

Relazione sulla Pandemia da SARS-CoV-2

Prof. Franco Locatelli, Presidente del Consiglio Superiore di Sanità

SARS-CoV-2 rappresenta un **virus nuovo, comparso sullo scenario solamente 5 mesi orsono** con i primi casi riportati in Cina, in particolare nella provincia di Wuhan. La diffusione epidemica da parte di questo nuovo Coronavirus ha messo a dura prova i sistemi sanitari di praticamente tutti i Paesi europei **determinando una situazione pandemica mai osservata nel nostro Continente** dopo l'influenza del periodo 1918-1920 (*influenza spagnola*). **L'Italia è stato il primo paese occidentale a dover affrontare un elevato numero di soggetti infetti e la relativa morbilità e mortalità associate alla diffusione epidemica.** In particolare, **le regioni settentrionali del Paese (Lombardia, Piemonte, Veneto, parte settentrionale dell'Emilia-Romagna) sono state le più colpite (in esse si sono osservati circa il 70% dei soggetti contagiati e più del 75% dei decessi)** e i sistemi sanitari di queste regioni hanno dovuto affrontare in situazione emergenziale un elevato numero di casi che avevano sviluppato le forme più gravi di malattia (COVID-19).

La progressiva implementazione di misure di *lockdown* è stata efficace nel ridurre l'indice di contagiosità e preservare dall'ondata epidemica le regioni centrali, meridionali e insulari del Paese. In particolare, si è passati da un **indice di contagiosità (R₀) stimabile attorno a un valore di 3-3,5 a un valore attuale (R_t) compreso tra 0,5 e 0,7 in tutte le regioni italiane.** Questo straordinario sforzo ha consentito di ridurre progressivamente sia il numero di nuovi infetti sia il numero dei pazienti deceduti (che come è noto si concentrano nella fascia oltre i 70 anni, soprattutto se esistono comorbilità).

Si pone ora l'esigenza di ripristinare/riattivare attività produttive non essenziali che erano state sospese, così come di allentare misure di distanziamento sociale/fisico. Questo processo, così importante, pone delle criticità e delle difficoltà, rispetto alle quali è importante usare cautela e il

principio guida della massima prudenza, per evitare che vi sia un nuovo importante incremento dell'indice di contagiosità attualizzato, che ottimamente va mantenuto al valore più basso possibile e comunque non superiore alla soglia di 1. Superare questa soglia vorrebbe dire riesporre il Paese a una potenziale seconda ondata epidemica che oltre a determinare la perdita di vite umane riesporrebbe le strutture ospedaliere e in particolare le terapie intensive a un carico assistenziale assai rilevante e di difficile gestione.

Prima di una ricostruzione delle tappe che hanno scandito l'evoluzione della situazione epidemica, giova ricordare che i coronavirus in genere sono da tempo conosciuti, in quanto possono essere responsabili sia di patologie lievi (quali ad esempio il **raffreddore**), sia di patologie significativamente gravi (ad esempio la **SARS o la MERS** che fortunatamente non hanno interessato i paesi occidentali).

Tuttavia il SARS-CoV-2 presenta elementi di assoluta novità ed unicità.

In particolare:

- 1) **come già ricordato, il virus era ignoto fino alla fine di dicembre-inizi di gennaio;**
- 2) la genesi del virus è ancora oggetto di indagine e studi. **Non è ancora ben chiaro il salto di specie** (infatti non è ancora stato individuato come il virus possa essere stato trasmesso dai pipistrelli all'uomo, non essendo stato ancora identificato con certezza l'elemento intermedio della catena);
- 3) **il virus ha contagiosità alta ma non altissima** (ad esempio il morbillo a un indice di R_0 intorno a 18, mentre quello in oggetto, in assenza di misure di contenimento, ha un indice R_0 superiore a 3);
- 4) il virus, come sopra menzionato, è particolarmente patogeno soprattutto nei confronti delle persone anziane, tanto che **il 95% dei deceduti ha più di 60 anni e principalmente un'età tra i 70 e i 90**. La mortalità è poi accentuata per pazienti con pre-esistenti **comorbilità**. Le RSA e le case di riposo sono state una sede ove si sono registrati numerosi decessi in ragione dell'età della popolazione residente e delle condizioni di fragilità;

5) è ragionevole pensare che, in Italia, già prima che risultasse infetto il cosiddetto paziente uno di Codogno, all'incirca verso il 20 febbraio, **ci fossero stati casi di contagi nel nord** e in particolare in Lombardia e parte del Veneto **già a gennaio** e ciò ha determinato l'esplosione epidemica in misura esponenziale;

6) **il virus risparmia i bambini in termini di gravità di patologia, ma questi possono essere fonte di contagio** (e ciò ha giustificato la chiusura anticipata delle lezioni didattiche frontali nelle scuole);

7) all'inizio della diffusione epidemica, si pensava che la trasmissione di SARS-CoV-2 fosse possibile da soggetti marcatamente sintomatici, mentre, successivamente, si è accertato che la stessa può avvenire **anche da soggetti asintomatici o in fase pre-sintomatica** soprattutto per le fasce di età più giovani;

8) **le strategie di lockdown hanno consentito di risparmiare le zone centrali e meridionali del Paese;**

9) all'inizio dell'epidemia erano disponibili in tutta Italia circa **5500 posti di terapia intensiva** (con un indice di occupazione già di base molto elevato), mentre successivamente ne sono stati rimodulati molti altri (**circa 3.600**, anche, per esempio, impiegando posti letto delle sale operatorie); il numero di posti letto occupato da malati COVID-19 è progressivamente aumentato fino a raggiungere nella giornata del 3 aprile un picco **pari a 4063. Molti reparti Ospedalieri sono stati trasformati per ospitare malati COVID-19;**

