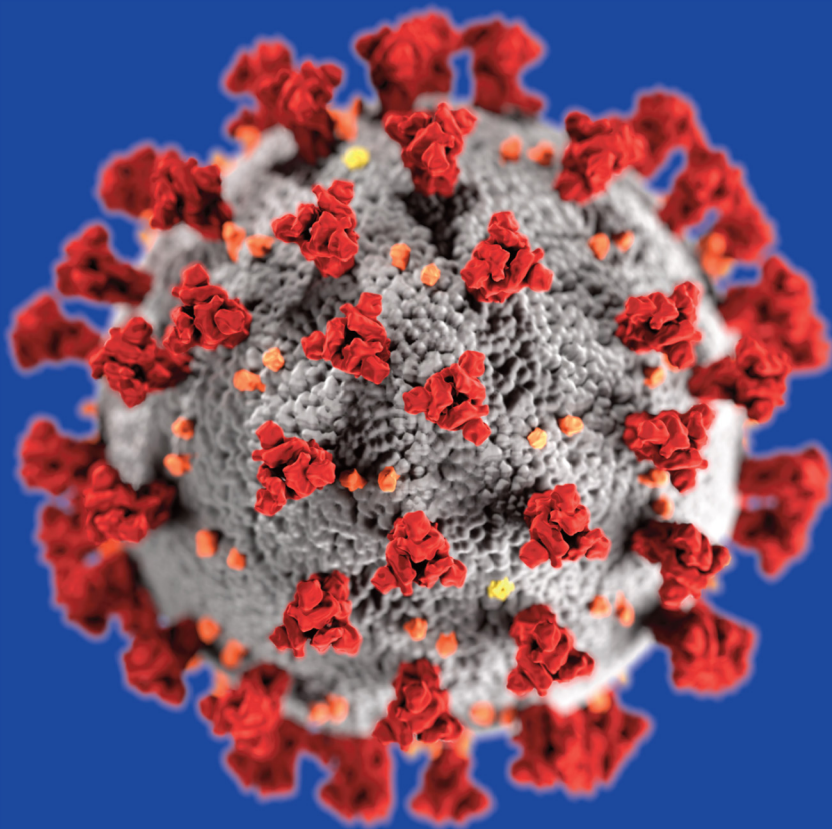


Ministero dell'interno
Dipartimento della Pubblica Sicurezza



COVID-19

CLINICAL UPDATE 1.0



Direzione Centrale di Sanità



COVID-19 Clinical Update 1.0

Direzione Centrale di Sanità

A cura di:
Gloria Abbruzzese, Cynthia Mancino

© Ministero dell'Interno
Dipartimento della Pubblica Sicurezza
Direzione Centrale di Sanità

Marzo 2020

Manuale ad uso delle attività istituzionali della Polizia di Stato

SOMMARIO

Presentazione	p.	7
1. INTRODUZIONE	»	9
2. EPIDEMIOLOGIA	»	11
2.1. Trasmissione	»	11
2.2. Letalità, mortalità e caratteristiche della popolazione italiana COVID+	»	13
3. CLINICA	»	19
3.1. Andamento naturale	»	20
4. DIAGNOSI	»	23
4.1. I tamponi	»	23
4.2. La sierologia	»	25
4.3. Gli aspetti radiologici	»	27
5. TERAPIA	»	29
6. GESTIONE DOMICILIARE COVID+	»	35
7. CRITERI PER LA DIAGNOSI DI GUARIGIONE	»	37
8. ESITI	»	39
Bibliografia	»	41

PRESENTAZIONE

La pandemia da COVID-19 ha trovato la comunità scientifica impreparata, è inutile negarlo. La velocità di diffusione ha fatto sperimentare modelli di intervento “eroici” che credevamo patrimonio del passato, eventi di cui la nostra generazione ha soltanto letto o sentito parlare.

Il comportamento del virus, la varietà delle manifestazioni cliniche, l’indisponibilità di strumenti diagnostici affidabili hanno reso complessa la gestione della fase extra ospedaliera e prodromica. Il presentarsi di gravissimi quadri evoluti insieme in un brevissimo intervallo di tempo ha messo a dura prova il lavoro di reparti ad altissima competenza, preparati ad operare secondo protocolli standardizzati e ritmi codificati.

Le conoscenze sul virus evolvono di ora in ora, vi è molta difficoltà a individuare notizie attendibili negli usuali spazi di informazione ed il tempo che manca oggi a qualsiasi medico – perché ognuno di noi più o meno è impegnato tantissimo in questa immensa sfida – non aiuta questa necessità vitale di immediato aggiornamento.

Questo brevissimo sunto su alcuni aspetti dell’infezione da COVID-19, che sarà sicuramente revisionato nei prossimi giorni per le inevitabili, nuove acquisizioni scientifiche, ha il solo scopo di indirizzare una sintetica ma corretta informazione di base a tutto il personale sanitario della Polizia di Stato, la cui opera sul territorio si sta rivelando particolarmente preziosa.

Pur in questo momento convulso, è intenzione della Direzione Centrale di Sanità fornire strumenti di lavoro agili ed essenziali che possano contribuire a quella che resta sempre e comunque un’esigenza primaria del nostro lavoro: una metodologia condivisa fondata sulle evidenze scientifiche, immune dal canto delle sirene di tanti improvvisati addetti ai lavori.

A questo breve manuale ne seguiranno quindi altri, inerenti ulteriori aspetti per i quali il COVID-19 affolla questi nostri giorni.

Fabrizio Ciprani

*Direttore Centrale di Sanità
Dipartimento della Pubblica Sicurezza*

1. INTRODUZIONE

I Coronavirus sono una vasta famiglia di virus noti per causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la Sindrome respiratoria mediorientale (MERS) e la Sindrome respiratoria acuta grave (SARS).

Sono virus RNA a filamento positivo, con aspetto simile a una corona al microscopio elettronico.

Sono stati identificati a metà degli anni '60 e sono noti per infettare l'uomo ed alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi). Le cellule bersaglio primarie sono quelle epiteliali del tratto respiratorio e gastrointestinale.

Ad oggi, sette Coronavirus hanno dimostrato di essere in grado di infettare l'uomo:

- Coronavirus umani comuni: HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 (*Betacoronavirus*) e HCoV-229E e HCoV-NL63 (*Alphacoronavirus*); essi possono causare raffreddori comuni ma anche gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore;
- altri Coronavirus umani (*Betacoronavirus*): SARS-CoV, MERS-CoV e 2019-nCoV (ora denominato SARS-CoV-2).

Il SARS-CoV2 è un nuovo coronavirus che è stato identificato per la prima volta a Wuhan, in Cina, alla fine del 2019. È un virus ad RNA a singola elica, con polarità positiva, non segmentato. Si lega al recettore ACE2 localizzato principalmente sulle cellule alveolari di tipo II e sull'epitelio intestinale (stesso recettore utilizzato dalla SARS).

La malattia provocata dal nuovo Coronavirus ha un nome: "COVID-19" (dove "CO" sta per corona, "VI" per virus, "D" per disease e "19" indica l'anno in cui si è manifestata).

Il danno determinato dal virus sembra essere inizialmente il risultato dell'azione citopatica diretta sugli pneumociti, per cui si ha un primo danno alveolare diffuso. Successivamente segue una seconda fase caratterizzata da una risposta infiammatoria esuberante: una tempesta citochinica che porta ad importante impegno d'organo. In questa fase possono esserci innalzamenti

dei livelli di Proteina C Reattiva, ferritina ed Il-6 che sembrano correlare positivamente con la severità della malattia e la mortalità.

Si possono pertanto distinguere due fasi della malattia:

1. **Fase di replicazione:** dura diversi giorni durante i quali si attiva una risposta immunitaria innata. Questa non risulta sufficiente a contenere il virus. L'azione citopatica del virus e la risposta innata dell'organismo possono produrre una blanda sintomatologia.
2. **Fase dell'immunità adattativa:** porta ad una diminuzione del titolo virale, contemporaneamente aumenta il numero di citochine infiammatorie. Questo porta ad importante danno tissutale, causando il peggioramento clinico.

Alle due fasi corrisponde l'evoluzione clinica del paziente, ovvero in un primo momento si assiste ad un relativo benessere con sintomatologia simil-influnzale, successivamente subentra un peggioramento clinico repentino legato all'attivazione immunitaria.

2. EPIDEMIOLOGIA

2.1. Trasmissione

Il primi casi di COVID-19 provenivano da un mercato di animali vivi a Wuhan, in Cina, il che suggerisce che il virus è stato inizialmente trasmesso dagli animali agli esseri umani.

Come in tutte le patologie da virus respiratori la via di contagio largamente prevalente rimane quella diretta.

