi: 17), ALT (differenza media ponderata = 7,35 U / L, IC 95% = 4,77 - 9,93, P <0,001 , I2 = 57,2%, numero di studi: 18) e bilirubina totale (differenza media ponderata = 2,30 mmol / L, IC 95% = 1,24 - 3,36, P <0,001, I2 = 68,8%, numero di studi: 11), sono risultati

			associati ad un aumento significativo della severità di COVID-19. In questa meta-analisi di 3.428 pazienti con COVID-19, la disfunzione epatica valutata mediante alterazioni ematochimiche (AST, ALT, bilirubina totale e livelli di albumina) è risultata associata a severità maggiore di COVID-19. Da un punto di vista clinico, è necessario prestare attenzione al monitoraggio dell'insorgenza di disfunzione epatica in questi pazienti.
Rosenberg ES et al JAMA	Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State	Studio osservazionale su efficacia e sicurezza di idrossiclorochina (da sola o in combinazione con azitromicina) in COVID-19	Sono stati analizzati 1438 pazienti; di questi, 735 (51,1%) hanno ricevuto idrossiclorochina + azitromicina, 271 (18,8%) hanno ricevuto idrossiclorochina da sola, 211 (14,7%) hanno ricevuto azitromicina da sola e 221 (15,4%) non hanno ricevuto nessuno dei due farmaci. L'idrossiclorochina è stata iniziata 1 giorno (valore mediano) dopo il ricovero e l'azitromicina a una mediana di 0 giorni. La mortalità intraospedaliera cumulativa è stata del 20,3% (IC al 95%, 18,2% - 22,4%). Sono state osservate differenze significative nella mortalità tra i gruppi idrossiclorochina + azitromicina (n = 189, 25,7% [IC 95%, 22,3% - 28,9%]), idrossiclorochina da sola (n = 54, 19,9% [95% CI, 15,2% -24,7%]), azitromicina da sola (n = 21, 10,0% [IC 95%, 5,9% - 14,0%]) e nessun farmaco (n = 28, 12,7% [IC 95%, 8,3% -17,1%]) (P <.001). Tali differenze non si sono confermate dopo aver corretto l'analisi per i fattori demografici differenti tra i gruppi. In tutti i gruppi, gli eventi avversi più comunemente riportati sono risultati quelli cardiaci, in particolare l'aritmia. I risultati anormali dell'ECG erano più comuni tra i pazienti trattati con idrossiclorochina + azitromicina e idrossiclorochina da sola. In conclusione, gli autori affermano che, tra i pazienti ricoverati per COVID-19, il trattamento con idrossiclorochina, azitromicina o entrambi, rispetto a nessuno dei due trattamenti, non è risultato significativamente associato a differenze nel tasso di mortalità.

			Figure 2. Model-Adjusted Estimated In-Hospital Mortality, by Treatment Group  No. at risk (in hospital) Admission / Day 7 / Day 14 / Day 21 Hydroxychloroquine + azithromycin 735 / 653 (384) / 568 (106) / 557 (47) Hydroxychloroquine alone 271 / 245 (136) / 226 (59) / 220 (28) Azithromycin alone 211 / 191 (33) / 190 (4) / 190 (2) Neither drug 221 / 206 (63) / 197 (19) / 195 (13)
Wu J et al CID	Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020	Frequenza della trasmissione di COVID-19 all'interno del nucleo familiare	Sono stati analizzati 35 casi «indice» ed i loro 148 contatti familiari, nel periodo tra gennaio e febbraio 2020. Tutti i partecipanti sono stati intervistati e hanno dovuto compilare dei questionari sui sintomi; i contatti familiari dei casi indice sono stati quindi seguiti prospetticamente mediante monitoraggio attivo dei sintomi per 21 giorni ed hanno effettuato tamponi rino- e/o orofaringei a intervalli di 3-7 giorni. Un caso secondario di COVID-19 si è verificato in 22 (62,9%) delle 35 famiglie della coorte. Tra questi, 8 famiglie hanno presentato 1 caso secondario, 7 avevano 2 casi, 4 avevano 3 casi, 2 avevano 4 casi e 1 famiglia ha presentato ben 6 casi secondari. In totale, i 35 casi indice hanno dato origine a 48 casi secondari tra i 148 contatti domestici esposti, con un tasso di incidenza secondario del 32.4%. Un fattore in particolare è risultato significativamente correlato alla trasmissione nel nucleo familiare: la presenza di membri della famiglia che non utilizzavano misure protettive dopo l'insorgenza della malattia nel

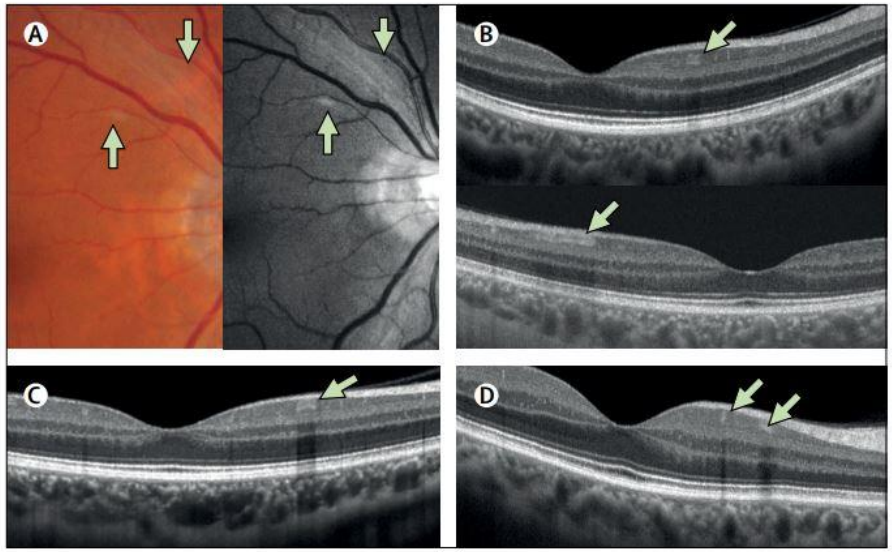
			paziente indice (odds ratio 4,43). In conclusione, gli autori sottolineano l'importanza e la necessità di uno screening rigoroso e un monitoraggio attivo dei contatti asintomatici e dell'isolamento ospedaliero dei contatti sintomatici, al fine di ostacolare la diffusione del virus e interrompere la catena di trasmissione di questa pandemia.
Alqahtani JS et al PLOS ONE	Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis	Review sistematica su associazione tra BPCO e/o status di fumatore e mortalità in pazienti COVID-19	Sono stati analizzati 15 studi. La prevalenza cumulativa di pazienti COVID-19 che avevano BPCO è risultata del 2% (IC 95%, 1% -3%). Sette studi che hanno incluso complessivamente 35 pazienti con BPCO hanno riportato che, con il 63% (22/35) dei pazienti segnalato come grave rispetto al 37% (13/35) non grave, i pazienti con BPCO hanno un rischio più elevato di manifestazione severa di COVID-2019 rispetto ai pazienti senza BPCO [RR 1,88]. I dati di due studi che includevano pazienti con BPCO hanno mostrato un tasso di mortalità del 60% (6/10) rispetto ad un tasso di mortalità in pazienti senza BPCO del 55% (86/157), [RR 1,10]. Il dato sull'esposizione al fumo (fumatori attuali ed ex) è stato riportato in otto studi, con complessivi 221 casi confermati di COVID-19. La prevalenza complessiva di fumatori è stata del 9%. Cumulativamente, il 22,30% (31/139) degli attuali fumatori e il 46% (13/28) degli ex fumatori hanno avuto gravi complicazioni. Il calcolo della RR da questi due studi ha mostrato che i fumatori attuali avevano una probabilità 1,45 volte maggiore [RR = 1,45] di avere gravi complicazioni rispetto ai pazienti ex-fumatori o mai fumatori. Un tasso di mortalità più elevato, pari al 38,5%, è stato inoltre riscontrato tra gli attuali fumatori. Sebbene la prevalenza di BPCO nei casi riportati di COVID-19 sia bassa, l'infezione da COVID-19 è associata a gravità e mortalità significative nei pazienti con BPCO.
Rivett L et al eLife	Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of	Risultati di screening tra operatori sanitari	Tra il 6 e il 24 aprile, 1.270 operatori sanitari ed i loro contatti sintomatici sono stati registrati e testati per SARS-CoV-2. L'età media degli operatori sanitari era di 34 anni; Il 71% era di sesso femminile. Alla fine, il 5% (n = 61) dei tamponi è risultato positivo. 21 soggetti sono stati sottoposti a ripetuti