10) **i dati sulla risposta immunologica all'infezione da SARS-CoV-2 sono ancora parziali**, non essendo ben chiaro il contributo relativo in termini di protezione da parte del compartimento umorale (i.e. B linfociti e anticorpi) e cellulare (T linfociti) dell'immunità adattiva. 6. Gli esami sierologici (anticorpi) non consentono di rilasciare nessun **"certificato di immunità"**. la determinazione del tipo (IgG o IgM) e della quantità (titolo) di anticorpi specifici per proteine di SARS-Cov2, diagnosticheranno un'infezione in atto (IgM) o probabilmente superata (IgG), ma non

daranno alcun certificato di immunità (cioè di risposta immunitaria protettiva da una nuova infezione). La dimostrazione di uno stato di immunità può derivare solo dalla dimostrazione di una risposta immunitaria protettiva (studiata in modelli animali *in vivo* o su colture cellulari *in vitro*) dipendente in genere, nelle infezioni acute, da anticorpi contro le parti esterne del virus (in questo caso la proteina Spike) che neutralizzino l'attacco del virus alle cellule umane;

10) A oggi, **non esistono terapie farmacologiche universalmente validate** come efficaci nel prevenire sia la morbilità associata all'infezione, sia un'evoluzione verso un esito fatale. Nessuna delle terapie impiegate (farmaci antivirali, approcci terapeutici in grado di modulare l'esagerata risposta immunitaria, farmaci anticoagulanti, infusioni di plasma ottenuto da soggetti convalescenti o guariti) è stata validata attraverso studi clinici controllati (cioè realizzati impiegando un braccio di controllo rispetto al quale comparare i risultati ottenuti) che abbiano prodotto risultati riproducibili in termini di efficacia. **Anche un vaccino efficace**, se mai ottenibile, non diverrà disponibile ragionevolmente prima del primo trimestre del 2020.

Venendo alla ricostruzione delle tappe salienti che hanno scandito e caratterizzato l'infezione da SARS-CoV-2, sia nel mondo, sia in Italia, credo che esse si possano così riassumere:

Dicembre 2019

Iniziano a essere segnalati a Wuhan, nella provincia dell'Hubei in Cina, i primi casi di polmonite da causa sconosciuta. Alcuni pazienti vengono associati alla frequentazione del mercato di Wuhan.

Il **12 dicembre**, i media diffondono la notizia che un focolaio virale è stato rilevato nella città di Wuhan.

Il **31 dicembre**, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) viene informata dalle autorità cinesi di un possibile focolaio di polmonite da agente eziologico sconosciuto con origine nel mercato della città di Wuhan.

Gennaio 2020

Il **1° gennaio**, le autorità cinesi dispongono la chiusura del mercato di Wuhan e l'OMS dispone un'unità IMST (*Incident Management Support Team*).

Il **5 gennaio**, l'OMS produce il primo bollettino ufficiale sulla condizione, comprendente il numero e le caratteristiche cliniche dei casi sospetti, con le misure di igiene preventive attuate sul luogo, sebbene ancora non sia noto l'agente eziologico. In assenza di ulteriori elementi, viene messo in atto un atteggiamento di monitoraggio epidemiologico e clinico applicando le stesse regole valide per altre infezioni respiratorie. **L'OMS, sulla base delle informazioni a disposizione, non raccomanda alcuna restrizione né in termini di viaggi né di scambi commerciali.**

Il **7 gennaio**, le autorità cinesi confermano di aver identificato un **nuovo virus appartenente alla famiglia dei coronavirus**, che prende temporaneamente il nome di "2019-nCoV".

Il **9 gennaio**, viene documentato **il primo caso di decesso a causa del 2019-nCoV** e l'OMS conferma che l'epidemia ha origine da un coronavirus finora sconosciuto e **pubblica una guida per la diagnosi**.

Il **12 gennaio**, la Cina condivide con l'OMS la sequenza genetica del virus, e pochi giorni dopo l'OMS propone di inviare una squadra per investigarlo: la Cina, tuttavia, rifiutò la proposta. Gli esperti concordano che l'OMS non poteva imporsi in questa situazione, ma qualcuno sostiene che, con il senno di poi, **l'organizzazione avrebbe dovuto fare maggiori pressioni per ottenere il permesso di verificare la situazione sul campo**. Nella sua decennale esperienza di lotta alle epidemie, però, l'OMS non si era ancora ritrovata in una posizione così delicata nei confronti di una nazione così potente come la Cina. Questa posizione non poteva assolutamente essere alienata se si voleva sperare in una futura collaborazione: non solo per l'epidemia da coronavirus, ma anche per quelle che potrebbero verificarsi in futuro.

Il **13 gennaio**, si ha conferma ufficiale di un caso in Thailandia, **il primo registrato fuori dalla Cina**.

Il **14 gennaio**, l'OMS rende noto che il paziente registrato in Thailandia, è una donna cinese di Wuhan che non ha transitato nel mercato. Fino a questo momento, dichiara l'OMS, la Cina non ha registrato nessun caso negli operatori sanitari e, quindi, **ancora non è accertato il contagio inter-umano**.

Il **14 gennaio**, l'immunologa americana Maria Van Kerkhove, responsabile tecnica della risposta dell'OMS al coronavirus, aveva tenuto una conferenza stampa avvertendo del rischio di una diffusione molto rapida del nuovo virus. Secondo un'informata ricostruzione del *Guardian*, dopo la conferenza stampa un funzionario di medio livello dell'OMS, preoccupato che questa valutazione contraddicesse quanto comunicato fino a quel momento dalla Cina, chiese ai responsabili dei social media dell'organizzazione di scrivere un tweet che bilanciasse le affermazioni di Van Kerkhove. Questo tweet recitava: «le prime indagini condotte dalle autorità cinesi non hanno trovato prove certe della trasmissione da persona a persona del coronavirus».

Le prime ammissioni sulla trasmissione inter-umana arriveranno il 22 gennaio.

Il **17 gennaio**, il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) innalza il **livello di rischio circa la possibilità che il virus raggiunga l'Europa a "Moderato"**. Vengono stabiliti i primi controlli negli aeroporti internazionali.

Il **19 gennaio**, l'OMS emette raccomandazioni sovrapponibili a quelle usate precedentemente per la SARS e la MERS per il personale sanitario a contatto con i pazienti.

Il **22 gennaio**, la missione OMS in Cina diffonde una dichiarazione affermando che **esiste prova di trasmissione del virus da uomo a uomo in Wuhan, ma risulta necessario un supplemento di indagine per comprendere pienamente la dinamica di tale trasmissione**.