La diffusione da persona a persona avviene generalmente attraverso il contatto stretto con le secrezioni infette di una persona malata, pur in assenza di sintomi, generalmente in famiglia o sul luogo di lavoro. È probabile infatti che anche soggetti asintomatici possano trasmettere il virus, così come avviene per altre infezioni virali (per esempio l'influenza o il morbillo). A tal proposito in un recente studio sulle modalità di trasmissione dei virus influenzali è stato dimostrato che la tosse non è necessaria per l'emissione di virus e che nonostante ciò gli aerosol infetti espirati provengono essenzialmente dalle vie respiratorie inferiori.

Gli esperti delle istituzioni sanitarie internazionali come l'Organizzazione Mondiale della Sanità, ritengono però che la trasmissione del virus da soggetti asintomatici contribuisca in misura minore alla diffusione, perché in molti casi la carica virale (la quantità di virus in circolo) è bassa e l'assenza di sintomi come tosse e raffreddore ne limita la diffusione. Sembra infatti che la contagiosità sia più elevata quando ci sono i sintomi. Se andiamo a vedere il parametro R_0 (tasso netto di riproduzione di una patologia infettiva), che rappresenta il numero medio di persone infettate da un singolo caso durante il periodo infettivo, in una popolazione interamente suscettibile, osserviamo che le stime per il Coronavirus sono comprese tra 2-3.

Complessivamente si riconoscono tre modalità di trasmissione del virus:

1. Infezione mediata da droplets (particelle >5 nm);
2. Infezione mediata da aerosol (non dimostrata);
3. Infezione mediata da fomite.

L'infezione mediata da droplets, ovvero il contatto con grandi goccioline respiratorie rappresenta la via primaria di trasmissione. In questo caso la maggiore probabilità di infezione si ha trovandosi nel cosiddetto «cono espiratorio», ovvero di fronte e nelle immediate vicinanze del paziente. La distanza stimata di diffusione sembra essere di circa un metro. È la via di diffusione tipica dell'influenza e si possono prevenire questo tipo di infezioni tramite l'utilizzo di una mascherina chirurgica.

Per quanto riguarda l'infezione mediata da aerosol (particelle < 5 nm) è controverso se il Sars-CoV-2 possa infettare tramite questa modalità. Generalmente le particelle rimangono nell'aria più a lungo dei droplets e presuppongono l'utilizzo di dispositivi di protezione di terzo livello (tra cui mascherine FFP3) per il trattamento dei pazienti. C'è discordanza nelle linee guida stilate dai CDC americani e dall'OMS. Viene sottolineata in ogni caso l'importanza di indossare una mascherina FFP2-FFP3 in caso di manovra sul paziente che possa provocare l'emissione di aerosol infetto (NIV, RCP, intubazione).

L'infezione mediata da fomiti rappresenta una via di trasmissione fondamentale nella diffusione di patologie come questa, molto spesso sottovalutata. L'emissione di droplets con la tosse fa sì che il virus si depositi sulle superfici degli oggetti sotto forma di film sottile. Il successivo contatto con la superficie contaminata rende le mani infettanti. A questo punto ci si infetta toccando una superficie mucosa come la bocca, il naso o gli occhi.

A tal proposito un dato controverso è quello che concerne la persistenza del virus in ambiente e su determinati materiali piuttosto che su altri. Le informazioni preliminari suggeriscono che il virus possa sopravvivere alcune ore, anche se è ancora in fase di studio. L'utilizzo di semplici disinfettanti a base di alcol (etanolo) al 75% o a base di cloro all'0,5% è in grado di uccidere il virus.

Interessanti sono, in questo senso, due recenti articoli.

Il primo è un lavoro di revisione della letteratura sulla persistenza dei coronavirus umani e animali su superfici inorganiche e sulle tecniche di inattivazione con agenti biocidi. L'analisi di 22 studi rileva che i coronavirus umani della sindrome respiratoria acuta grave (SARS), della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) e i coronavirus umani endemici (HCoV) possono persistere su superfici inanimate come metallo, vetro o plastica molto a lungo fino a 9 giorni, ma possono essere inattivati efficientemente in circa 1 minuto,

con etanolo a concentrazioni comprese tra 62-71%, con perossido di idrogeno allo 0,5% o ipoclorito di sodio allo 0,1%. Altri agenti biocidi come 0,05 e 0,2% di benzalconio cloruro o 0,02% di clorexidina digluconato sono meno efficaci.

Il secondo studio, altrettanto recente, pubblicato su NEJM ha verificato le possibilità di trasmissione per aerosol e fomite di SARS-CoV-2, paragonandola a quella già saggiata su SARS-CoV della prima SARS oltre 15 anni fa. La capacità di rimanere relativamente attivi e infettivi in ambiente per molte ore (e a volte per giorni) è nei due virus abbastanza simile, a dimostrazione che le differenze nelle caratteristiche epidemiologiche nelle due epidemie probabilmente derivano da altri fattori (cariche virali nel tratto respiratorio superiore e possibilità, da parte di persone infettate da SARS-CoV-2 ma ancora asintomatiche, di trasmettere il virus). Il tempo di persistenza di entrambi i virus in ambiente (in stato attivo) pur se confermata, appare di durata più limitata di quanto emerso da altri studi: sarebbe di alcune ore negli aerosol (con lenta riduzione del titolo infettivo) e più lunga su superfici di acciaio inossidabile e plastica (SARS-CoV-2 è stato rilevato attivo fino a 72 ore dopo l'applicazione su queste superfici, sebbene il titolo fosse rapidamente ridotto dopo poche ore) rispetto a rame e cartone.

Infine in rari casi sembra che l'infezione possa essere acquisita per via oro-fecale.

Questi dati devono indurre la massima cautela nell'assistenza ad un paziente affetto da COVID-19, sospetto o accertato, soprattutto nell'assistenza domiciliare, evitando interventi che facilitino la diffusione del virus nell'ambiente, come l'aerocolo o manovre che possono indurre tosse, utilizzando presidi di protezione adeguati ed adottando rigorose norme igieniche.

2.2. Letalità, mortalità e caratteristiche della popolazione italiana COVID+

In medicina con il termine letalità ci si riferisce al numero di morti sul numero di malati di una certa malattia entro un tempo specificato. La letalità è una misura della gravità di una malattia e si usa in particolar modo per le malattie infettive acute. La mortalità, che spesso viene erroneamente confusa con la letalità, è concettualmente differente e porta a risultati molto diversi, in quanto mette a rapporto il numero di morti per una determinata malattia

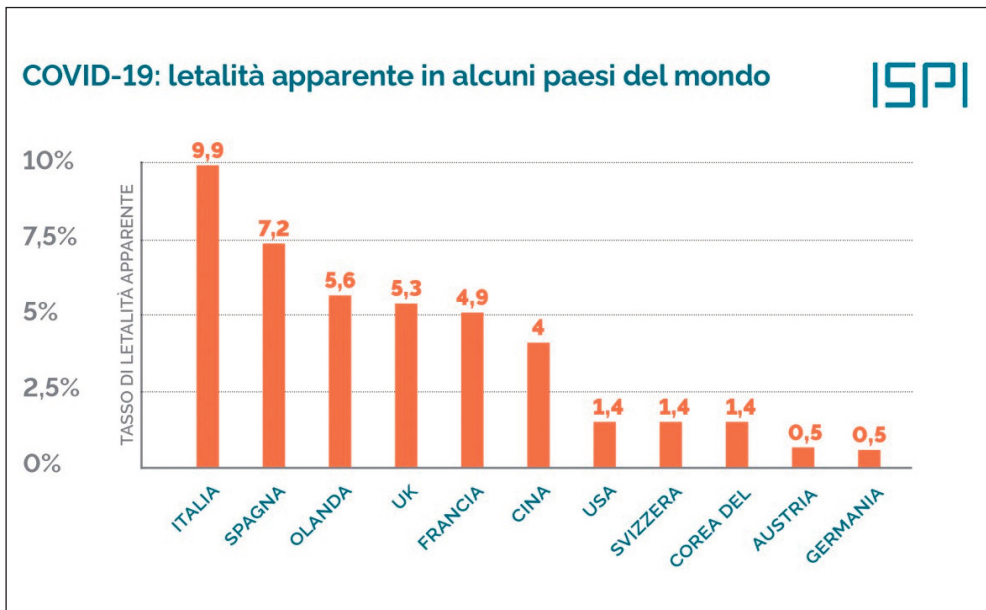
sul totale della popolazione media presente nello stesso periodo di osservazione.

Di conseguenza, esistono malattie che pur avendo una letalità altissima hanno una mortalità insignificante, in quanto poco frequenti nella popolazione totale. Per il COVID-19 siamo di fronte a un fenomeno a discreta letalità (sensibilmente inferiore rispetto a SARS e MERS) e, attualmente, a bassissima mortalità. La sua contagiosità risulta però maggiore rispetto a quella osservata nei due coronavirus concorrenti.

Dai dati in nostro possesso esistono notevoli differenze di mortalità fra le diverse popolazioni sulla base:

- delle fasce di popolazione colpite (focolai ospedalieri in Italia, setta religiosa di giovani donne in Corea, night club in Germania)
- delle possibilità di assistenza sanitaria e delle politiche di screening adottate.