	asymptomatic carriage in COVID-19 transmission		test per una serie di motivi, tra cui sintomi in evoluzione (n = 3) e punteggio "medio" di probabilità sui criteri clinici COVID-19 (n = 11). Tutti sono rimasti negativi. Nella coorte, 31 operatori asintomatici su 1.032 (3%) sono risultati positivi; in confronto, 30/221 (14%) tra operatori sintomatici e contatti sintomatici si sono rivelati positivi. Come previsto, gli operatori sanitari sintomatici e i loro contatti familiari hanno dimostrato una probabilità maggiore di risultare positivi rispetto agli operatori sanitari asintomatici (p <0.0001). Gli operatori sanitari che lavoravano nei reparti "ad alto rischio" avevano una probabilità statisticamente maggiore di essere positivi rispetto a quelli che lavoravano nei reparti "a basso rischio" (p = 0.0042). Le cariche virali sono risultate significativamente più basse negli operatori asintomatici rispetto a quelle osservate nei pazienti sintomatici. Negli operatori sintomatici e nei loro contatti sintomatici, le cariche virali non sono risultate correlate alla durata dei sintomi. A giudizio degli autori, i dati dello studio suggeriscono che l'introduzione di programmi di screening che includano sia personale sintomatico che asintomatico dovrebbe essere una priorità.
Jiang G et al Journal of Medical Virology	The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study	Impatto del reflusso laringo-faringeo sulla severità di malattia di COVID-19	Gli autori hanno utlizzato il Reflux Symptom Index (RSI) per valutare la presenza e la gravità del reflusso laringo-faringeo. Un totale di 95 pazienti sono stati arruolati tra il 26 gennaio 2020 e il 21 febbraio. L'età media dei pazienti era di 58.8 anni; il 52% (49/95) erano di sesso maschile. Circa il 36,8% (35/95) dei pazienti aveva un punteggio RSI pari a zero; il punteggio RSI per l'8,4% (8/95) dei casi era compreso tra 1 e 6; il 15,8% (15/95) dei pazienti aveva un punteggio RSI compreso tra 7 e 13; circa il 38,9% (37/95) dei pazienti presentava un punteggio RSI superiore a 13, valore indicativo per la presenza di reflusso laringo-faringeo. Il punteggio RSI mediano per i pazienti con malattia moderata, grave e critica è stato di 7, 13 e 14 rispettivamente, con differenze significative (p = 0,005). I pazienti con età ≥ 60 anni avevano una probabilità 3.20 volte maggiore di avere una forma severa di COVID-19 rispetto a quelli con età <60 (OR = 3,20, IC 95% 1,01-10,15); il rischio di COVID-19 severo per i pazienti con RSI> 13 era 11,41 volte

			maggiore rispetto ai pazienti con RSI = 0 (p <0,01; OR = 11,411, IC 95% 2,95-42,09). Inoltre, i pazienti con età ≥ 60 anni avevano una probabilità 14,62 volte maggiore di avere una forma critica di malattia rispetto a quelli con età <60 (OR = 14,62, IC al 95% 1,17-182,63); i pazienti con RSI> 13 avevano una probabilità 19,61 volte maggiore di avere una malattia di forma critica rispetto ai pazienti con RSI = 0 (p = 0,028; OR = 19,61, IC 95% 1,38-277,99). Di conseguenza, dopo aver corretto per la differenza di età, un punteggio RSI maggiore di 13 è stato associato in modo indipendente a un rischio maggiore di COVID-19 grave o critico.
Liang W et al. JAMA Internal Medicine	Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19	Derivazione e validazione di score clinico per individuazione di soggetti a rischio di malattia severa	Nella coorte di derivazione sono stati analizzati 1590 pazienti ricoverati in 575 ospedali. All'ingresso in ospedale, 24 su 1590 pazienti (1,5%) erano considerati in condizioni gravi. Alla fine, un totale di 131 pazienti in corso di ricovero hanno sviluppato una forma di malattia critica (8,2%). La mortalità complessiva è stata del 3,2%. Complessivamente, l'età media dei pazienti nella coorte era di 48.9 anni; 904 pazienti (57,3%) erano uomini e 399 (25,1%) avevano almeno 1 condizione coesistente, tra cui ipertensione (269 [16,9%]), diabete (130 [8,2%]) e malattie cardiovascolari (59 [3,7%]) risultavano le 3 comorbidità più frequenti. Sono state individuate 10 variabili che sono risultate predittori indipendenti di malattia critica e sono stati inclusi nello score ; queste includevano: alterazioni radiologiche (OR, 3,39; IC 95%, 2,14-5,38; P <0,001), età (OR, 1,03; IC 95%, 1,01-1,05; P = 0,002), emottisi (OR, 4,53; IC 95%, 1,36-15,15; P = 0,01), dispnea (OR, 1,88; IC 95%, 1,18-3,01; P = 0,01), stato di coscienza alterato (OR, 4,71; IC 95%, 1,39-15,98; P = .01), numero di comorbidità (OR, 1,60; IC 95%, 1,27-2,00; P <0,001), anamnesi positiva per cancro (OR, 4,07; IC 95%, 1,23-13,43; P = 0,02), rapporto neutrofili/linfociti (OR, 1,06; IC 95%, 1,02-1,10; P = 0,003), valore elevato di lattico-deidrogenasi (OR, 1,002; IC 95%, 1,001-1,004, P <0,001) e di bilirubina diretta (OR, 1,15 ; IC al 95%, 1,06-1,24; P = .001). L'AUC del punteggio di rischio COVID è stato di 0,87 (IC 95%, 0,83-0,91) per i pazienti provenienti dallo Hubei e di 0,82 (IC 95%, 0,73-0,90) per i pazienti

			provenienti da altre aree. Il valore predittivo di questo score è risultato superiore al CURB-65, che aveva un AUC di 0,75 (IC 95%, 0,70-0,80) nel prevedere lo sviluppo di malattia critica (P <.001). La coorte di validazione comprendeva 710 pazienti con un'età media di 48,2 anni, 382 (53,8%) erano uomini e 172 (24,2%) avevano almeno 1 condizione coesistente. La malattia critica alla fine si è sviluppata in 87 (12,3%) di questi pazienti e 8 (1,1%) sono deceduti. L'accuratezza del punteggio di rischio COVID nella coorte di validazione è risultata simile a quella della coorte di derivazione con un AUC nella coorte di validazione di 0,88 (IC al 95%, 0,84-0,93).
Xiong A et al Chest	Characteristics and Outcomes of 421 Patients with COVID-19 Treated in a Mobile Cabin Hospital	Studio su casistica di ospedale “temporaneo” sorto a Wuhan durante i primi giorni di pandemia	A Wuhan, durante la fase peggiore della pandemia, sono stati istituiti ospedali temporanei costituiti da blocchi prefabbricati destinati ai casi meno gravi. Il presente studio retrospettivo ha incluso 421 pazienti con COVID-19 ricoverati presso questa tipologia di struttura dal 9 febbraio al 5 marzo 2020. Di questi pazienti, il 49,2% era di sesso femminile ; l'età media era di 52 anni. La TC torace non ha mostrato anomalie in 24 pazienti (5,7%), mentre 105 pazienti (24,9%) hanno avuto un coinvolgimento di due o più lobi. La distribuzione delle lesioni polmonari era periferica nell'85,0% dei pazienti, multifocale nel 69,4% e bilaterale nel 68,2%. Tra i 421 pazienti, l'87,6% ha ricevuto antibiotici per via orale, il 90,5% ha ricevuto arbidol e il 100,0% ha ricevuto erbe cinesi tradizionali anti-virus. La durata mediana della degenza è stata di 17 giorni ; il tempo mediano alla negativizzazione del tampone è stato di 8 giorni. Dei 421 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata che sono stati ricoverati in questa tipologia di ospedale temporaneo, l'86% è guarito, mentre il 14% ha sviluppato sintomi gravi ed è stato trasferito presso altri ospedali designati. Secondo gli autori, l’utilizzo di questa tipologia di strutture di ricovero ha permesso l’isolamento dei malati, riducendo la trasmissione del virus, e allo stesso tempo ha permesso di gestire i casi meno complessi in ambiente dedicato senza intasare le strutture ospedaliere più complete.