Nel frattempo, il governo cinese mette in quarantena la città di Wuhan (11 milioni di persone), espandendo successivamente la misura a quasi tutta la provincia di Hubei, raggiungendo 60 milioni di persone, nel tentativo di contenere l'epidemia virale. Si tratta della più grande misura di quarantena mai disposta nella storia dell'umanità. Le autorità cinesi sospendono aerei, treni,

autobus e traghetti in entrata e in uscita da Wuhan (poi estendendo il divieto anche ai veicoli privati). Per aiutare a limitare la diffusione del virus, l'autorità sanitaria di Wuhan rende obbligatorio l'utilizzo di maschere facciali nei luoghi pubblici e reputa necessario sbarrare le strade di accesso alla città per evitare fughe dalla zona.

Nella stessa data del 22 gennaio, il Ministro della Salute, Onorevole Roberto Speranza, **attiva la task force dell'emergenza**. Durante i lavori della task force è emersa la necessità di elaborare, a cura della Direzione Programmazione del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'INMI Spallanzani, **uno studio, basato su modelli matematici, sui possibili scenari dell'epidemia e dell'impatto sul Sistema Sanitario Nazionale**, identificando una serie di eventuali azioni da attivare in relazione allo sviluppo degli scenari epidemici, al fine di contenerne gli effetti.

Sempre il **22 gennaio**, il Ministero della Salute emette una circolare che riporta: "L'OMS sta monitorando attentamente la situazione ed è regolarmente in contatto con le autorità nazionali cinesi per fornire il supporto necessario. È stata predisposta una guida tecnica sul nuovo coronavirus, che sarà aggiornata quando saranno disponibili ulteriori informazioni. Attualmente, sono ancora in corso le indagini per valutare l'intera portata dell'epidemia. La città di Wuhan è un importante snodo di trasporto nazionale e internazionale. Sono necessarie maggiori informazioni per comprendere meglio le modalità di trasmissione e le manifestazioni cliniche di questo nuovo virus. La fonte di questo nuovo virus non è ancora nota. Pertanto, sarebbe prudente ridurre il rischio generale di infezioni respiratorie acute durante i viaggi verso o dalle aree colpite (attualmente la città di Wuhan). Attualmente il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) **stima che il rischio di introduzione dell'infezione in Europa, attraverso casi importati, sia moderato**. La diagnosi molecolare può essere effettuata dai laboratori dei principali ospedali e/o individuati dalle Regioni su campioni clinici respiratori secondo i protocolli specifici di Real Time PCR per 2019-nCoV indicati nel link <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/laboratory->

diagnostics-for-novel-coronavirus e in corso di validazione presso i laboratori internazionali di riferimento. Si raccomanda inoltre l'invio di campioni clinici, per la conferma di diagnosi e segnalazione all'OMS, al Laboratorio Nazionale di Riferimento dell'ISS (WHO National Influenza Centre/NIC-ISS, Istituto Superiore di Sanità, viale Regina Elena 299 – 00161 Roma; tel. 06 49906135, flulab@iss.it)".

Il **22 e 23 gennaio**, il Direttore generale OMS convoca una *Emergency Committee* (EC) nell'ambito dell'*International Health Regulations* (IHR) per valutare se la situazione rappresenta un'emergenza sanitaria di carattere internazionale. **I membri indipendenti, provenienti da tutto il mondo, non raggiungono un consenso unanime basato sulle evidenze disponibili, chiedendo di esser riconvocati entro 10 giorni, alla luce di maggiori informazioni.**

Il **24 gennaio**, *The Lancet* pubblica il lavoro "*Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*". Huang C., riporta che 2019-nCoV ha come organo bersaglio i polmoni. Solo successivamente sarà riportato il coinvolgimento di altri organi. In questo lavoro che analizza una coorte di 41 pazienti con infezione documentata, viene sottolineato come i sintomi più comuni della malattia siano rappresentati da febbre (nel 98% dei casi; superiore a 38°C nel 78%) e tosse (76% dei casi). Ulteriori sintomi sono rappresentati da: dispnea (55%), astenia e dolori muscolari (44%), catarro (28%), cefalea (8%), emottisi (5%) e diarrea (3%).

Nessun caso in età pediatrica o adolescenziale è stato segnalato in questa coorte. Dei 41 pazienti, il 32% ha richiesto terapia intensiva; il 73% dei pazienti era di sesso maschile e il 32% presentava comorbidità (diabete, ipertensione, malattie cardio-vascolari). Il 66% aveva avuto un'esposizione diretta al mercato del pesce.

Gli esami di laboratorio documentavano la presenza di bassi valori di globuli bianchi (leucopenia) nel 25% dei pazienti infetti con linfopenia nel 63% dei casi; aumentati livelli di enzimi epatici (37%); livelli di PCR normali o aumentati; livelli di procalcitonina normali nella maggior parte dei casi.

Rispetto alla procalcitonina, valori superiori a 0.5 ng/mL indicavano la presenza di una co-infezione batterica. Un incremento del tempo di protrombina e dei livelli di D-dimeri, era stato documentato nei pazienti ammessi in terapia intensiva. In 5 pazienti, inoltre, era stato documentato un incremento della troponina. In questi ultimi pazienti, era stata formulata una diagnosi di danno cardiaco acuto virus correlato.

Complicanze gravi della patologia, oltre all'ARDS sono state: danno cardiaco acuto (12%), insufficienza renale acuta (7%), co-infezioni batteriche (10%), shock (7%).

Nella stessa data, Zhu N pubblica sul *New England Journal of Medicine (NEJM)*: "A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019" in cui viene documentato il processo che ha portato all'isolamento del 2019-nCoV.

Chan JF, inoltre, pubblica su *The Lancet* "A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster", ipotizzando la trasmissione interumano nell'ambito di un cluster familiare nel quale 5 di 6 persone infette erano state in Wuhan ma non nel mercato. In questo studio, inoltre, un paziente di 10 anni asintomatico, positivo, mostrava opacità polmonari a vetro smerigliato.