Nonostante questo, alcuni numeri e percentuali rimangono parzialmente inspiegati ad oggi.



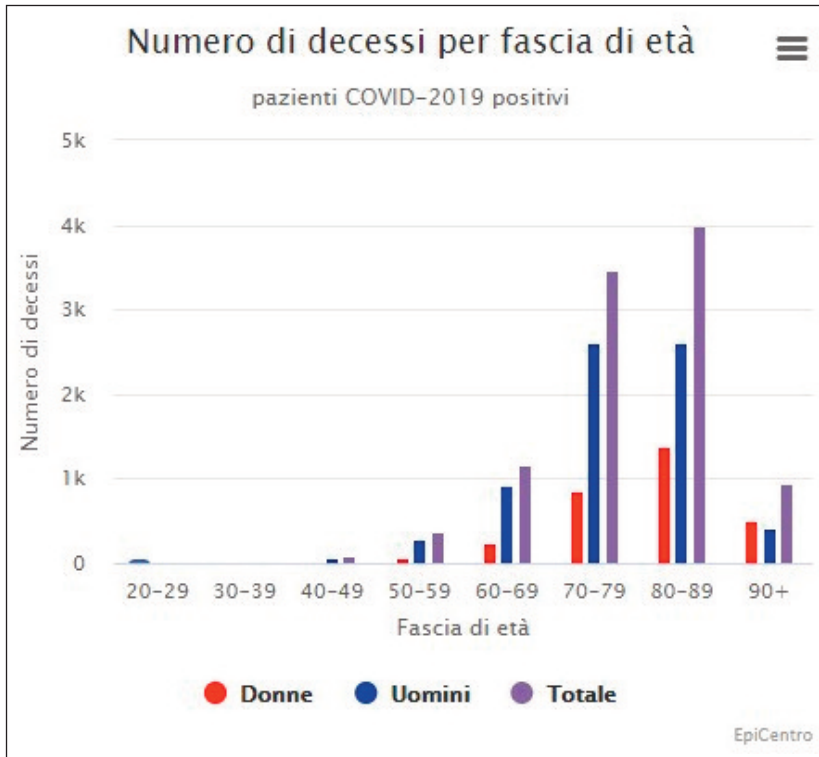
In Italia i dati sulla letalità sembrano essere più elevati rispetto al resto del mondo (in particolare in alcune regioni come la Lombardia dove la percentuale sfiora il 10%). Due possibili spiegazioni a tale evidenza sono:

- mancanza di un dato preciso del denominatore (ovvero il numero reale di persone infette), derivante dal fatto che probabilmente non sono stati eseguiti abbastanza test;
- l'altro fattore da tenere in considerazione è la caratteristica della popolazione italiana, ovvero una popolazione anziana con numerose comorbidità, che potrebbe in parte spiegare l'elevato numero di decessi nei soggetti over 80.

Recentemente è stata posta attenzione verso uno studio preliminare effettuato da ricercatori dell'università di Wuhan che hanno esaminato il gruppo sanguigno di oltre 2000 pazienti con diagnosi di COVID-19 residenti a Wuhan e Shenzhen comparandoli con quelli della popolazione locale sana. Dall'elaborazione dei dati è emerso che i soggetti con gruppo sanguigno di tipo A sembrerebbero essere più a rischio di sviluppare una sintomatologia severa. I dati elaborati sono ancora in fase di approfondimento di studio e allo stato attuale non ci sono evidenze scientifiche solide.

Per quanto riguarda la mortalità in Italia si fa riferimento ai dati del 30 marzo del ISS campione di 10.026 pazienti deceduti e positivi a COVID-19.

L'età media dei pazienti deceduti e positivi a COVID-19 è 78 anni (mediana 79, range 26-100, Range InterQuartile - IQR 73-85). Le donne sono 3088 (30,8%). Per 2 pazienti il dato dell'età non era disponibile. L'età mediana dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 è più alta di oltre 15 anni rispetto a quella dei pazienti che hanno contratto l'infezione (età mediana: pazienti deceduti 79 anni - pazienti con infezione 62 anni).

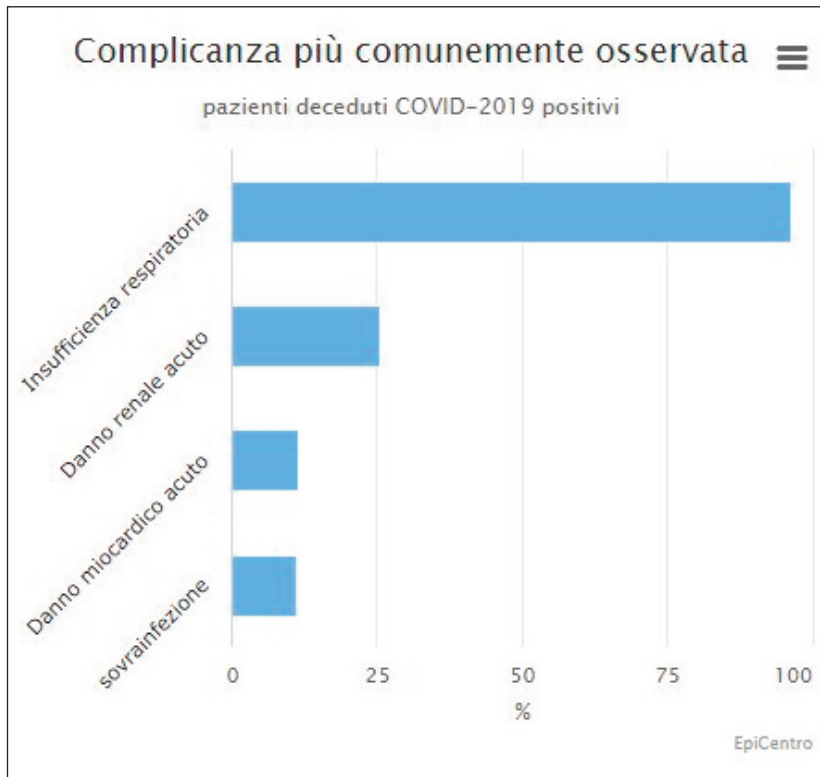


Il grafico mostra il numero dei decessi per fascia di età. Le donne decedute dopo aver contratto infezione da COVID-19 hanno un'età più alta rispetto agli uomini (età mediana: donne 82 - uomini 78).

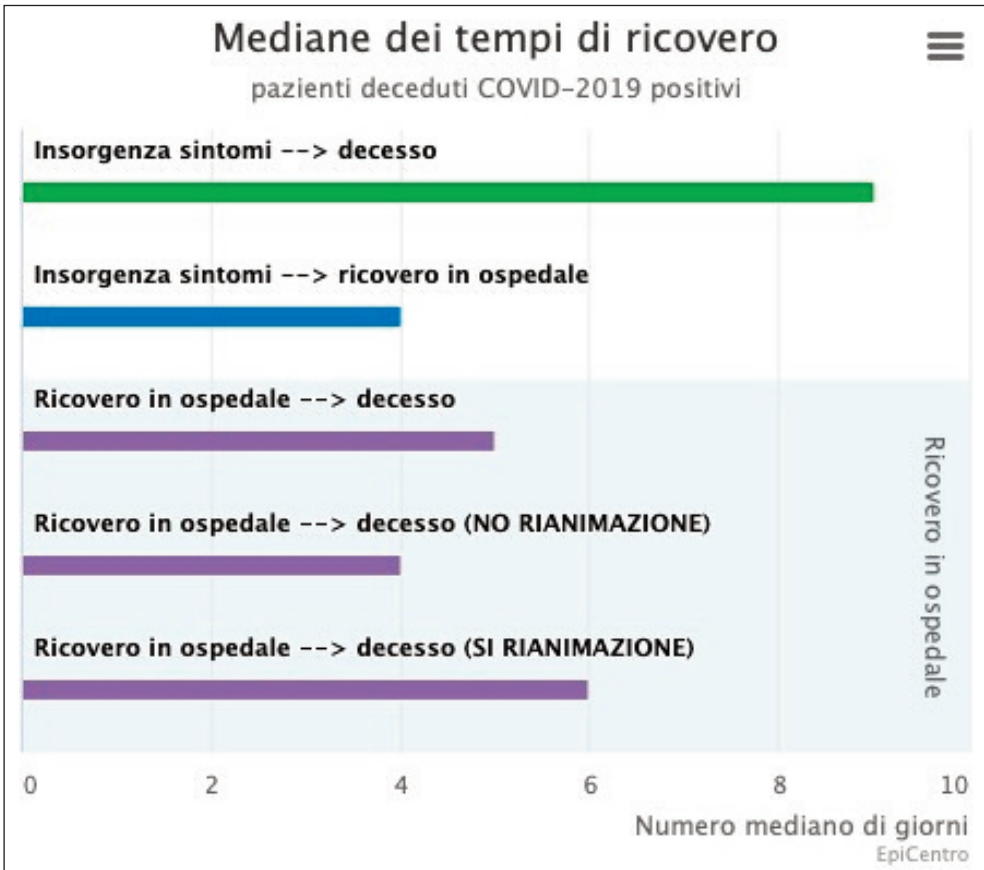
Al 30 marzo, dei 10.026 (1,1%) pazienti deceduti COVID-19 positivi, 112 sono di età inferiore ai 50 anni. In particolare, 23 di questi avevano meno di 40 (19 persone di sesso maschile e 4 di sesso femminile con età compresa tra i 26 e i 39 anni). Di 2 pazienti di età inferiore ai 40 anni non sono disponibili informazioni cliniche, gli altri 15 presentavano gravi patologie pre-esistenti (patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche, diabete, obesità) e in 6 non sono state diagnosticate patologie di rilievo.