Hajifathalian K et al Gatroenterology	Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of 2019 Novel Coronavirus Disease in a Large Cohort of Infected Patients From New York: Clinical Implications.	Studio osservazionale su frequenza di manifestazioni gastrointestinali ed epatiche e loro associazione con severità di malattia	Sono stati inclusi nello studio 1059 pazienti con diagnosi di COVID-19, con un'età media di 61 anni (58% maschi). Al ricovero, il 22% dei pazienti riferiva alvo diarroico, il 7% aveva dolori addominali e il 16% e il 9% avevano rispettivamente nausea e vomito. Il 33% dei pazienti presentava almeno una manifestazione gastrointestinale. Ai primi esami ematochimici, i pazienti avevano valori medi di ALT 50 U/L, AST 60 U/L, bilirubina totale 0,7 mg/dL e fosfatasi alcalina 88 U/L. Il 62% dei pazienti presentava indici ematochimici indicativi di danno epatico. Le pazienti di sesso femminile (OR = 1,30, IC 95% 1,01-1,69, p = 0,048), e i pazienti con malattia epatica cronica (OR = 2,18, IC 95% 1,08-4,44, p = 0,031) avevano maggiori probabilità di presentare sintomi gastrointestinali; invece età, stato di immunosoppressione e presenza di IBD non sono risultati associati a sintomi gastrointestinali. Solo l'età avanzata è risultata significativamente associata a un più alto tasso di alterazione degli enzimi epatici (OR 1,01, IC 95% 1,00-1,02, p = 0,031). In analisi multivariata, danno epatico alla presentazione (OR = 2,53, p <0,001), nonché età avanzata (OR 1,03, p <0,001), numero di comorbidità (OR = 1,19, p = 0,021), tachipnea (OR = 1,73, p = 0,008) e grave ipossia (OR = 1,47, p = 0,047) sono risultati predittori indipendenti di morte o trasferimento in terapia intensiva, ma le manifestazioni gastrointestinali non hanno avuto alcun effetto significativo sull'esito.
Marinho PM et al The Lancet	Retinal findings in patients with COVID-19	Studio su alterazioni retiniche e OCT in pazienti COVID	Sono stati inclusi nello studio 12 pazienti (50% uomini, età compresa tra 25 e 69 anni), esaminati tra gli 11 e i 33 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi di COVID-19. Riguardo la sintomatologia, tutti i pazienti hanno presentato febbre, astenia e dispnea e 11 pazienti anche anosmia. Due pazienti sono stati ricoverati in ospedale ma nessuno ha richiesto ricovero in terapia intensiva. Tutti i pazienti hanno mostrato lesioni iper-riflettenti a livello della cellule gangliari e degli strati plessiformi interni, in modo più evidente a livello del fascio papillomastico bilateralmente. I risultati delle angio-OCT e dell’esame del complesso delle cellule ganglionari sono risultati nei limiti.

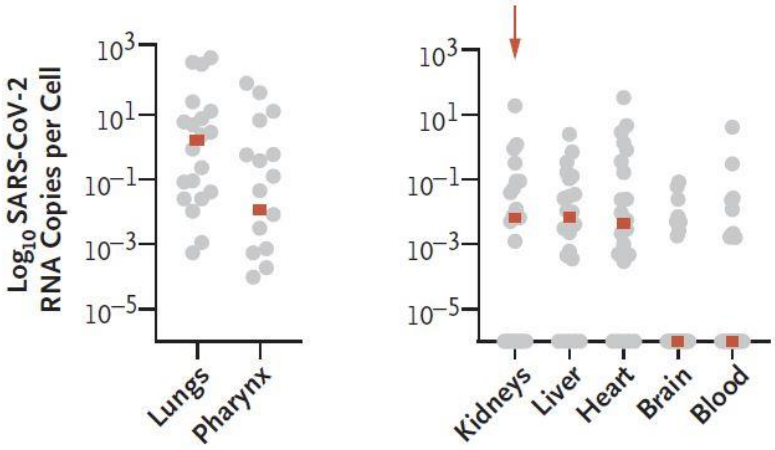
			L'acuità visiva e i riflessi pupillari erano normali in tutti i pazienti e non sono stati rilevati sintomi o segni di infiammazione intraoculare.  ***Figure:* Retinal findings in four patients with COVID-19** Panels A-D represent four different patients. (A) Colour fundus photography and red-free imaging show a cotton wool spot at the superior retinal arcade with subtle microhaemorrhage. (B–D) Cross-sectional B-scan OCT in three patients shows hyper-reflective lesions at the level of the inner plexiform and ganglion cell layers, a feature observed in all patients. COVID-19=coronavirus disease 2019. OCT=optical coherence tomography.
Cereda D. et al aRxiv.org	The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy	Lavoro epidemiologico sui cluster lombardi	Sono stati segnalati 5.830 casi positivi in tutta la Lombardia tra il 20 Febbraio ed l'8 Marzo 2020. La rapida intensificazione della sorveglianza regionale avvenuta nei giorni successivi alla comparsa dell'epidemia, attraverso il tracciamento dei contatti e l'esecuzione di test ai soggetti (sintomatici o no) esposti a casi positivi, ha fornito informazioni preziose per l'individuazione di possibili link epidemiologici e per ricostruire la catena di contatti che ha preceduto l'identificazione del paziente 1. Da questa analisi, è emerso un quadro molto complesso della situazione dell'epidemia in Lombardia, con evidenza della presenza dell'infezione già a gennaio 2020 e con una crescita

			molto meno ripida nel numero di casi. È stato rilevato un ritardo di 3,6 giorni (IC al 95%, da 1 a 10) tra la data in cui è stato ricevuto il risultato del test e la data della registrazione nel database regionale. Il ritardo tra le date di insorgenza dei sintomi e la segnalazione è risultato essere in media di 7,3 giorni (IC al 95%, da 1 a 20). Durante le prime fasi dell'epidemia in Lombardia, sono stati identificati tre grandi clusters intorno alle città di Codogno, Bergamo e Cremona. Successivamente, l'epidemia ha iniziato a diffondersi in tutta la regione e poi, a partire dal 5 marzo, la maggior parte dei casi (72%) sono stati osservati nelle province di Bergamo, Lodi (dove si trova Codogno) e Cremona. Per l'intera Lombardia e in ciascuno dei tre principali cluster analizzati, gli autori sono riusciti ad identificare una fase iniziale della durata di una o due settimane caratterizzata da una crescita esponenziale. Durante quella fase, lo studio stima che il tempo di raddoppio dell'epidemia fosse di 3,1 giorni a Bergamo, 3,5 giorni a Codogno e 3,4 giorni a Cremona. Considerando l'intera Lombardia, il tempo di raddoppio dell'epidemia è stato stimato a 2,6 giorni. Nella stessa fase, abbiamo stimato il numero di riproduzione base (Rt) a 2,9 a Bergamo, 2,5 a Codogno, 2,3 a Cremona e 3,1 in Lombardia nel suo insieme. Complessivamente, dal 21 febbraio al 3 marzo, sono stati analizzati 7.925 tamponi in Lombardia, con 2.251 positivi per SARS-Cov-2. Un'analisi più approfondita è stata eseguita sui dati del sottogruppo dal laboratorio di riferimento di Pavia, dove 6.208 soggetti hanno effettuato il tampone e 1.529 sono risultati positivi. Su 1.529 soggetti positivi, 422 (27,6%) sono stati testati tra il 21 febbraio e il 26 febbraio (il tasso di positività è risultato pari al 14,6%, 422 / 2.892). Nel periodo dal 27 febbraio al 3 marzo, sono stati testati solo i casi primari sintomatici e i loro contatti sintomatici, con un aumento del tasso di rilevazione al 33,4% (1.107 / 3.316). I livelli mediani di viremia di SARS-CoV-2 (da campioni di tamponi nasali) sono risultati pari a 5.0 log10 copie RNA / ml nei soggetti sintomatici e 4.7 log10 copie RNA / ml nei pazienti asintomatici (p=0,51).