Il **25 gennaio**, il Ministero della Salute emana un'ordinanza nella quale viene specificato che i passeggeri, le compagnie di volo, le società e gli enti aeroportuali che sbarcano in Italia e provenienti da Paesi dove si è verificata trasmissione autoctona, sono tenuti a rispettare le misure di sorveglianza sanitaria. Nella stessa ordinanza, con contratti di incarico di collaborazione coordinata continuativa per il ministero della Salute con durata di 90 giorni vengono impiegati: 76 medici, 4 psicologi, 30 infermieri a supporto del monitoraggio dell'epidemia (frontiere e gestione del numero verde 1500). Vengono anche garantite misure atte a tutelare la privacy dei passeggeri.

Il 26 gennaio, l'OMS rettifica il proprio documento in merito al virus e, alla luce delle nuove notizie, alza il livello di pericolosità della Cina a "Molto Alto" e al resto del mondo a "Alto".

Il **28 gennaio**, una delegazione OMS guidata dal Direttore Generale si reca a Pechino per incontrare le autorità cinesi, capire meglio le iniziative da loro prese e offrire assistenza. Il Direttore Generale OMS concorda con le autorità cinesi sulla decisione d'inviare in missione in Cina una squadra internazionale di autorevoli scienziati, al fine di comprendere meglio il contesto locale e le azioni intraprese, scambiando informazioni ed esperienze maturate.

Il **29 gennaio**, viene pubblicato online sul *NEJM*: "*Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*". Li Q., descrive demograficamente una popolazione di 425 casi confermati in Wuhan, sottolineando le seguenti caratteristiche: l'età media dei pazienti affetti è di 59 anni con una prevalenza nel sesso maschile (56%); il periodo medio di incubazione è di 5.2 giorni (range 2-14 giorni); circa la metà dei pazienti adulti ha un'età superiore ai 60 anni; nelle fasi precoci il numero di nuovi infetti si duplicava ogni 7.4 giorni; l' R_0 era di 2.2.

Il **30 gennaio**, il Direttore Generale OMS riconvoca la Emergency Committee (EC), prima dei 10 giorni convenuti. **Questa volta, la EC raggiunge un consenso unanime e avverte il Direttore Generale che la situazione rappresenta un'emergenza sanitaria di carattere internazionale - Public Health Emergency of International Concern (PHEIC).** Il Direttore Generale accoglie la raccomandazione e dichiara la diffusione del nuovo coronavirus (2019-nCoV) una PHEIC. È la sesta volta che l'OMS dichiara una PHEIC da quando l'IHR è stato costituito nel 2005. Il rapporto OMS del 30 gennaio presenta 7818 casi confermati nel mondo, la quasi totalità in Cina - con 82 casi in 18 Paesi fuori dalla Cina. **L'OMS valuta il rischio della Cina "Molto Alto" e "Alto" nel resto del mondo;** raccomanda di evitare contatti con persone che hanno sintomi da infezioni acute delle vie respiratorie e animali; chi ha infezioni acute delle vie respiratorie dovrebbe coprirsi quando tossisce/starnutisce, usare fazzoletti monouso e lavarsi le mani; negli ospedali va incrementata la prevenzione e il controllo delle infezioni standard soprattutto in pronto soccorso (PS), ma senza specifiche indicazioni; non vengono previste misure per viaggiatori, ma occorre riferire i propri viaggi in caso di sintomi.

Sempre il 30 gennaio, in Italia si accertano i primi due casi: due turisti cinesi ricoverati all’Ospedale Spallanzani. Il premier Giuseppe Conte annuncia la chiusura del traffico aereo da e per la Cina e il Ministero della Salute emette un’ordinanza (GU n.26 del 1-2-2020): Misure profilattiche contro il nuovo Coronavirus (2019 – n CoV). (20A00738).

Il **31 gennaio**, il Ministro della Salute, Onorevole Roberto Speranza, rinnova la richiesta alla task force di definire scenari epidemiologici attraverso uno studio con esperti di modellistica. I modelli frutto di questo studio verranno condivisi al tavolo del Comitato Tecnico Scientifico (CTS) il giorno **14 febbraio**.

Febbraio 2020

Il **3 febbraio**, l’OMS diffonde il Piano di preparazione e risposta strategica per la comunità internazionale (*Strategic Preparedness and Response Plan*) per aiutare a proteggere soprattutto i Paesi con i sistemi sanitari più deboli.

L’epidemia di Coronavirus ha superato per mortalità la precedente epidemia di SARS, che aveva colpito la Cina nel 2000/2002.

L’8 febbraio, viene confermata per la prima volta la **trasmissibilità del virus attraverso aerosol**. Secondo l’OMS i casi di contagio in Cina si stanno stabilizzando, anche se è troppo presto per ritenere che il picco del virus sia stato raggiunto.

L’11 e 12 febbraio, l’OMS formalmente chiama COVID-19 la malattia indotta dal 2019-nCoV, che l’*International Committee on Taxonomy of Virus* rinomina come **SARS-CoV-2**.

Il **12 febbraio**, la prima versione degli studi basati su modelli matematici richiesti alla task force successivamente aggiornata al **4 marzo**, è stata presentata al Comitato Tecnico-Scientifico per il necessario approfondimento.

Il **13 febbraio**, su richiesta dell’Italia, rappresentata dal Ministro Roberto Speranza, si tiene a Bruxelles una riunione straordinaria dei Ministri della Salute del Consiglio dell’Unione Europea.

L'OMS comunica che i nuovi casi di contagio registrati il giorno precedente nella provincia di Hubei – per la prima volta da gennaio – sono in calo (1.600), così come è calato – rispetto al trend dei giorni precedenti – il numero dei nuovi contagiati nel resto della Cina (377). Gli esperti sottolineano che si tratta di un calo fisiologico dovuto alle modifiche del criterio di conteggio che, una volta riportato nei criteri OMS, rappresenta al contrario un'impennata nel numero delle vittime e dei contagiati. Secondo alcuni esperti, inoltre, il picco dell'epidemia ancora non si sarebbe manifestato e potrebbe arrivare verso la fine di febbraio.

Il **14 febbraio** l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), identifica, in un **documento ufficiale, come “bassa” la possibilità di diffusione del contagio in Europa**. A questa data **i contagi in Italia risultano 3**, tutti importati dalla Cina, mentre **i casi totali in Europa sono 46**.