Per quanto riguarda le comorbidità i dati finora in possesso riguardano solo 909 persone decedute. Complessivamente, 19 pazienti (2,1% del campione) presentavano 0 patologie, 197 (21,6%) presentavano 1 patologia, 223 presentavano 2 patologie (24,5%) e 470 (51,7%) presentavano 3 o più patologie.

L'insufficienza respiratoria è stata la complicanza più comunemente osservata in questo campione (96,5% dei casi), seguita da danno renale acuto (25,7%), danno miocardico acuto (11,6%) e sovra infezione (11,2%).



Prima del ricovero in ospedale, il 28% dei pazienti deceduti COVID-19 positivi seguiva una terapia con ACE-inibitori e il 16% una terapia con Sartani (bloccanti del recettore per l'angiotensina).



Il grafico mostra i tempi mediani (in giorni) che trascorrono dall'insorgenza dei sintomi al decesso (9 giorni), dall'insorgenza dei sintomi al ricovero in ospedale (4 giorni) e dal ricovero in ospedale al decesso (5 giorni). In particolare si nota che il tempo intercorso dal ricovero in ospedale al decesso è di 2 giorni più lungo in coloro che sono stati trasferiti in rianimazione, rispetto a quelli che non sono stati trasferiti (6 giorni contro 4 giorni).

3. CLINICA

Il periodo di incubazione medio è di circa 5 giorni, quello massimo di circa 12. Range stimato 2-14 giorni.

I principali sintomi d'esordio (spesso incostanti ed aspecifici) sono:

- **Febbre (80-98%)** (l'assenza non esclude la diagnosi di Covid19)
- **Tosse secca (76%)**
- **Dispnea (20-60%)** (inizialmente ridotta tolleranza allo sforzo poi dispnea per sforzi lievi e a riposo)
- Malessere, mialgia (10-44%)
- Espettorato (28%)
- Rinorrea (5-15%)
- Cefalea (10%)
- Disturbi gastrointestinali (5-10%)
- Emottisi (5%)
- Faringite (2%)
- Congiuntivite (1%)
- Ageusia
- Anosmia

In una percentuale vicina al 10% i sintomi gastrointestinali potrebbero precedere la sintomatologia respiratoria. In alcuni casi è stata evidenziata una ipossiemia silente, ovvero può essere presente ipossiemia pur in assenza di dispnea franca.

Generalmente la dispnea insorge circa 8 giorni dopo il contagio. Successivamente il quadro clinico nelle fasi conclamate di patologia è quello di un'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica (ipo o ipercapnica a seconda della

fase e delle comorbidità). Ne consegue una grave ipossiemia arteriosa refrattaria all'ossigenoterapia supplementare. La causa sembra essere la formazione di *shunt* intrapolmonari come risultato del dereclutamento di spazi aerei che collassano a causa del coinvolgimento interstiziale (quadro radiologico di polmonite interstiziale).

3.1. Andamento naturale

Escludendo i pazienti asintomatici di cui non conosciamo con esattezza la prevalenza, la malattia nei pazienti positivi determina:

- nell'80% dei pazienti una sintomatologia lieve;
- nel 15% dei pazienti una sintomatologia moderata-grave;
- il 5% dei pazienti necessitano di ricovero in terapia intensiva;
- 2-10% di mortalità fra i pazienti positivi.

Le comorbidità maggiormente associate ai casi più gravi sono:

- patologie cardiovascolari (10-30%);
- ipertensione (10-30%);
- diabete (20%);
- malattie respiratorie croniche (8%);
- patologie oncologiche (6%).

In base all'esperienza cinese e Lombarda è stata effettuata una stratificazione dei pazienti sintomatici **COVID+** in **5 fenotipi** ai quali corrisponde una diversa gestione. Caratteristica comune, a tutti i pazienti COVID, è la leucopenia, associata ad alcalosi respiratoria ad EGA.

- **Tipo 1):**

- febbre: sì
- sintomi respiratori: sì (possono anche non esserci)
- ipossia all'EGA: no
- rx: negativo

In questo paziente si effettua il tampone se considerato a rischio. Viene consigliata l'esecuzione del Walking test. Sono pazienti solitamente dimessi in breve tempo dal PS e gestiti a domicilio.

- **Tipo 2):**

- febbre: sì
- +
- ipossia all'EGA
- o
- addensamenti all'rx.

Vengono solitamente ricoverati in area medica, ed eventualmente trattati con ossigenoterapia a bassi flussi. Il quadro clinico può deteriorare rapidamente o andare incontro a miglioramento.

- **Tipo 3):**

- febbre: sì
- +
- ipossia all'EGA: franca
- +
- addensamenti multipli all'rx.

Pazienti trattati con ossigenoterapia ad alti flussi e solitamente gestiti in area subintensiva.

- **Tipo 4): preARDS**

Sono pazienti che oltre all'ossigenoterapia necessitano di trattamento ventilatorio di supporto mediante CPAP per ottenere livelli accettabili di P/F.

- **Tipo 5): ARDS conclamata**

Sono solitamente maschi tra 35 e 70 anni, presentano valori di pO₂ anche di 35-40, in cui di frequente la clinica non correla con la gravità dei dati biochimici.

In questo caso l'ecografia toracica può fare la differenza, distinguendo:

- pazienti con sindrome interstiziale "wet", cioè solo linee B ed uno sliding conservato: è auspicabile un tentativo con CPAP;
- pazienti con sindrome interstiziale "dry" composta da multipli consolidamenti subpleurici e sliding ridotto: è fondamentale l'intubazione precoce.

4. DIAGNOSI

Il primo *step* dell'*iter* diagnostico della COVID-19 è un'accurata anamnesi epidemiologica che evidenzia una storia di effettiva esposizione del paziente al contagio, nelle due settimane precedenti, a seguito di contatti stretti con casi sospetti / confermati per infezione da SARS-CoV-2.

4.1. I tamponi

In linea con le indicazioni dell'OMS, la diagnosi di laboratorio del virus va effettuata, dove possibile, su campioni biologici prelevati dalle basse vie respiratorie (espettorato, aspirato endotracheale o lavaggio bronco-alveolare) poiché il SARS-CoV-2 prolifera preferenzialmente nelle cellule alveolari di tipo II (AT2). Se i pazienti non presentano segni di malattia delle basse vie respiratorie, o se la raccolta dei materiali dal tratto respiratorio inferiore non è possibile seppur clinicamente indicata, si raccomanda la raccolta di campioni prelevati dalle alte vie respiratorie (aspirato rinofaringeo, tamponi nasofaringei e orofaringei combinati).

In realtà, la stragrande maggioranza dei test viene effettuato sui tamponi naso-faringei, in quanto è una metodica rapida e di facile esecuzione, anche perché è molto difficile disporre dell'escreato del paziente, visto che uno dei sintomi della COVID-19 è la tosse secca.

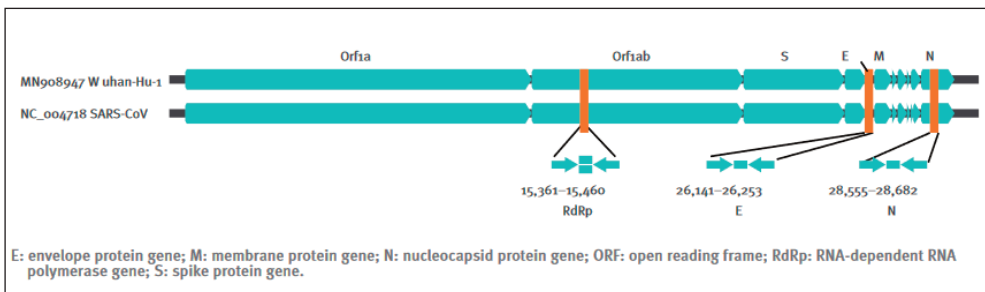
In caso di risultato negativo di un test condotto su un campione biologico da paziente fortemente sospetto, si raccomanda di ripetere il prelievo di campioni biologici in tempi successivi e da diversi siti del tratto respiratorio (naso, espettorato, aspirato endotracheale).