Banerjee A et al. The Lancet	Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study	Studio mirato a stimare la differenza nei tassi di mortalità negli ultimi anni per valutare impatto di COVID-19 in UK	Sono stati analizzati 3.862.012 individui, di età pari o superiore a 30 anni; il 50.7% erano donne, l'età media era di 43.5 anni. Il 20% dei pazienti presentava 1 o più indicatori per essere considerato « ad alto rischio » secondo le linee guida britanniche. Circa il 10,1% presentava comorbidità e le principali erano malattie cardiovascolari, diabete, malattie renali croniche e BPCO. La mortalità a 1 anno è stata stimata al 4.46% tra gli individui ad alto rischio. La mortalità a 1 anno è stata dell'8.62% per i pazienti con BPCO, 7.84% per i pazienti con malattia renale cronica, 6.77% per quelli con malattie cardiovascolari e 4.1% per quelli con diabete. Tra i pazienti di età superiore ai 70 anni, i tassi di mortalità a 1 anno sono stati del 13.6% in presenza di BPCO, dell'11.5% in presenza di malattia renale cronica, 10.4 % in presenza di malattie cardiovascolari e dell'8.9% in presenza di diabete negli uomini. E' risultato invece del 12.3% in presenza di BPCO, 9.6% in presenza di malattie renali croniche, 10.6% in presenza di malattie cardiovascolari e del 9.8% in presenza di diabete nelle donne over 70. Secondo i calcoli degli autori, un uomo di 66 anni con BPCO ha un rischio di mortalità al basale a 1 anno del 6.49%; quindi con 25641 persone in Inghilterra in questo sottogruppo gli autori prevedono 1639 decessi nell'arco di 1 anno. Se il rischio relativo di mortalità in 1 anno per COVID-19 fosse 1.2 (vale a dire, la stessa entità dell'eccesso di mortalità nella stagione invernale rispetto a quella estiva), il numero di decessi in eccesso sarebbe zero qualora una persona su 100000 fosse infetta (scenario di scomparsa della malattia), 7350 decessi in eccesso qualora un individuo su dieci fosse infetto (scenario verosimile in caso di impiego di applicazione di distanziamento sociale) e 58798 qualora otto individui su dieci fossero infetti (scenario che si verificherebbe in caso non venisse applicata alcuna misura di sanità pubblica). Tuttavia, se il rischio relativo risultasse raddoppiato a 2.0, ci sarebbero 36749 decessi nello scenario di applicazione del distanziamento sociale e 293991 decessi nello scenario in cui non venisse applicata alcuna misura.

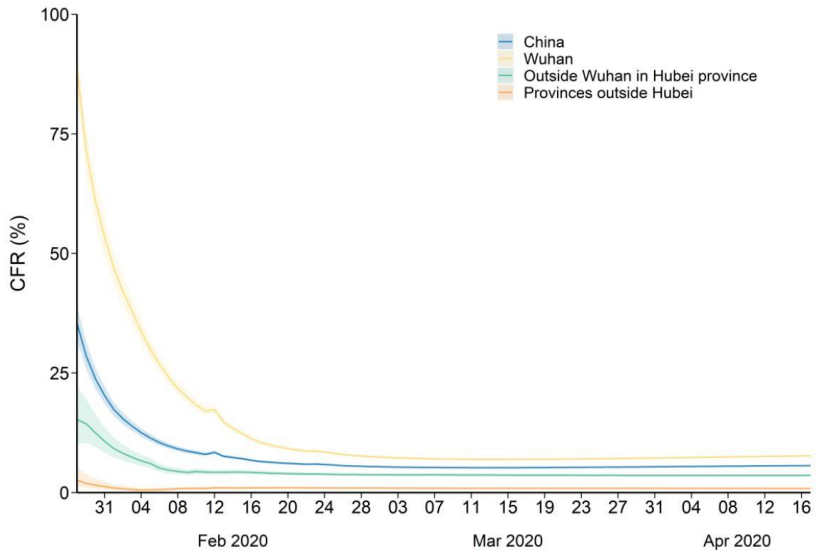
Salazar E. et al medRxiv.org	Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma in Houston, Texas	Studio preliminare su sicurezza ed efficacia della somministrazione di plasma per il trattamento di COVID-19	Venticinque pazienti con malattia COVID-19 grave e/o potenzialmente letale sono stati arruolati; i pazienti avevano un'età compresa tra 19 e 77 anni (mediana 51) e 14 erano di sesso femminile. Il plasma utilizzato è stato fornito da nove donatori, i quali avevano un'età compresa tra 23 e 67 anni e il 56% (5/9) erano di sesso maschile. In media, i donatori hanno donato plasma 26 giorni dopo la data di inizio dei sintomi e 21 giorni dopo la diagnosi. Sebbene tutti i donatori fossero stati sintomatici, solo uno presentava un quadro clinico tale da richiedere il ricovero; la maggior parte dei donatori ha ricevuto altri trattamenti sperimentali, tra cui cicli di idrossiclorochina ed azitromicina, ribavirina e/o lopinavir/ritonavir e due pazienti hanno ricevuto remdesivir. Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi alla trasfusione è stato di 10 giorni e il tempo dal ricovero alla trasfusione è stato di 2 giorni. L'endpoint clinico primario dello studio era la sicurezza del trattamento. Nessun evento avverso attribuito alla trasfusione di plasma si è verificato nelle prime 24 ore dalla trasfusione. Nei giorni successivi, un solo paziente ha presentato un rash maculopapulare. Al settimo giorno post-trasfusione, nove pazienti (36%) sono migliorati rispetto al basale, 13 (52%) non hanno avuto cambiamenti e tre sono peggiorati. Sette dei nove pazienti migliorati (28%) sono stati dimessi. Al 14 ° giorno post-trasfusione, 19 pazienti (76%) sono migliorati rispetto al basale: altri quattro pazienti sono stati dimessi, otto pazienti sono migliorati rispetto al basale, tre pazienti sono rimasti invariati, tre si sono deteriorati e un paziente è deceduto.
Verdoni L et al The Lancet	An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study	Report su associazione tra S. di Kawasaki e COVID-19	Gli autori hanno raccolto tutti i pazienti a cui è stata diagnosticata la S. di Kawasaki negli ultimi 5 anni, dividendoli in base all'epoca di comparsa dei sintomi se prima (gruppo 1) o dopo (gruppo 2) l'inizio dell'epidemia di SARS-CoV-2. Tra il 18 febbraio e il 20 aprile 2020, a dieci pazienti (di età compresa tra 5 e 7 anni; sette ragazzi e tre ragazze) è stata diagnosticata la malattia di Kawasaki e questi sono andati a comporre il gruppo 2. Il ricovero in ospedale si è verificato, in media, il giorno 6 dalla comparsa della febbre. Cinque (50%)