Il **18 febbraio**, il numero delle vittime nel mondo sale a 1.873, mentre i contagiati sono 73.335. Ma l'OMS, i cui esperti sono già da un paio di giorni in Cina per controllare i numeri dei contagi, **mette in guardia contro inutili allarmismi e misure sproporzionate**. Infatti, per il tredicesimo giorno consecutivo, si ha un calo dei casi giornalieri censiti in Cina fuori dalla regione dell'Hubei, anche se simili cali possono rivelarsi temporanei, perché altri focolai possono scoppiare soprattutto nelle grandi città. A Wuhan – dove la situazione nelle strutture sanitarie è sempre più degradata – il governo locale ha previsto continui controlli "porta-a-porta" per identificare i possibili contagiati e porli subito in quarantena.

Il **21 febbraio**, viene pubblicato su *JAMA* da Bai Y., lo studio: *“Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19”*. Si tratta di una supposizione a partire da un unico tampone positivo in un asintomatico che potenzialmente avrebbe infettato 5 persone in famiglia.

Il **21-22 febbraio, in Italia** vengono confermati alcuni nuovi casi locali. **A seguito del contagio, la Lombardia e il Ministero della Salute emettono un'ordinanza congiunta che impone a dieci Comuni, in provincia di Lodi, il divieto di eventi pubblici con sospensione di tutte le attività**

lavorative (a esclusione di quelle di pubblica utilità), con contestuale divieto per i treni di fermarsi alle stazioni dei Comuni interessati. In serata, viene data notizia **del primo decesso in Italia** a causa del virus, un settantasettene. Vengono confermati anche i primi casi in Israele e Libano.

Il **22 febbraio**, la rivista *The Lancet* pubblica “*COVID-19: what is next for public health?*”. Heymann DL, per conto del *WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards (STAG-IH)*, sottolinea come, il nuovo coronavirus si replica in maniera efficiente nelle vie aeree superiori ed è la causa di una SARS a esordio improvviso, analogamente ad altri coronavirus convenzionali. Gli individui infetti producono una grande quantità di virus nelle vie aeree superiori durante la fase prodromica; pertanto, le attività della vita quotidiana, possono contribuire alla diffusione dell’infezione. **Per contro, la trasmissione di SARS-CoV non si manifesta durante il periodo prodromico, ma quando i pazienti sono sintomatici e con sintomi severi.** Nello stesso studio vengono identificati tre pattern di decorso clinico dell’infezione: lieve con sintomi delle vie aeree superiori; polmonite *non-life-threatening*; polmonite severa che evolve in ARDS entro 7-8 giorni dall’esordio dei sintomi delle vie aeree superiori e che richiede supporto vitale avanzato.

Il **23 febbraio**, viene pubblicato il DL n°6 recante “Misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell’emergenza epidemiologica da COVID-19”. In serata, il Presidente Conte ha, quindi, firmato il Dpcm 23 febbraio 2020 di attuazione delle disposizioni del DL 6/2020 per i Comuni delle Regioni Lombardia e Veneto interessati dalle misure di contenimento del contagio da Coronavirus.

Il **24 febbraio**, il Ministro dell’Economia e delle Finanze, Onorevole Roberto Gualtieri, firma il decreto ministeriale che interviene sugli adempimenti a carico dei contribuenti residenti nelle zone interessate dal Decreto della Presidenza del Consiglio, recante Misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell’emergenza dal virus Covid-19.

Il **25 febbraio**, l’OMS afferma che se non si risiede in area epidemica, non si è viaggiato verso tali aree o si è stato in stretto contatto con qualcuno sintomatico proveniente da tali aree la possibilità

di ammalarsi è bassa; se si è stati in area epidemica occorre seguire le indicazioni perché si è ad alto rischio.

Il **25 febbraio**, il Presidente Conte firma un nuovo Dpcm che introduce nuove misure in materia di svolgimento delle manifestazioni sportive di ogni ordine e disciplina, di organizzazione delle attività scolastiche e della formazione superiore, di prevenzione sanitaria presso gli Istituti penitenziari, di regolazione delle modalità di accesso agli esami di guida, di organizzazione delle attività culturali e per il turismo.

Solo il **27 febbraio**, l'OMS pubblica delle linee-guida ad interim "*Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19)*" nelle quali stabilisce quali sono le più efficaci misure preventive in comunità.

Queste includono:

- Igiene delle mani con soluzioni a base alcolica se le mani non sono particolarmente sporche; in quest'ultimo caso utilizzare acqua e sapone
- Evitare di toccare occhi, naso e bocca
- Praticare tosse e starnuti nella piega del gomito o in fazzoletti monouso da buttare immediatamente
- Utilizzare una mascherina in caso di sintomi respiratori e lavare immediatamente le mani dopo aver posizionato la stessa
- Mantenere un distanziamento sociale di almeno 1 metro da persone con sintomi respiratori
- Utilizzare la telemedicina per casi sospetti di COVID-19
- Utilizzare barriere fisiche di vetro o di plastica nelle aree dove i pazienti si presentano, quali le aree triage e le farmacie
- Non sono ammessi visitatori per i pazienti

Per gli operatori sanitari:

- Gli operatori sanitari non direttamente coinvolti nella gestione dei pazienti non dovrebbero entrare nelle stanze
- La tipologia di DPI per gli operatori sanitari dipende dal *setting* clinico in cui essi operano e dall'attività dell'operatore stesso
- Per procedure che generano aerosol (intubazione, manovre rianimatorie, tracheostomia, broncoscopia, ecc) gli operatori sanitari impegnati nella stessa dovrebbero utilizzare mascherine del tipo N95 o FFP2 o equivalenti, protezione per gli occhi, guanti e camice
- Usare gli stessi presidi respiratori senza rimuoverli per pazienti affetti dalla stessa condizione: utilizzare una stessa mascherina per più di 4 ore può generare comunque *discomfort*

Per persone asintomatiche non si raccomanda alcun tipo di mascherina, in quanto non indicata, può causare costi non necessari e generare un falso senso di sicurezza che può portare a negligenza di altre essenziali misure di prevenzione.

Il **28 febbraio**, viene pubblicato il “*Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease*”, in cui si precisa che il virus ha origini zoonotiche. Dalle sequenze del genoma, il pipistrello sembra essere il ‘serbatoio’ del virus, ma gli ospiti intermedi non sono ancora stati identificati.