L'indicazione ad eseguire il tampone è posta dal medico in soggetti sintomatici per infezione respiratoria acuta e che soddisfino i criteri indicati nella circolare del Ministero della Salute del 09/03/2020, tra cui: il contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19, la provenienza da aree con trasmissione locale, il ricovero in ospedale e l'assenza di un'altra causa che spieghi pienamente il quadro clinico.

La diagnosi viene eseguita nei laboratori di riferimento regionale. L'unico test attualmente utile per la diagnosi (alta sensibilità e specificità pari al 95% per entrambe) è di fatto il test molecolare con metodo Real Time PCR per SARS-CoV-2. In caso di positività al nuovo coronavirus, la diagnosi deve essere confermata dal laboratorio di riferimento nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità.

Una volta estratto il campione si procede all'analisi dello stesso.

La prima fase dell'analisi del campione consiste nell'estrazione degli acidi nucleici per individuare la presenza dell'RNA (l'acido ribonucleico) virale. Una volta ottenuto l'RNA dal campione biologico, si procede con la fase definita di screening cioè l'individuazione della presenza di un virus della famiglia dei Coronavirus, di cui il SARS-CoV-2, fa parte. Se questa fase è positiva, si procede alla ricerca dei marcatori genetici specifici del SARS-CoV-2, cioè di quella parte dell'RNA virale stabile, non sottoposta a mutazioni che caratterizza la specie, utilizzando sonde specifiche per tratti dei geni RdRP, E ed N dell'Acido RiboNucleico (RNA) di SARS-CoV-2.



Amplificoni target del genoma dei coronavirus SARS-CoV e 2019-nCoV (Corman et al., 2020)

Tali metodi di rilevamento risentono fortemente di alcuni fattori:

- carica virale al momento del campionamento (la mancanza della finestra temporale della replicazione virale può fornire risultati falsi negativi);
- raccolta errata del campione.

Non ci sono ancora evidenze scientifiche valide ma i dati fin'ora in nostro possesso mostrano una sensibilità compresa tra il 60-70% per il tampone nasofaringeo. Di recente è stato pubblicato un articolo su JAMA che ha subito nu-

merose critiche in quanto, affermando che la sensibilità del tampone faringeo è in realtà del 30%, conclude che il numero di soggetti falsamente negativi sia molto più elevato del previsto.

Secondo le indicazioni del Consiglio Superiore della Sanità, sulla base delle evidenze scientifiche finora disponibili, non è raccomandata l'esecuzione del tampone ai casi asintomatici.

Campioni biologici aggiuntivi quali sangue, urine e feci possono essere raccolti per monitorare la presenza di virus nei diversi compartimenti corporei.

4.2. La sierologia

Dal punto di vista laboratoristico i segni più frequentemente riscontrati sono:

- leucopenia (25%)
- linfopenia con CD4+ bassi (63%)
- AST elevata (37%)
- disturbi del controllo glicemico
- ipoalbuminemia
- elevazione di LDH e VES
- non si riscontra elevazione dei livelli di procalcitonina (nel caso di elevazione del valore può essere utile orientarsi su altre diagnosi o sospettare una sovra infezione)
- proteina C reattiva, ferritina ed IL-6 possono elevarsi e correlano con la severità di malattia.

Oltre ad essere un valido strumento per la diagnosi differenziale (es. innalzamento della procalcitonina) ha un rilevante valore diagnostico e prognostico della malattia.

Il peggioramento dei parametri coagulativi, con un aumento dei livelli di D-dimero, dei prodotti di degradazione del fibrinogeno e un allungamento del tempo di protrombina, sembra associato a una cattiva prognosi.

La sierologia, supportata dalla rilevazione dei campioni biologici respiratori, può essere d'ausilio nella gestione di casi dubbi: per esempio nel paziente

paucisintomatico con tampone naso-faringeo negativo ma con sierologia fortemente suggestiva. In questa situazione il paziente viene considerato “sospetto COVID+” e va ricercato il virus con altra metodica o ripetuto il tampone a distanza di giorni.

Nel caso in cui lo stesso paziente presenti una sierologia negativa, combinato ad un tampone negativo, si può considerare bassa la probabilità di essere COVID+.

Si stanno mettendo a punto test anticorpali rapidi su sangue, anche capillare. È segnalata la disponibilità di un *immunoassay* a flusso laterale da utilizzare sul campo (*point-of-care lateral flow immunoassay*) per individuare contemporaneamente in 15 minuti anticorpi IgM e IgG contro SARS-CoV-2. La sensibilità sarebbe dell'88% e la specificità del 90%.

Gli accertamenti diagnostici da effettuare in paziente COVID+ variano a seconda della sintomatologia presentata.

In presenza di febbre e sintomi simil-influenzali è necessario effettuare rilevazione plurigiornaliera dei parametri vitali e della SO₂ sia basale che sotto sforzo (*Walking Test*).

In caso di comparsa di sintomatologia dispnoica appare necessario effettuare approfondimento diagnostico mediante EGA, radiografia del torace ed eventuale TC torace.

La rilevazione di SO₂ mediante saturimetro è di notevole importanza nella gestione domiciliare del paziente. I dati di SO₂ basale e quelli riscontrati in corso di *Walking Test* sono necessari per valutare la corretta funzionalità polmonare.

Generalmente una riduzione di almeno 4% dei valori di SO₂ basale è indicativo di un peggioramento, anche se tale valore è > del 90%. Nel caso in cui i valori sotto sforzo si riducono a 92-90% è necessario effettuare approfondimento diagnostico mediante EGA, nel sospetto di un'insufficienza respiratoria acuta.

L'emogasanalisi nei pazienti COVID+ affetti da polmonite interstiziale mostra generalmente una condizione di alcalosi respiratoria con ipossia ed ipocapnia (iperapnea possibile nei pazienti con comorbidità).

4.3. Gli aspetti radiologici

Nessuna delle metodiche è specifica. L'*imaging* può aiutare nel distinguere tra polmonite e patologie non polmonari. Non stupisce che i reperti siano simili a quelli della SARS e della MERS, essendo anch'essi coronavirus.

La **radiografia del torace** ha una bassa sensibilità nell'identificazione delle alterazioni polmonari più precoci della COVID-19, caratterizzate da opacità a "vetro smerigliato", pertanto l'esame radiologico non è indicato nelle fasi iniziali della malattia, potendo risultare completamente negativo.

Necessario, inoltre, considerare che in molte delle infezioni polmonari acquisite in comunità, le alterazioni si rendono manifeste all'RX del torace entro un intervallo di tempo – di solito di 12 ore – dall'inizio della sintomatologia e, quindi, l'esame può essere negativo se effettuato troppo precocemente. Nelle fasi più avanzate dell'infezione l'esame mostra opacità alveolari multifocali bilaterali, che tendono alla confluenza sino all'opacamento completo del polmone, con possibile piccola falda di versamento pleurico associato.

La **TC torace**, in particolare la TC ad alta risoluzione (HRCT), è la metodica di scelta nello studio della polmonite COVID-19, anche nelle fasi iniziali, data l'elevata sensibilità della metodica.

L'aspetto tipico è un quadro di polmonite interstiziale caratterizzato da aree a "vetro smerigliato o *ground glass*" (GG) multifocali bilaterali associate ad aree di consolidazione con distribuzione a chiazze, prevalentemente periferiche/subpleuriche e con maggior coinvolgimento delle regioni posteriori e dei lobi inferiori. Più raramente sono monolaterali. Studi dimostrano che la comparsa di opacità GGO possa talvolta precedere la sintomatologia.

Oltre al *pattern GG "puro"*, focale o multifocale, le GGO si associano frequentemente ad ispessimento dei setti interlobulari (*crazy paving pattern*), meno frequentemente sono associate a consolidazioni. Inoltre non vi è evidenza né di cavitazioni e calcificazioni né linfadenopatie. Raro il versamento (<5%).

L'**ecografia toracica** è una metodica molto sensibile, che in un'ottica di precoce gestione domiciliare del paziente con sintomatologia tipica (es. febbre elevata e tosse secca) sta assumendo un ruolo di grande rilievo. Inoltre è am-

piamente utilizzata nel *follow-up* dei pazienti ospedalizzati: in presenza di un artefatto “a coda di cometa” (detta Linea B), con scomparsa delle linee A presenti normalmente nel polmone, possiamo supporre un coinvolgimento interstiziale.

5. TERAPIA

Ad oggi non esiste nessuna terapia eziologica di comprovata efficacia.

Essendo una malattia nuova, ancora non esiste un vaccino e per realizzarne uno *ad hoc* i tempi possono essere anche relativamente lunghi (si stima 12-18 mesi).

Poiché non è attualmente nota una terapia antivirale efficace, l'area ricerca e sviluppo dell'OMS sta conducendo una sistematica revisione per valutare potenziali terapie e sviluppare protocolli clinici.

Al momento non ci sono terapie consigliate dall'Organizzazione mondiale della sanità per il nuovo coronavirus, e nelle linee guida sull'assistenza ai pazienti sono indicate solo terapie di supporto, come l'ossigeno-terapia, la somministrazione di fluidi e l'uso empirico di antibiotici per trattare eventuali co-infezioni batteriche.