			su dieci pazienti nel gruppo 2 hanno soddisfatto i criteri diagnostici della Kawasaki Diseases Shock Syndrome (KDSS) a causa di ipotensione e segni clinici di ipoperfusione. La Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS) è stata diagnosticata in cinque (50%) su dieci pazienti. Dal 1 ° gennaio 2015 fino al 17 febbraio 2020, a 19 bambini è stata diagnosticata la malattia di Kawasaki (età media 3 anni; 7 ragazzi, 12 ragazze); questi pazienti compongono il gruppo 1. Nessuno dei pazienti ha presentato ipotensione, segni clinici di ipoperfusione o altri sintomi atipici. La MAS non è stata diagnosticata in nessuno dei pazienti. Per escludere possibili fattori di confondimento, gli autori hanno calcolato l'incidenza corretta per il numero di pazienti visti al pronto soccorso. In questa analisi, l'incidenza della malattia di Kawasaki nel gruppo 1 è stata dello 0.019%, rispetto al 3.5% nel gruppo 2 (odds ratio 184; p <0,001). L'età media all'esordio è stata di 3.0 anni nel gruppo 1 rispetto a 7.5 anni nel gruppo 2 (p = 0.0003). Anomalie ecocardiografiche sono state osservate in sei (60%) su dieci pazienti del gruppo 2 rispetto a due (10%) di 19 pazienti nel gruppo 1 (p = 0.0089); il rispetto dei criteri per KDSS e MAS è stato riscontrato in cinque (50%) su dieci pazienti nel gruppo 2 e in nessuno dei pazienti nel gruppo 1 (p = 0.021). Sette (70%) pazienti nel gruppo 2 hanno presentato uno score di Kobayashi di 5 o più, rispetto a due (10%) di 19 pazienti nel gruppo 1 (p = 0.0021).
Puelles VG et al The New England Journal of Medicine	Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2	Risultati da studio autoptico su 27 pazienti deceduti di COVID-19	Analizzando la carica virale SARS-CoV-2 in campioni di tessuto autoptico, si è osservato che i livelli più alti si rilevano a livello dell'apparato respiratorio mentre livelli più bassi sono stati rilevati a livello di reni, fegato, cuore ed encefalo. Gli autori sono poi andati a valutare in quali compartimenti renali vi fosse evidenza della presenza del virus, riscontrando che SARS-CoV-2 risultava rilevabile in tutti i compartimenti renali esaminati, con le cellule glomerulari che rappresentavano un target preferenziale. Questi risultati indicano un ampio organotropismo di SARS-CoV-2, che interessa quindi oltre all'apparato respiratorio anche altri tessuti potendo, a giudizio degli autori,

			andare ad aggravare eventuali condizioni preesistenti a livello di tali parenchimi.  Immagine : carica virale di SARS-CoV-2 negli organi analizzati.
Gervasoni C et al CID	Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019	Studio osservazione su soggetti HIV-positivi affetti da COVID-19	Nel centro sono seguiti circa 6.000 pazienti sieropositivi (74% maschi; età media 52 anni); il 90% aveva carica virale <20 copie / mL e il 76% aveva una conta delle cellule CD4+ >500 cellule/mm3 (il 3% aveva <200 cellule/mm3). Durante il periodo di osservazione, sono stati identificati 47 pazienti HIV-positivi con infezione da SARS-CoV-2 comprovata o probabile. Si trattava principalmente di pazienti di sesso maschile (76%) con un'età media di 51 anni. La maggior parte di loro presentava viremia soppressa (eccetto 3 pazienti) e un buon compenso immunologico (conta delle cellule CD4> 350 cellule/mm3). Quasi il 64% presentava almeno una comorbilità (82% degli uomini e 58% delle donne), principalmente dislipidemia (32%), ipertensione arteriosa (30%) ed coinfezione con HBV o HCV (11%). Circa l'80% dei pazienti identificati riceveva un trattamento antiretrovirale basato sull'inibitore dell'integrasi e l'11% un regime basato sull'inibitore della proteasi. Tredici pazienti hanno richiesto ricovero ospedaliero; sei hanno presentato

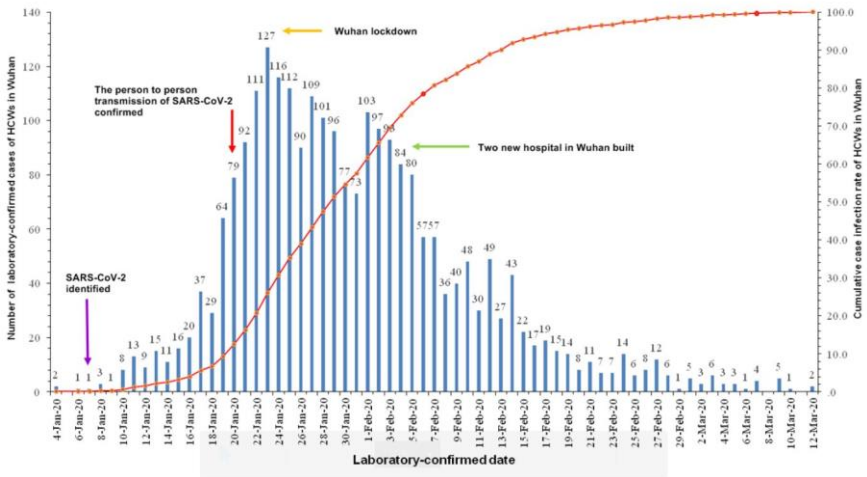
			insufficienza respiratoria, due dei quali hanno richiesto ventilazione meccanica: uno è stato recuperato ed è stato dimesso e l'altro (un uomo in sovrappeso di 47 anni) è deceduto. Un altro paziente con malattie cardiovascolari e una recente diagnosi di carcinoma polmonare è deceduto durante il ricovero. A fini comparativi, il tasso di mortalità dei pazienti con COVID-19 HIV-negativi nello stesso ospedale è attualmente pari a circa il 17%.
Faust JS & del Rio C JAMA Internal Medicine	Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza	Commentary con confronto dei dati sul tasso di mortalità di COVID-19 e influenza	Negli Stati Uniti, nella settimana tra il 15 ed il 21 aprile 2020, sono stati riportati 15 455 decessi di pazienti affetti da COVID-19; il numero di decessi riportati la settimana precedente era stato di 14 478. Secondo i dati del CDC, i decessi riportati in occasione delle settimane più critiche delle stagioni influenzali dal 2013-2014 al 2019-2020 oscillava tra i 351 (stagione influenzale 2015-2016, settimana 11 del 2016) ai 1626 (stagione 2017-2018, settimana 3 del 2018), con un valore medio pari a 752.4. Questi dati indicano che i decessi correlati a COVID-19 nella settimana tra 15 e 21 aprile erano tra le 9,5 volte e le 44,1 volte maggiori dei decessi riportati durante le settimane di picco delle ultime stagioni influenzali, con un aumento medio di 20,5 volte (IC al 95%, 16,3-27,7). Per quanto concerne i tassi di mortalità, gli autori ritengono sia prematuro effettuare un confronto. Le stime dei tassi di mortalità per COVID-19 variano da meno dall'1% in alcune nazioni a circa il 15% in altre. A giudizio degli autori, una così ampia variabilità riflette le limitazioni nel calcolare i tassi di mortalità: questi includono l'incapacità a reperire reagenti/tamponi (riducendo così falsamente il denominatore) e informazioni incomplete o tardive sul follow-up delle persone che sono tutt'ora ricoverate (quindi influenzando il numeratore). Ad oggi, il focolaio registrato sulla nave da crociera Diamond Princess è uno dei pochi per cui sono disponibili dati completi; in questo focolaio, il tasso di mortalità alla fine di aprile 2020 è stato dell'1,8% (13 decessi per 712 casi). Anche aggiustando il dato per età, la cifra sembrerebbe essere più vicina allo 0,5%,