Il **28 febbraio**, il Consiglio dei Ministri, ritenuta la straordinaria necessità e urgenza di emanare ulteriori disposizioni per contrastare l'emergenza epidemiologica da COVID-19, adottando misure non solo di contrasto alla diffusione del predetto virus, ma anche di contenimento degli effetti negativi che sta producendo sul tessuto socio-economico nazionale, ha approvato un nuovo decreto-legge che introduce misure urgenti di sostegno per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19.

Marzo 2020

Il **1 marzo**, Kampf G. pubblica *"Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents"* sulla rivista *J Hosp Infect*. Lo studio è una 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 documenta 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 un minuto disinfettando le superfici con etanolo al 62-71%, perossido d'idrogeno allo 0.5%, ipoclorito di sodio allo 0.1%. Altri agenti quali biocidi come 0,05 e 0,2% di benzalconio cloruro o 0,02% di clorexidina digluconato risultano meno efficaci. Gli autori concludono dicendo che, poiché non sono disponibili terapie efficaci contro il SARS-CoV-2, il contenimento precoce e la prevenzione di future diffusioni rivestirà un ruolo cruciale per bloccare l'epidemia in corso.

Il **1 marzo**, in attuazione del decreto-legge 23 febbraio 2020 n. 6, il Presidente Conte ha adottato un proprio decreto, che recepisce e proroga alcune delle misure già adottate per il contenimento e la gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 e ne introduce ulteriori, volte a disciplinare in modo unitario il quadro degli interventi e a garantire uniformità su tutto il territorio nazionale all'attuazione dei programmi di profilassi.

Il **2 marzo**, il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie ha annunciato di aver **aumentato il livello di rischio da "Moderato" ad "Alto" per le persone nell'Unione Europea.**

Il **2 marzo**, viene pubblicato sulla GU, n. 53, il DL "Misure urgenti di sostegno per le famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19" nel quale vengono indicate le misure attuate per il sostegno ai cittadini. All'art. 29 vengono delineate "Misure urgenti relative al corso di formazione specifica in medicina generale triennio 2019-2022" con il quale vengono ammessi con riserva a frequentare il corso di medicina generale relativo al triennio

indicato, anche i laureati in medicina e chirurgia, collocatisi utilmente in graduatoria, che non possono sostenere l'esame di stato per l'abilitazione all'esercizio della professione a seguito di quanto disposto con l'ordinanza emessa dal Ministero dell'università e della ricerca in data 24 febbraio 2020. L'abilitazione, viene specificato, dovrà essere conseguita dai suddetti corsisti entro e non oltre la prima sessione utile degli esami di stato fissata dal suddetto ministero. All'art. 34 vengono stabilite "disposizioni finalizzate a facilitare l'acquisizione di dispositivi di protezione medicali". In questo articolo il Dipartimento di protezione civile, nell'ambito delle risorse disponibili, si fa carico di acquisire DPI. Al comma 3 viene stabilito come, "in relazione all'emergenza di cui al presente decreto, in coerenza con le linee guida dell'OMS e in conformità alle attuali evidenze scientifiche, è consentito fare ricorso alle mascherine chirurgiche, quale dispositivo idoneo a proteggere gli operatori sanitari; sono utilizzabili anche mascherine prive del marchio CE previa valutazione da parte dell'ISS".

Il **3 marzo** l'OMS aggiunge la definizione di caso "sospetto", "probabile" o "confermato". Nella stessa data, Zhang L. sulla rivista *J Med Virol*, pubblica la revisione: "*Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review*". In questa revisione viene proposta, come terapia di supporto, la supplementazione di vitamina A (per il potenziale antiinfettivo), di vitamina B (per rafforzare la risposta immunitaria), di vitamina C (per supportare la risposta immunitaria e per proteggere contro l'infezione), di vitamina D (una cui carenza è stata associata a infezione da coronavirus nei bovini), di vitamina E (che analogamente alla carenza di vitamina D è stata associata a infezione da coronavirus nei bovini, svolge un effetto antiossidante e una sua carenza peggiora il danno miocardico da coxsackie B3 in modelli murini). Questo studio che suggerisce supporti vitaminici di dubbia o nulla utilità indica chiaramente come, ancora in quella data, le opzioni terapeutiche suggerite fossero assai limitate e discutibili.

Il **4 marzo**, la rivista *JAMA* pubblica lo studio intitolato: *“Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient”*. Ong SWX., analizza le stanze di 3 pazienti sintomatici affetti da SARS-CoV-2 per documentare la persistenza del virus in differenti siti e superfici. In particolare il virus è stato rinvenuto nei bocchettoni di fuoriuscita dell’aria; nei bagni (tazza, lavandino, maniglia delle porte) ma non è più evidente dopo le comuni norme di decontaminazione. Il virus non viene rinvenuto nell’aria della stanza e, sebbene un paziente non manifestasse diarrea, era stata documentata la positività in PCR delle feci per il virus. La via di trasmissione oro-fecale del virus, quindi, deve essere tenuta in conto.

Il **4 marzo**, in serata, il Presidente Conte firma nuovo Dpcm con misure riguardanti il contrasto e il contenimento sull'intero territorio nazionale del diffondersi del Coronavirus.

Il **5 marzo**, viene pubblicato su *NEJM* da Rothe C., lo studio: *“Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany”*. In questo studio si descrive un cluster lavorativo di contagio a partire da un caso asintomatico. Una donna cinese giunge in Germania asintomatica per una riunione. Al rientro in Cina manifesta i segni della patologia. Il collega tedesco con cui ha avuto contatti avvisa la propria azienda che predispone l’esecuzione del test che risulta positivo sebbene anch’egli fosse asintomatico. A sua volta, prima della manifestazione dei sintomi, il “caso” tedesco infetta tre colleghi.