Su alcuni pazienti si stanno però utilizzando alcuni farmaci già in uso o in sperimentazione per altre patologie, mentre per altri sono iniziati i test pre-clinici in vista di un possibile uso.

Nello specifico, i principi di terapia nei pazienti COVID sono basati su due fondamentali:

- Terapia di supporto (ossigeno, ventilazione...)
- Terapia sperimentale (antivirali, idrossiclorochina...)

La **terapia di supporto** è soprattutto ventilatoria.

L'indicazione all'uso di ossigenoterapia si ha in caso di paziente con febbre e dispnea da lieve a moderata e riscontro di valori di ipossiemia ad EGA. Si inizia generalmente con O₂ terapia a bassi flussi con occhialini nasali o con maschera facciale e si va a titolare il flusso per raggiungere un obiettivo di SpO₂ ≥ 90% (SpO₂ ≥ 92-95% nelle donne in gravidanza); è necessario considerare le patologie di base del paziente ed effettuare un costante monitoraggio dei parametri vitali per individuare rapidamente il progressivo deterioramento verso quadri settici e di ARDS. Se disponibile si può eseguire un ten-

tativo in HFNO (*high flow nasal oxygenation*) con un flusso di almeno 50 lt/min e FiO₂ fino al 60%, se il paziente è isolato in ambiente a pressione negativa, in assenza di immediata tecnica alternativa. Circa il 5% dei pazienti affetti da COVID-19 può presentare condizioni cliniche tali da richiedere il ricovero in terapia intensiva con necessità di assistenza ventilatoria. Esiste una forte evidenza che l'utilizzo di NIV nel trattamento della polmonite da COVID-19 sia associato ad un outcome peggiore. Su queste basi l'OMS raccomanda, ove possibile, di evitare l'utilizzo di NIV e adottare invece standard che prevedano l'intubazione precoce. In caso di necessità di utilizzo della NIV, questa deve essere impiegata all'interno di un reparto di terapia Intensiva, limitandola ad un solo tentativo della durata max 1h, in caso di SpO₂ ≤ 92%, FR >28 atti/min, dispnea e in assenza di controindicazioni (arresto cardiorespiratorio, segni di organ failure, instabilità emodinamica, traumi facciali, ostruzione vie aeree superiori).

Si consiglia di iniziare con:

- CPAP: 10 cmH₂O, FiO₂ fino al 60%;
- NIV in pressione di supporto (PSV): PS 10-12 cmH₂O, PEEP 10 cmH₂O, FiO₂ fino al 60%.

In caso di fallimento della terapia con CPAP/NIV o in tutti quei casi in cui questa è controindicata e sempre in caso di evidenza ad esame TC di sindrome interstiziale "dry" è indicata la ventilazione invasiva.

L'OMS precisa che al momento non esistono farmaci specifici contro i coronavirus patogeni per l'uomo.

Ad oggi, la **terapia sperimentale** si avvale dell'utilizzo di farmaci antivirali e di quelli immunologici. Su alcuni pazienti, infatti, si stanno utilizzando alcuni farmaci già in uso o in sperimentazione per altre patologie, mentre per altri sono iniziati i test preclinici in vista di un possibile uso.

Per quanto riguarda gli *antivirali*, per esempio, durante la pandemia di SARS è stata utilizzata un'associazione di **LOPINAVIR** e **RITONAVIR**, inibitori della proteasi del virus HIV, efficaci nell'attenuare i sintomi dell'ARDS e diminuire quindi la mortalità. In un recente studio su NEJM non è stata però dimostrata la superiorità rispetto al gruppo di controllo.

Il **REMDESIVIR** è un inibitore a largo spettro di RNA polimerasi virali che ha mostrato una certa efficacia sia in vitro sia in modelli animali di SARS e

MERS-CoV.7. Un articolo pubblicato su NEJM riporta il caso di un paziente, trattato nelle scorse settimane con questo farmaco negli Stati Uniti, che è guarito. L'Italia partecipa a due studi di fase 3 promossi da Gilead Sciences per valutare l'efficacia e la sicurezza di questa molecola sperimentale negli adulti ricoverati con diagnosi di COVID-19. Dati ancora molto parziali suggeriscono una sua utilità.

Il **FAVIPIRAVIR** (nome commerciale **AVIGAN**), autorizzato in Giappone dal marzo 2014, non è al momento autorizzato né in Europa, né negli USA, ma il 23 marzo u.s. l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha dato il via libera ad un programma di sperimentazione clinica per valutarne l'efficacia e la sicurezza nella malattia COVID-19, ed in particolare l'impatto nelle fasi iniziali della malattia.

Il trattamento antivirale, fatto il più precocemente possibile per ridurre, come studi in vitro hanno dimostrato, le complicanze gravi (soprattutto insufficienza respiratoria acuta), è indicato in pazienti con diagnosi virologica accertata di infezione da COVID-19 e che abbiano:

- sintomi lievi ma con presenza di comorbidità o rischio di mortalità aumentato;
- manifestazioni cliniche di malattia moderata o severa.

Per quanto riguarda, invece i farmaci *immunologici*, il razionale per il loro utilizzo sta nella capacità di agire sulla tempesta citochinica, diminuendone l'intensità. Ad oggi abbiamo ancora poche evidenze circa l'efficacia del **TOCILIZUMAB**, anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al recettore dell'interleuchina 6 (IL-6). Viene utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide per bloccare il rilascio massivo di citochine. Uno studio in Cina ha prodotto incoraggianti benefici clinici nei pazienti con polmonite severa o critica da COVID19 tanto da far partire in Italia una sperimentazione randomizzata (tocilizumab vs controllo) che dovrebbe dare risultati a breve.

Tra gli effetti collaterali di questo farmaco si segnalano:

- aumento del rischio di infezioni opportunistiche (es. TBC);
- elevazione delle transaminasi;
- reazioni durante l'infusione (fino anche all'anafilassi);
- perforazione gastrointestinale spontanea.

Sono in fase di valutazione da parte dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) altri protocolli sperimentali, sia indipendenti sia proposti da Aziende farmaceutiche, con ulteriori alternative terapeutiche che potrebbero rappresentare nuove opzioni.

Altri farmaci utilizzati ad oggi nel trattamento dell'infezione da COVID-19, sono quelli solitamente utilizzati nel trattamento della malaria, delle amebiasi e di alcune patologie reumatologiche:

Clorochina ed Idrossiclorochina: Il razionale alla base del loro utilizzo sta nell'attività anti-infiammatoria ed anti-virale dimostrata in vitro. L'azione antivirale sembra essere mediata dall'interferenza del farmaco con il recettore ACE2, dall'azione sugli endosomi e dall'attività immunosoppressiva, agendo sulla cascata infiammatoria e diminuendo i livelli di IL1-IL6. È necessario, però, porre attenzione agli effetti collaterali, fra cui va sottolineata la possibilità di allungamento del QT e di torsioni di punta, effetto collaterale comune anche ad altri antivirali utilizzati.

Alcuni protocolli prevedono pure la combinazione di idrossiclorochina ed azitromicina (*Marseille study*).

Azitromicina: si suppone che possieda una blanda attività anti-infiammatoria ed anti-virale, motivo per cui viene utilizzata in corso di patologia da Sars-CoV2. Non ha importanti effetti sull'allungamento del QT e viene utilizzata anche come terapia antibiotica empirica (fra le altre) nel sospetto di sovrainfezioni o complicazioni batteriche della condizione virale.

Doxaciclina: antibatterico appartenente alla classe delle tetracicline, agisce inibendo la sintesi delle proteine da parte dei batteri, interferendo con funzioni indispensabili per la crescita del plasmodio della malaria. Si suppone che per il suo potere antiinfiammatorio possa essere utilizzato nella terapia precoce del paziente COVID + in associazione con l'idrossiclorochina (in alternativa all'azitromicina).

Altri trattamenti antibiotici possono ovviamente essere utilizzati sulla base delle condizioni cliniche e della necessità del singolo paziente.

L'utilizzo degli **STEROIDI** è tendenzialmente sconsigliato ad eccezione di condizioni particolari pre-esistenti (asma, bpc..) o di competenza intensivistica (alcuni tipi di shock refrattari..). In generale, la terapia steroidea non sembra aggiungere benefici in termini di outcome clinico nel trattamento

dell'infezione da COVID-19, anzi potrebbe rallentare la clearance del virus. Tuttavia, in considerazione del fatto che è stato del tutto recentemente descritto un beneficio di desametasone a basso dosaggio e per un periodo limitato di tempo (10 giorni) nella riduzione significativa della mortalità, in pazienti in ARDS confermata, ma **senza infezione da COVID-19**, appare ragionevole considerare l'impiego di desametasone esclusivamente in pazienti con ARDS confermata e su indicazione intensivistica, nonostante si tratti di una evidenza indiretta.