			una cifra che comunque risulta 5 volte maggiore rispetto al tasso di mortalità dell'influenza.
Deng X et al CID	Case fatality risk of the first pandemic wave of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China	Calcolo del tasso di mortalità per COVID-19 nelle province cinesi	Al 17 aprile 2020, nella Cina continentale sono stati segnalati 82.719 casi di COVID-19, di cui 4.632 deceduti, 77.029 dimessi e 1.058 pazienti ancora ricoverati in ospedale. In totale, le province al di fuori dello Hubei hanno riportato 14.591 (17,6% del totale) casi confermati, tra cui 120 decessi (2,6%, 120 / 4.632). I pazienti deceduti erano significativamente più anziani di quelli che erano stati dimessi (età media: 75 vs 42 anni, p <0,001). Il 77% dei decessi si è verificato in individui di età pari o superiore a 65 anni e il 60% era di sesso maschile. l'intervallo di tempo dall'esordio dei sintomi alla morte è stato stimato in 13.9 giorni (IC al 95%: 1.9-47.2) e l'intervallo di tempo dall'esordio dei sintomi alla dimissione è stato di 20.6 giorni (IC al 95%: 8.9-39.8). Gli autori, nel calcolare il tasso di mortalità, piuttosto che usare il metodo standard hanno preferito utilizzare il tasso di mortalità corretto secondo Garske, dando meno peso ai casi recenti il cui outcome probabilmente non viene incluso nei dati raccolti. Il tasso di mortalità così calcolaro è risultato del 5.65% (IC al 95%: 5.50% -5.81%) per la Cina continentale, con i valori più alti registrati a Wuhan (7.71%, IC al 95%: 7.48% -7.94%) e quelli più bassi nelle province al di fuori dello Hubei (0.86% , IC al 95%: 0.72% -1.03%). A Wuhan, il tasso di mortalità è diminuito rapidamente dall'88.6% (28 gennaio) all'8.5% (24 febbraio), per poi rimanere stabile. Modelli simili sono stati osservati nelle altre province, dove il tasso di mortalità è diventato stabile alla fine di febbraio.

			
De Abajo FJ et al The Lancet	Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study	Studio caso-controllo su associazione tra ACE-inibitori e sartani e rischio di contrarre COVID-19	Sono stati analizzati 1139 casi e 11 390 controlli. Nessun aumento significativo del rischio di ricovero ospedaliero per COVID-19 è stato osservato con ACE-inibitori o sartani, né è stata riscontrata alcuna differenza quando tali farmaci venivano usati in monoterapia o in combinazione. 393 (34.5%) di 1139 casi presentavano forme severe di COVID-19: 283 (24.8%) sono deceduti in ospedale e 110 (9.7%) sono sopravvissuti ma hanno richiesto il trasferimento in terapia intensiva. La durata media della degenza ospedaliera è stata di 13 giorni tra sopravvissuti e 11 giorni tra i deceduti. In generale, rispetto ai pazienti con forme meno gravi, i pazienti con forme più gravi di COVID-19 erano più anziani (età media 75 anni vs 66 anni; p <0 · 0001) e più frequentemente di sesso maschile (67.2% tra i soggetti con malattia grave vs 57.8% tra i soggetti con malattia non severa; p = 0.001). Non vi sono state differenze significative nella frequenza di utilizzo di ACE-inibitori e/o sartani rispetto ad altre classi farmacologiche nè nei pazienti con forme severe nè in quelli con forme non severe. I risultati dello studio

			confermano che la terapia con ACE-inibitori o sartani non si associa ad un aumentato rischio di ricovero ospedaliero per COVID-19.
Zhang JJY et al CID	Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis	Metanalisi su fattori di rischio per ARDS e mortalità in pazienti con COVID-19	Un totale di 45 studi che analizzano 4203 pazienti è stato incluso nella meta-analisi; tutti gli studi inclusi erano studi osservazionali retrospettivi non randomizzati. Dei 4203 pazienti, il 66.5% era di sesso maschile; l'età media era di 45 anni. Le comorbidità più comuni sono state ipertensione, malattie cardiovascolari e diabete (rispettivamente 16,4%, 12,1% e 9,8%). I sintomi clinici più comuni sono stati febbre, tosse e dispnea (rispettivamente 80,5%, 58,3% e 23,8%). Il tempo medio trascorso dall'insorgenza dei sintomi al ricovero in ospedale è stato di 7.2 giorni. Le alterazioni ematochimiche più comuni sono state il rialzo della proteina C-reattiva (59,4%), la diminuzione dell'albumina (58,6%), il rialzo della lattato deidrogenasi (51,7%) e la linfopenia (47,7%). L'alterazione radiologica più comune osservata alla TC torace è stata la presenza di infiltrati bilaterali (80,8%). Al momento del completamento dello studio, il tasso di ammissione in terapia intensiva è stato del 10,9% ed il tasso di mortalità del 4,3%. L'ARDS si è rivelata la complicazione più comune, con una prevalenza del 18,4%. Nel 16,2% di tutti i pazienti, l'ARDS è progredita fino a insufficienza respiratoria. L'ammissione in ICU è risultata associata alla leucocitosi (p <0,0001), al rialzo dell'alanina aminotransferasi (ALT) (p = 0,024), al rialzo dell'aspartato transaminasi (AST) (p = 0,0040), alla LDH elevata (p <0,0001) e all'aumento della procalcitonina (p <0,0001). L'ARDS è stata significativamente predetta dalla LDH elevata (p <0,0001), mentre la mortalità è risultata associata alla presenza di leucocitosi (p = 0,0005) e dall'LDH elevato (p <0,0001). La meta-regressione ha dimostrato una significativa associazione tra l'uso di corticosteroidi e un tasso più elevato di ARDS (p = 0,0003). Non vi sono state differenze significative in termini di incidenza di ARDS o mortalità in pazienti trattati

			con lopinavir/ritonavir rispetto ai pazienti che hanno effettuato altri trattamenti.
De Lusignan S et al Lancet Infectious Diseases	Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study	Analisi epidemiologica da dataset della rete dei General Practitioners britannici	Tra il 28 gennaio e il 4 aprile 2020, sono stati inseriti nel dataset 587 pazienti con tampone positivo e 3215 con risultato negativo. Il primo caso positivo è stato registrato il 30 gennaio 2020 e sono stati raggiunti 100 casi il 17 marzo 2020. Complessivamente, 2190 (57.6%) su 3802 pazienti erano di sesso femminile. L'età media dei pazienti sottoposti a test era di 58 anni per gli uomini e di 51.5 anni per le donne. Le comorbidità più comuni sono state ipertensione (28,8%) e malattie cardiache croniche (15,8%). Nell'analisi multivariabile, il sesso maschile è risultato in modo indipendente associato al test positivo per SARS-CoV-2 (aggiustato odds ratio [OR] 1.55). Gli adulti risultavano associati ad un aumentato rischio rispetto ai bambini, con le persone di età compresa tra 40 e 64 anni (OR 5.36) e di età superiore ai 75 anni (OR 5.23) che avevano un maggior rischio. Paragonati agli individui caucasici, i soggetti afroamericani hanno presentato un maggior rischio di COVID-19 (OR 4.75), così come i residenti in aree urbane rispetto ai residenti in aree rurali (OR 4.59). I soggetti fumatori presentavano un rischio minore di contrarre l'infezione rispetto ai non fumatori/ex fumatori (OR aggiustato 0.49). I pazienti con malattia renale cronica sono risultati a maggior rischio di COVID-19 (OR 1.91), mentre non è risultata alcuna associazione significativa con altre condizioni croniche. Infine, si è osservata una maggior probabilità di test positivo tra le persone obese rispetto a quelle normopeso (OR 1.41).
Zheng L et al CID	Analysis of the infection status of the health care workers in Wuhan during the COVID-19 outbreak: A cross-sectional study	Analisi epidemiologica sugli operatori sanitari a Wuhan	Dai dati demografici, risulta che all'inizio del 2020 la popolazione di Wuhan era di 11 milioni di persone e che vi lavoravano 117100 operatori sanitari, di cui 43100 medici, 57700 infermieri e 16300 altro personale paramedico. Al 26 marzo 2020, a Wuhan sono stati confermati in totale 50006 casi di COVID-19; tra questi risultano 2457 operatori sanitari provenienti da 145 strutture;

			il 72.3% erano donne. Tra i 2457 operatori sanitari affetti da COVID-19, 17 (0.7%) sono morti. Più della metà degli operatori infetti erano infermieri (52.06%), mentre il 33.62% dei casi infetti erano medici e il 14.33% dei casi era composto da altro personale paramedico. La maggior parte degli operatori sanitari infetti (89.26%) proveniva dagli ospedali, seguita da centri clinici specializzati (5.70%) e da strutture post-acuzie (5.05%). Il tasso di incidenza tra i medici è risultato significativamente più basso di quello degli infermieri (P = 0,001), mentre il tasso di incidenza per i dipendenti degli ospedali è risultato marcatamente più alto di quello dei centri specializzati o delle strutture post-acuzie (P<0.001 per entrambi). Il tasso di incidenza degli operatori sanitari è risultato molto maggiore rispetto alla popolazione generale (P <0,001). La maggior parte dei casi tra gli operatori è stata osservata tra il 20 gennaio e il 5 febbraio 2020, con pochi casi (di numero <10) sono stati registrati quotidianamente a partire dal 28 febbraio 2020. 