L’**8 marzo**, viene emesso il D.P.C.M. “ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n.6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell’emergenza epidemiologica da COVID-19”. In questo documento, all’art.1 vengono identificate misure urgenti di contenimento del contagio nella regione Lombardia e nelle province di Modena, Parma, Piacenza, Reggio nell’Emilia, Rimini, Pesaro e Urbino, Alessandria, Asti, Novara, Verbano-Cusio-Ossola, Vercelli, Padova, Treviso, Venezia. All’art.2 vengono identificate “Misure per il contrasto e il

contenimento dell'intero territorio nazionale del diffondersi del virus COVID-19". In questo Dpcm vengono differenziate le misure nelle zone ad alto contagio, più restrittive, rispetto alle misure valide sul territorio nazionale. All'allegato 1 vengono specificate misure igienico-sanitarie. Con l'entrata in vigore (8 marzo 2020) del Dpcm, cessano di produrre effetti i decreti del Presidente del Consiglio dei Ministri 1 marzo e 4 marzo 2020.

Il **9 marzo**, l'Italia impone una quarantena a livello nazionale, limitando i viaggi, tranne che per cause di necessità, lavoro e sanitarie.

Online viene pubblicato sulla rivista *Cell* il manoscritto intitolato: "*Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein*". Wall A., riporta la struttura del virus e ipotizza che il veicolo per l'ingresso nelle cellule alveolari sia ACE2.

Il **9 marzo, la fine di poter compiutamente affrontare una situazione epidemica di portata mai precedentemente registrata** viene emanato il DL n.14 (GU n.62) con "disposizioni urgenti per il potenziamento del servizio sanitario nazionale in relazione all'emergenza COVID-19 (20G00030) nel quale vengono indicate misure straordinarie per l'assunzione degli specializzandi iscritti all'ultimo o al penultimo anno delle scuole di specialità. Tali incarichi di lavoro possono anche essere assegnati a laureati in medicina, purché in possesso dell'abilitazione e iscritti agli ordini professionali. Le assunzioni faranno ricorso anche al personale in graduatoria e al personale eventualmente in quiescenza. Vengono anche emanate misure urgenti per il reclutamento di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta. All'art. 10 vengono indicate disposizioni per garantire l'utilizzo di dispositivi medici per ossigenoterapia. Il Presidente del Consiglio dei Ministri nella stessa data, estende le misure dell'articolo 1 del DPCM dell'8 marzo a tutto il territorio nazionale, vieta ogni forma di assembramento, sostituisce, rendendole più restrittive, le misure sportive del DPCM. È inoltre vietata ogni forma di assembramento di persone in luoghi pubblici o aperti al pubblico. Tali

disposizioni producono effetto dalla data del 10 marzo 2020 e sono efficaci fino al 3 aprile 2020.

Sulle disposizioni contenute nel decreto è stata pubblicata una sezione FAQ.

Solamente l'11 marzo, l'OMS, molto preoccupata sia per gli allarmanti livelli di diffusione e severità della malattia, sia per quelli di inazione da parte degli Stati, dichiara ufficialmente COVID-19 una pandemia. In Italia si prendono misure più restrittive: vengono per esempio chiusi totalmente bar e ristoranti ecc. (prima di questa data bar e ristoranti potevano lavorare dalle 6:00 alle 18:00).

L'11 marzo, il Presidente del Consiglio dei Ministri sospende le attività di vendita al dettaglio, eccetto che di generi alimentari e sospende le attività di ristorazione ad esclusione delle mense e dei catering. Restano aperte edicole, farmacie, parafarmacie e tabaccai. Sono sospese le attività inerenti alla persona (parrucchieri, estetisti, barbieri). Restano garantiti i servizi bancari, finanziari, assicurativi, le attività nel settore agricolo e zootecnico di trasformazione agro-alimentare.

Il 13 marzo, viene pubblicato da Tang N., su *J Thromb Haemost* l'articolo: "*Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia*". In questo studio, viene documentata un'alterazione dei parametri coagulativi indicativi di coagulazione intravascolare disseminata nei pazienti con outcome peggiore.

Il 16 marzo, Metha P., pubblica su *Lancet* "*COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*". In questo studio, la tempesta citochinica scatenata dall'infezione da SARS-CoV-2 viene paragonata alla linfocitopenia emofagocitica. Evidenze scientifiche indicano che un sottogruppo di pazienti con forma severa potrebbe avere una *cytokine storm syndrome*. Pertanto raccomandano l'identificazione e il trattamento dell'iperinfiammazione utilizzando i criteri per la linfocitopenia emofagocitica con la determinazione di un *H score*, usando terapie approvate (quali anakinra) e con comprovato profilo di sicurezza, per ridurre la mortalità. In caso di sindrome iperinfiammatoria viene anche consigliato l'uso di corticosteroidi.

Il **17 marzo** sempre su *NEJM* viene pubblicato da van Doremalen N., lo studio “*Aerosol and surface stability of SARS-CoV2 as compared with SARS-CoV-1*”. Questo studio ha verificato le possibilità di trasmissione per aerosol e fomite di SARS-CoV-2, paragonandola a quella già saggiata su SARS-CoV. La capacità di rimanere relativamente attivi e infettivi in ambiente per molte ore (e a volte per giorni) è per i due virus comparabile. 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.

Il **17 marzo** viene emanato il D.L. n.18: “Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per le famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19”, pubblicato su GU n. 70, edizione straordinaria. In questo DL viene stabilito un supporto finanziario al SSN, un potenziamento delle risorse umane del Ministero della Salute, un potenziamento delle reti di assistenza territoriale, viene data facoltà alle regioni e alle provincie autonome di attivare, anche in deroga ai requisiti autorizzativi e di accreditamento, aree sanitarie temporanee sia all'interno che all'esterno di strutture di ricovero e cura. Viene stabilita l'erogazione di fondi per la produzione e la fornitura di DPI. Viene inoltre stabilito che il Capo del dipartimento della protezione civile può disporre di beni mobili e/o immobili anche di privati in base alle necessità. Si stabilisce l'arruolamento temporaneo di medici e infermieri militari, l'assunzione di personale tecnico di supporto e il potenziamento delle strutture della sanità militare. Nel lungo DL vengono, inoltre, stabilite misure straordinarie per la produzione di mascherine e di DPI oltre che disposizioni urgenti inerenti la sperimentazione di farmaci e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica in corso.

Il **18 marzo**, l'OMS lancia il Solidarity Trial, un clinical trial internazionale che ha lo scopo di favorire la ricerca in tutto il mondo e trovare cure efficaci per la malattia.