Anche se ad oggi non è stata ancora dimostrata l'efficacia dell'**ENOXAPARINA**, questa viene attualmente inserita in alcuni trial clinici e alcune regioni consigliano di fare una profilassi nei pazienti COVID + sintomatici, mantenendo uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico, per via delle ricorrenti segnalazioni di una elevata incidenza di complicanze trombotiche in soggetti COVID+.

Per quanto riguarda i **FANS**, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) in un comunicato del 18 marzo ha dichiarato di essere venuta a conoscenza di segnalazioni che sconsigliavano l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene, in quanto determinavano un peggioramento della malattia da coronavirus (COVID-19). Attualmente non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia.

C'è, poi, un acceso dibattito circa l'aumento della suscettibilità e della gravità di malattia nei pazienti che assumono **ACE-INIBITORI**. Questo soprattutto in relazione alle principali comorbidità riscontrate nei pazienti più gravi (cardiopatía ischemica, ipertensione, diabete...) che vedono negli ace-inibitori un farmaco cardine della terapia. Nonostante ciò l'ESC (Società Europea di Cardiologia) ha diramato una nota in cui sconsigliava la sospensione o la sostituzione di tali farmaci.

Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII

MALATTIA DA CORONAVIRUS COVI-19

TERAPIA MEDICA

(revisione 27 marzo 2020)

Pur in assenza di prove di efficacia conclusive su molti aspetti della terapia della malattia da COVI-19, si forniscono alcune indicazioni orientative, a supporto dei clinici che dovranno adattare alle specifiche esigenze dei singoli pazienti.

Terapia antibatterica

È suggerita per:

- pazienti in cura al domicilio
 - pazienti ricoverati con evidenza clinica di possibile malattia batterica
 - **cefixima** 1 compressa da 400 mg una volta al giorno
per 5 giorni (o più, secondo decorso clinico)
oppure
 - **azitromicina** 1 c da 500 mg al dì
per 5 giorni (o più, secondo decorso clinico)
- N.B.: attenzione all'aumentato rischio di allungamento di QT ed aritmie cardiache con l'associazione azitromicina+idrossiclorochina.

Idrossiclorochina

Per tutti i pazienti, sul territorio ed ospedalizzati (salvo maculopatia retinica).

- 2 compresse da 200 mg ogni 12 ore per le prime due dosi, poi 1 compressa da 200 mg ogni 12 ore.
per 5 giorni.
- N.B.: approvvigionamento sul territorio difficile; per pazienti dimessi da PS o da reparti: consegnare il quantitativo necessario.

Terapia steroidea

Per tutti i pazienti ricoverati:

- **metilprednisolone** 1 mg/Kg (max 100 mg) ev una volta al giorno per 5 giorni, poi scalare come segue:
 - 0,5 mg/Kg per 5 giorni (max 50 mg)
 - 0,25 mg/Kg per 11 giorni (max 25 mg)

Terapia anticoagulante

In assenza di controindicazioni, per tutti i pazienti, sul territorio ed ospedalizzati:

- **enoxaparina** 4.000 U una volta al dì, sotto cute
sino a risoluzione dei sintomi e ripresa dell'attività fisica
- N.B.: vi sono ricorrenti segnalazioni di un'elevata incidenza di complicanze trombotiche nelle persone con COVID-19. Attuare stretto monitoraggio clinico e laboratoristico (D-dimero).

Profilassi delle emorragie digestive

Considerati i molteplici fattori di rischio presenti nei pazienti con COVID-19:

- **lansoprazolo** 1 capsula da 30 mg al dì
sino a risoluzione dei sintomi

Se diarrea

- **racecadotril** 1 capsula da 200 mg ogni 8 ore
sino a risoluzione dei sintomi (max 7 giorni)

6. GESTIONE DOMICILIARE COVID+

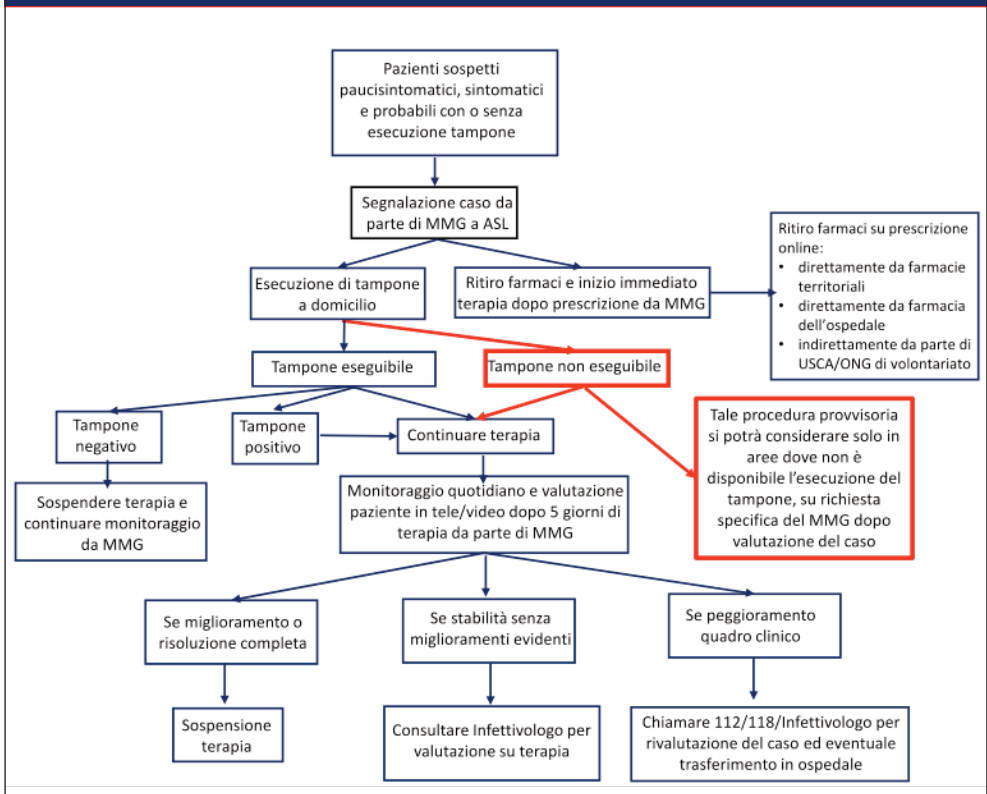
In Italia, per far fronte alla situazione emergenziale ed in attesa dei trials clinici in corso, le società scientifiche (per esempio, la SIMIT- Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali) hanno stilato delle indicazioni terapeutiche sulla gestione domiciliare e ospedaliera dei pazienti COVID+.

Nello specifico la SIMIT ha pubblicato in data 27.03.20 una *flow chart* sulla gestione domiciliare della terapia precoce COVID 19.

GESTIONE DOMICILIARE DELLA TERAPIA PRECOCE COVID-19 - Documento SIMIT, Versione 27 Marzo 2020

Tipologia di paziente	Presentazione clinica	Monitoraggio	Trattamento farmacologico	Effetti collaterali dei farmaci e controindicazioni
Caso sospetto	Tosse secca, sintomi da raffreddamento	<ul style="list-style-type: none"> • Sorveglianza da MMG • Controllo temperatura corporea 2 volte al di 	Nessuno	Pazienti >65 anni con comorbidità: aumento rischio maggiori effetti collaterali dei farmaci
Caso sospetto paucisintomatico (early/mild symptomatic)	Controllo temperatura corporea >37.5°C e >38.6°C, tosse secca stizzosa, sintomi da raffreddamento senza dispnea	<ul style="list-style-type: none"> • Esecuzione tampone (se fattibile a domicilio) • Sorveglianza da MMG • Controllo temperatura corporea 2 volte al di e atti respiratori 2 volte al di 	<p>Il trattamento prevede l'esecuzione di tampone. Solo in caso di impossibilità di esecuzione potrà comunque essere iniziato previa valutazione del caso da parte del MMG</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¹Idrossiclorochina: 400 mg bid il primo giorno poi 200 mg bid dalla seconda alla decima giornata oppure • ¹Clorochina: 500 mg bid il primo giorno poi 250 mg bid dalla seconda alla decima giornata * • ²Azitromicina: 500 mg per cinque giorni da assumere durante il pasto principale • Aumentare idratazione 	¹ In associazione con Azitromicina aumenta rischio aritmie, in particolare in pazienti con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione
Caso sospetto sintomatico e/o probabile	Controllo temperatura corporea >38.5°C, tosse secca stizzosa continua accompagnata o meno da dispnea	<ul style="list-style-type: none"> • Esecuzione tampone (se fattibile a domicilio) • Sorveglianza e valutazione rischio clinico da MMG (apposita scheda MMG) • Valutazione clinica da MMG (apposita scheda MMG) • Controllo temperatura corporea 2 volte al di • Controllo atti respiratori al minuto 4 volte al di • Eseguire ECG per via telematica (in caso di impossibilità da remoto valutazione da parte del MMG dei fattori di rischio cardiovascolari se opportuno procedere a terapia) • Se in possesso di apparecchiatura portatile, valutazione 4 volte al di della saturazione (se SpO2<95 consultare MMG) 	<p>Antibiotici in alternativa ad Azitromicina per controindicazioni o allergie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefixoral 400 mg per 5 giorni se controindicazioni ad Azitromicina • Trimetoprim/sulfametossazolo 416 mg /800 mg 1 cp 2 volte a di per 5 giorni • in caso di controindicazioni a azitromicina ed allergia al Cefixoral <p>Lo schema sopra indicato potrà essere modificato o integrato, anche con farmaci attualmente in uso, in base a nuove evidenze della letteratura scientifica.</p>	² Nausea, aumenta rischio aritmie, in particolare in pazienti con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione

GESTIONE DOMICILIARE DELLA TERAPIA PRECOCE COVID-19 - Documento SIMIT, Versione 27 Marzo 2020



7. CRITERI PER LA DIAGNOSI DI GUARIGIONE

Si definisce **cl clinicamente guarito da Covid-19**, un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche (febbre, rinite, tosse, mal di gola, eventualmente dispnea e, nei casi più gravi, polmonite con insufficienza respiratoria) associate all'infezione virologicamente documentata da SARS-CoV-2, diventa asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata. Il soggetto clinicamente guarito può risultare ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2.