McGrath BA et al Lancet Respiratory Medicine	Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance	Consensus internazionale	Gli autori hanno per prima cosa considerato il ruolo della tracheostomia in pazienti in insufficienza respiratoria, riportando che circa l'8–13% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva che richiedono la ventilazione meccanica ha una tracheostomia. La principale indicazione per la tracheostomia rimane quella di facilitare la ventilazione meccanica per un lungo periodo, riducendo al minimo le complicanze e facilitando lo svezzamento dalla ventilazione. Bisogna comunque considerare che, tra i pazienti non-COVID-19 che richiedono tracheostomia dopo un lungo periodo di ventilazione meccanica, almeno la metà non sopravvive per più di 1 anno e in 1 anno meno del 12% tornano al proprio domicilio funzionalmente indipendenti. Allo stesso modo, la tracheostomia per i pazienti con COVID-19 potrebbe non essere sempre utile, e l'esecuzione della procedura e le cure successive mettono comunque a rischio di infezione il personale sanitario. Questo è da tenere presente in particolare in contesti dove la carenza di risorse, di personale o di DPI deve far ponderare attentamente circa l'opportunità di intraprendere il percorso della tracheostomia. Per quanto concerne il timing della tracheostomia, gli autori ritengono necessario fare delle considerazioni circa la storia naturale della malattia. Il tempo mediano dall'esposizione a SARS-CoV-2 all'esordio dei sintomi è di circa 5 giorni; il virus è normalmente più abbondante intorno al momento dell'insorgenza dei sintomi e, dopo l'insorgenza dei sintomi, la carica virale generalmente diminuisce nei successivi 3-4 giorni. La risposta immunitaria (anticorpo antivirale) appare in genere sia nelle secrezioni respiratorie che nel sangue circa 7 giorni dopo l'insorgenza del sintomo, ed è rilevabile nel 90% dei pazienti entro 12 giorni dall'insorgenza. Sebbene aspettare nel confezionare la tracheostomia in pazienti con COVID-19 possa ridurre i rischi per il personale (con la riduzione della carica virale nelle alte vie respiratorie), un ritardo eccessivo risulta associato ad una durata prolungata di intubazione, sedazione, ventilazione meccanica e permanenza in terapia intensiva. Il panel consiglia di attendere almeno fino al giorno 10 dall'inizio della

			ventilazione invasiva. Sebbene la tracheostomia sia di beneficio per i pazienti accuratamente selezionati che si stanno riprendendo da polmonite COVID-relata, il panel non raccomanda la procedura in pazienti che necessitano ancora di frazioni elevate di ossigeno inspirato (FiO2) o che potrebbero richiedere la pronazione. I pazienti con tracheostomia possono essere gestiti in posizione prona, ma le vie aeree non possono essere ben visualizzate, rischiando lo spostamento e il danno da pressione. Per quanto riguarda l'estubazione, il panel raccomanda un approccio conservativo, limitato ai pazienti con più alta possibilità di successo. I pazienti devono essere trattati da personale esperto addestrato nell'esecuzione e nella gestione della tracheostomia, riducendo al minimo le procedure generanti aerosol.

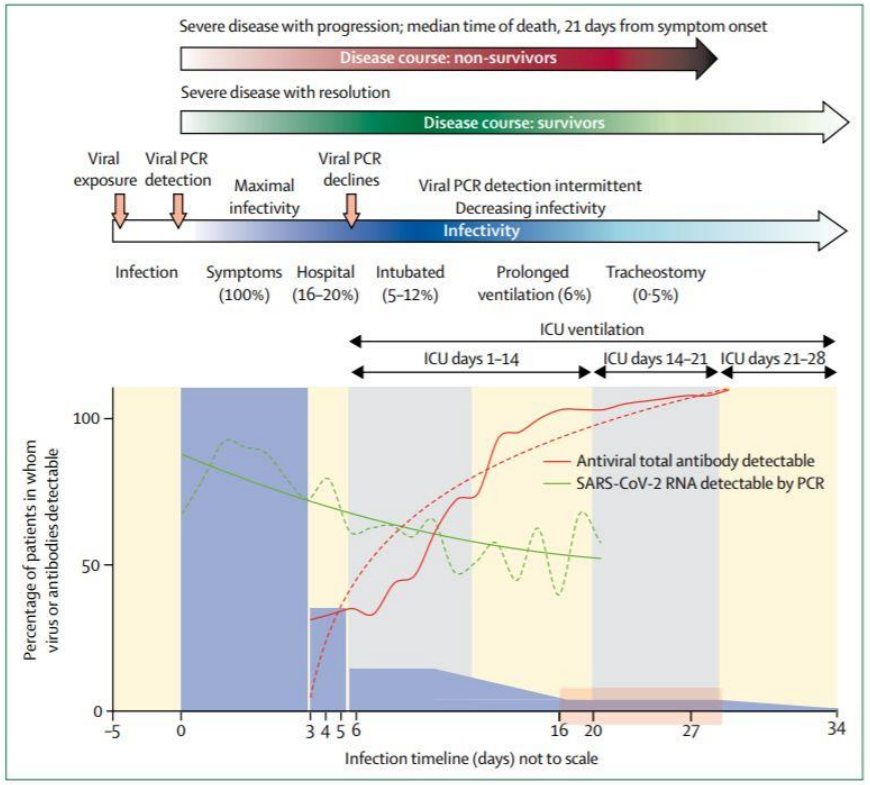
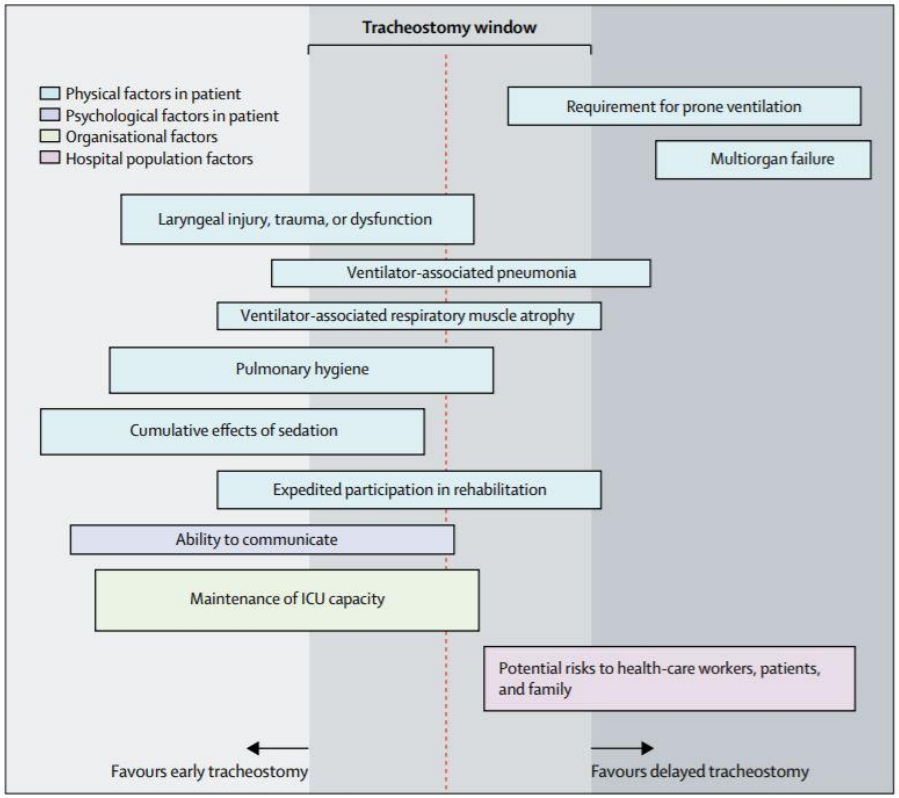
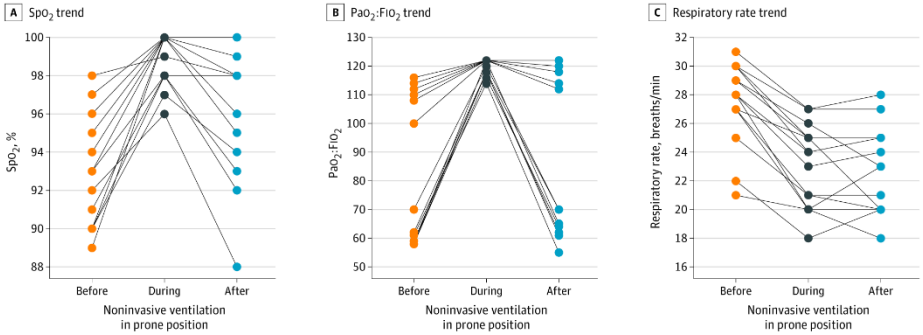
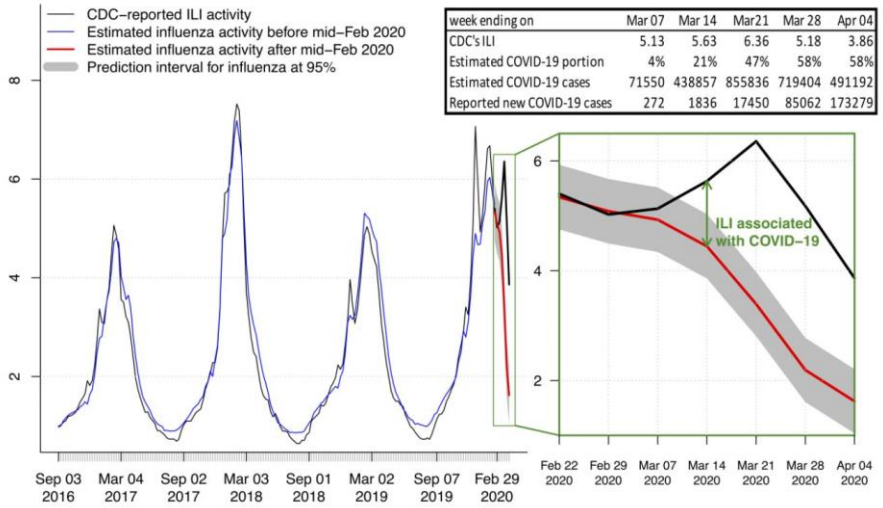


Figure 1: **Typical clinical course, viral PCR, and antiviral antibody detection and infectivity of severe SARS-CoV-2 infection**

			 ***Figure 2:* Considerations for tracheostomy after intubation for COVID-19-associated pneumonitis** The window for tracheostomy is 10–21 days after intubation. Bar heights represent relative weights of the factors. Bar heights and positions were proposed and agreed by the consensus working group. ICU=intensive care unit.
Sartini C et al JAMA	Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit	Valutazione dell'efficacia della pronazione in pazienti non in terapia intensiva	Quindici pazienti sottoposti a NIV e pronazione al di fuori della terapia intensiva sono stati inclusi nello studio. L'età media era di 59 anni; 13 erano uomini. La ventilazione non invasiva in posizione prona è stata iniziata una mediana di 5 giorni dopo il ricovero. Il numero mediano di cicli NIV in posizione prona è stato di 2 per una durata totale di 3 ore. Rispetto al basale, tutti i pazienti hanno mostrato una riduzione della frequenza respiratoria durante e dopo la pronazione (P <.001 per entrambi); i pazienti hanno inoltre presentato un miglioramento di SpO2 e del rapporto p/F durante la

			pronazione (P <.001 per entrambi). In particolare, 12 pazienti (80%) hanno avuto un miglioramento di SpO2 e p/F dopo pronazione; 2 (13,3%) non hanno mostrato cambiamenti e 1 (6,7%) era peggiorato. Rispetto al basale, 11 pazienti (73,3%) hanno presentato un miglioramento in termini di comfort durante la pronazione; 13 pazienti (86,7%) hanno presentato un miglioramento del comfort dopo la pronazione. Dopo 14 giorni di follow-up, 9 pazienti sono stati dimessi a casa, 1 è migliorato ed è stata interrotta la pronazione, 3 hanno proseguito la pronazione, 1 paziente è stato intubato e e ricoverato in terapia intensiva e 1 paziente è deceduto. 
Kou SC et al CID	Unmasking the Actual COVID-19 Case Count	Studio epidemiologico mirato a individuare numero di casi di COVID-19 “sommersi” negli USA	L’incidenza stimata dagli autori di influenza (linea blu) corrisponde strettamente a quella delle sindromi simil-influenzali (ILI) riportato dal CDC (linea nera) (correlazione 0,974) prima della metà di febbraio 2020, ma dopo la metà di febbraio emergono divari significativi tra i due dati (linea rossa e nera); tale differenza può essere attribuita a COVID-19. Per la settimana che termina il 21 marzo 2020, abbiamo stimato che il 47% delle ILI riportate potrebbe essere dovuto a COVID-19, che corrisponde a circa 855.000 nuovi casi sintomatici negli Stati Uniti. Dato che il numero ufficiale di nuovi casi era 17.450 per quella settimana, questo risultato mostra che c'erano più di 800.000 casi sintomatici non segnalati. La figura mostra anche che il numero cumulativo di casi sintomatici COVID-19 negli Stati Uniti entro la settimana conclusasi il 28 marzo è stato stimato essere superiore a 2 milioni e che il

			numero cumulativo di casi sintomatici negli Stati Uniti entro la settimana conclusasi il 4 aprile è stato stimato a essere superiore a 2,5 milioni.  week ending on: Mar 07, Mar 14, Mar21, Mar 28, Apr 04 CDC's ILI: 5.13, 5.63, 6.36, 5.18, 3.86 Estimated COVID-19 portion: 4%, 21%, 47%, 58%, 58% Estimated COVID-19 cases: 71550, 438857, 855836, 719404, 491192 Reported new COVID-19 cases: 272, 1836, 17450, 85062, 173279
Bordoni V et al CID	An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19	Studio su livelli di citochine pro-infiammatorie in pazienti COVID-19	48 pazienti con COVID-19 sono stati arruolati nello studio. Livelli più elevati di citochine infiammatorie sono stati osservati nei pazienti COVID-19 rispetto ai controlli sani, coerentemente col profilo pro-infiammatorio, segno distintivo dell'infezione da SARS-CoV-2. Inoltre, gli autori hanno confermato il riscontro di linfopenia nei pazienti COVID-19, che va a colpire principalmente le cellule T CD3 +. Non sono state osservate differenze significative in altri sottogruppi immunitari. Una forte correlazione positiva è stata osservata tra IL-8 e IL1-β IL-6 e TNF-α, suggerendo una risposta infiammatoria coordinata. Per valutare se i livelli di mediatori infiammatori e/o l'attività citotossica risultassero associati a una malattia grave, sono stati suddivisi i pazienti in quelli ricoverati in terapia intensiva (ICU, n = 7) e quelli ricoverati in degenza ordinaria (n = 41). Si è così osservato che né i mediatori

			infiammatori né i livelli di myeloid-derived suppressor cells (MDSC) differivano tra i due gruppi, suggerendo che l'iperinfiammazione è sempre presente nel COVID-19 sintomatico. È interessante notare che la percentuale di cellule natural killer (NK) era più bassa nei pazienti in terapia intensiva rispetto agli altri pazienti, suggerendo una compromissione dell'attività delle cellule NK nei pazienti gravi. A giudizio degli autori, i risultati suggeriscono che IL-8 e IL-6 possono influire sulla risposta immunitaria protettiva riducendo il numero di cellule NK e cellule T e di conseguenza ostacolando l'attività citotossica contro le cellule infette.