Mentre il **paziente guarito** è colui il quale presenta una risoluzione della sintomatologia da Covid-19 (febbre, rinite, tosse, mal di gola, difficoltà respiratoria, polmonite) e risulta negativo in due tamponi consecutivi, effettuati a distanza di 24 ore uno dall'altro, per la ricerca di SARS-CoV-2.

La definizione di **eliminazione (“clearance”) del virus** indica la scomparsa di RNA del SARS-CoV-2 rilevabile nei fluidi corporei, sia in persone che hanno avuto segni e sintomi di malattia, sia in persone in fase asintomatica senza segni di malattia.

Tale eliminazione solitamente si accompagna alla comparsa di anticorpi specifici di tipo IgG per il virus SARS-CoV-2 prodotti dall'organismo.

Per il soggetto asintomatico, si ritiene opportuno suggerire di ripetere il test per documentare la negativizzazione non prima di 14 giorni (durata raccomandata del periodo d'isolamento/quarantena) dal riscontro della positività. La definizione di scomparsa dell'RNA virale è attualmente data dall'esecuzione di due test molecolari, effettuati normalmente a distanza di 24 ore, aventi entrambi esito negativo. La negatività del test deve accompagnarsi alla scomparsa dei sintomi della malattia eventualmente presenti. I test diagnostici disponibili è fondamentale che abbiano caratteristiche tali da essere massimamente sensibili (ossia capaci di riconoscere anche quantità minime di RNA virale), e massimamente specifici (ossia identifichino il SARS-CoV-2 con la più alta specificità possibile in modo univoco, senza positività aspecifica per altri virus). In Italia sono oggi numerosi, ma non hanno seguito, per ovvie ragioni legate all'emergenza, tutti i processi di validazione tipici dei sistemi

diagnostici certificati. Pertanto, al momento, non si conoscono con certezza la loro massima sensibilità e specificità e, quindi, non si può escludere che, in una certa percentuale di casi, ad alcuni campioni venga attribuito un risultato non attendibile.

Per questa ragione l'ISS prosegue la validazione dei campioni positivi attualmente eseguita sui campioni inviati dai Centri diagnostici abilitati. Pertanto si ritiene a oggi che due test molecolari consecutivi per il SARS-CoV-2 con esito negativo, accompagnati nei pazienti sintomatici dalla scomparsa di segni e sintomi di malattia, siano indicativi di "*clearance*" virale dall'organismo. L'eventuale comparsa di anticorpi specifici rinforza la nozione di eliminazione del virus di guarigione clinica e virologica. Al momento non è possibile sapere se a questa condizione si associa una immunità protettiva ma soprattutto permanente. Saranno necessari ulteriori studi e approfondimenti a tal riguardo.

8. ESITI

La malattia da SARS-CoV-2 determina un corteo sintomatologico molto vario che va da forme paucisintomatiche a forme severe di polmonite interstiziale fino ad ARDS/esito fatale. Non abbiamo ad oggi evidenze scientifiche valide, ma sembra che la maggior parte delle forme lievi-moderate regrediscano senza lasciare esiti. I quesiti attuali si pongono verso le forme severe a prevalente interessamento polmonare (polmonite interstiziale, ARDS) e in minor misura a forme con manifestazione clinica extrapolmonare, alla luce per esempio di alcune considerazioni fatte sul particolare neurotropismo del virus (anosmia, ageusia e sindromi algiche con interessamento neuro-muscolare).

I dati a nostra disposizione in merito alle pneumopatie interstiziali, nello specifico alla polmonite interstiziale acuta, evidenziano a livello bioptico una condizione di flogosi interstiziale e di fibrosi. Questo farebbe supporre che i pazienti COVID + che hanno sviluppato una patologia polmonare, che si comporta a tutti gli effetti come una polmonite interstiziale, potrebbero in parte non avere una resitutio ad integrim e sviluppare nel tempo un'insufficienza respiratoria cronica da interstiziopatia.

Se così fosse per la polmonite da COVID 19 si potrebbe pensare ad una stadiazione della gravità della compromissione polmonare basandosi sulla valutazione clinica e strumentale del paziente dal momento in cui viene dimesso. A tal proposito, stante la normalità dei valori emogasanalitici, oltre alla valutazione radiologica, risultano fondamentali i test di funzionalità polmonare, che potrebbero evidenziare la presenza di una sindrome restrittiva, con volumi polmonari ridotti e ridotta capacità di diffusione alveolo capillare.

Ipotesi prognostiche a lungo termine sulle altre manifestazioni extrapolmonari della malattia non sono al momento possibili, sarà pertanto opportuno uno stretto monitoraggio della popolazione esposta.

BIBLIOGRAFIA

Bai Y, Yao L, Wei T, et al., *Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19*. JAMA 2020 February 21 (Epub ahead of print).

Bernheim A., Mei X., Huang M., Yang Y., Fayad ZA Chest CT, *Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection*. Radiology Feb 20 2020 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463> [Epub ahead of print].

Cao et al., *A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*, NEJM 18.03.2020

Chen YC, Huang LM, Chan CC, et al., *SARS in hospital emergency room*. *Emerg Infect Dis* 2004;10:782-788.

Chu C., Cheng V., et al., *Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings*. *Thorax* 2004;59:252-6

Chan JF, Yuan S., Kok KH., To KK., Chu H, Yang J., et al., *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. *Lancet*. (2020) 395 (10223): 514–523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9

Corman VM, Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu DK, et al., *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR*. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2020 Mar 24];25(3):2000045.

Guan W. et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*

Herold CJ., Sailer JG., *Community-acquired pneumonia and nosocomial pneumonia*. *Eur Radiol* 2004; 14:E2–E20.

Holshue M., DeBolt C., et al., *For the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States*. *N Engl J Med* 2020; DOI:10.1056/NEJMoa2001191

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al; *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506

Gautret et al. (2020) *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID 19: results of an open label non randomized clinical trial*. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

ISS. *Nuovo Coronavirus. Le parole dell'epidemia*, 11 Marzo 2020

Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E., *Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect.* (2020);104(3):246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.

Krakauer T. et al., *Doxycycline Is Anti-Inflammatory and Inhibits Staphylococcal Exotoxin-Induced Cytokines and Chemokines, Antimicrob Agents Chemother*2003 Nov; 47(11): 3630–3633

Li Z., Yi Y., et al., *Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol* 2020;DOI:10.1002/jmv.25727

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al., *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565– 74.

Ng M., Lee EYP, Yang J., et al., *Imaging profile of the COVID-19 infection: Radiologic findings and literature review. Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2(1):e200034. doi: 10.1148/ryct.2020200034.

Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., et al., *Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. The New England Journal of Medicine* (2020). 382 (10): 970–971

Ruan Q. et al. «Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China»

Tang N., Li D., et al., *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost* 2020; DOI:10.1111/jth.14768

Travis WD., Costabel U., Hansell DM., et al., *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med* 188 (6):733–748, 2013)

Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al., *Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med.* 2020 Feb 7.

Wang D. et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China*

Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 Mar 11;

World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance*. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).

World Health Organization, *WHO to accelerate research and innovation for new coronavirus*

Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li et al., *Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab*. *chinaXiv*: 202003.00026v1

Yan J., Grantham M., Pantelic J., Bueno de Mesquita PJ., Albert B., Liu F., Ehrman S., Milton DK., *EMIT Consortium Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community* *Proc Natl Acad Sci. U S A.* (2018) 30; 115(5): 1081–1086

Zou L, Ruan F, Huang M, et al., *SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients*. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.

Zhou D. et al., *COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 20 March 2020



Impaginazione e stampa
Tipografia - Direzione Centrale della Polizia Criminale
Viale dell'Arte, 81 - 00144 Roma