Nella stessa data, Cao B., pubblica su *NEJM*: “*A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*”. In questo trial sono stati arruolati 199 pazienti con SARS-CoV-2, con una saturazione dell'ossigeno $\leq 94\%$ in aria ambiente o con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg randomizzati 1:1 a ricevere lopinavir-ritonavir associati a terapia di supporto o terapia di supporto da sola. Gli autori concludono **che l'associazione degli antivirali alla terapia di supporto non documenta alcun beneficio in pazienti adulti ospedalizzati rispetto a quelli trattati con la sola terapia standard in termini di miglioramento clinico e con mortalità paragonabile tra i due gruppi**. Viene, inoltre, documentata una maggior incidenza di effetti collaterali nel gruppo sperimentale.

Sempre il **18 marzo**, l'EMA fornisce indicazioni sull'uso di FANS per COVID-19. In particolare viene ribadito che non esistono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra ibuprofene e peggioramento del decorso clinico di COVID-19. Nelle schede tecniche dei FANS è già specificato che il loro utilizzo potrebbe mascherare i sintomi di un peggioramento dell'infezione e raccomanda la necessità tempestiva di condurre studi epidemiologici sull'argomento.

Il **19 marzo**, Zou L., sul *NEJM* pubblica il lavoro: “*SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients*”. In questo studio, che analizza 17 pazienti sintomatici infettati da SARS-CoV-2, la carica virale in naso e faringe è molto alta e viene evidenziata già precocemente alla comparsa dei sintomi. Viene, quindi, suggerito che il pattern di diffusione del virus è paragonabile, più che allo storico SARS-CoV, all'influenza.

Lancet Infect Dis pubblica il lavoro: “*Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19*”. In questo lavoro Liu Y., evidenzia come il viral load, documentato entro 1 settimana dall'esordio dei sintomi, dei pazienti con manifestazioni severe di malattia, sia 60 volte più alto di quello riscontrato nei pazienti con manifestazioni lievi; in questi ultimi, oltre ad una minor carica virale, si evidenzia una

clearance più veloce del virus con un 90% di test negativi in RT-PCR al giorno 10 post esordio di malattia. Tutti i pazienti con manifestazioni severe, invece, avevano tamponi ancora positivi a 10 giorni dall'esordio. Gli autori quindi concludono che la valutazione del viral load può essere d'ausilio per predire l'outcome dei pazienti.

Il **20 marzo**, Gautret P., su *Inter J Antimicrob Agents*, pubblica il lavoro: *“Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial”*. L'idrossiclorochina ha dimostrato attività in vitro contro SARS-CoV-2. *In vivo*, l'idrossiclorochina dimostra un migliore profilo di sicurezza della cloroquina, soprattutto se utilizzata per lunghi periodi e mostra minori interazioni farmacologiche. Controindicazioni al suo utilizzo sono: retinopatia, difetto di G6PD, allungamento del QT.

Il **24 marzo**, Consiglio dei Ministri n. 38 ha approvato un decreto-legge (Decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19) che introduce misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19. Il decreto prevede che, al fine di contenere e contrastare i rischi sanitari e il diffondersi del contagio, possano essere adottate, su specifiche parti del territorio nazionale o sulla totalità di esso, per periodi predeterminati, ciascuno di durata non superiore a trenta giorni, reiterabili e modificabili anche più volte fino al termine dello stato di emergenza, fissato al 31 luglio 2020 dalla delibera assunta dal Consiglio dei Ministri del 31 gennaio 2020, una o più tra le misure previste dal decreto stesso. L'applicazione delle misure potrà essere modulata in aumento ovvero in diminuzione secondo l'andamento epidemiologico del predetto virus, una o più tra le misure previste dal decreto stesso, secondo criteri di adeguatezza specifica e principi di proporzionalità al rischio effettivamente presente. Al termine della riunione il Presidente Conte ha illustrato il decreto-legge in conferenza stampa.

Il **27 marzo**, *JAMA Cardiology* pubblica *“Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”*. Gao T., documenta come **un danno miocardico si**

associa a outcome fatale nei pazienti affetti da COVID-19. La prognosi dei pazienti con patologie cardiovascolari di base che non presentano un danno miocardico è relativamente più favorevole. Il danno miocardico è associato a disfunzione cardiaca e tachiaritmia ventricolare.

Nella stessa giornata, Tang N., pubblica su *J Thromb Haemost* l'articolo: "*Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*". In questo studio, vengono analizzati 449 pazienti affetti da COVID-19 in forma severa. Di questi, 99 hanno ricevuto eparina a basso peso molecolare per almeno 7 giorni e sono stati valutati secondo il sepsis-induced coagulopathy. **Gli autori non evidenziano una differenza statisticamente significativa nella mortalità tra il gruppo trattato con eparina e quello non trattato** ma evidenziano come la mortalità a 28 giorni sia più bassa negli eparin-user con SIC score ≥ 4 o DD $>$ di 6 volte rispetto al limite inferiore. Gli autori concludono, quindi, che **l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare è associato a miglior prognosi nei pazienti con manifestazioni severe di COVID-19** associate a elevato SIC score o con d-dimeri marcatamente elevati.

Sempre il **27 marzo**, Shen C., pubblica sulla rivista *JAMA* il lavoro: "*Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma*". In questo studio, vengono riportati i risultati del trattamento con plasma di convalescente somministrato tra il giorno 10 e il giorno 22 dall'ammissione in ospedale di 5 pazienti affetti da forma severa di COVID-19 con insufficienza respiratoria e polmonite severa con progressivo e continuo peggioramento, alto viral load virale nonostante il trattamento antivirale, ventilazione meccanica e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. A seguito della trasfusione di plasma viene documentata: una normalizzazione della temperatura corporea in 3 giorni in 4/5 pazienti; una riduzione del *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e in incremento del $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entro 12 giorni; una riduzione del viral load fino alla negativizzazione entro 12 giorni dalla somministrazione del plasma; incremento del titolo di anticorpi neutralizzanti a seguito della trasfusione al giorno 7.

Aprile 2020

Il **primo aprile**, *The Lancet neurology* pubblica: “*Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?*”. Zhao H., riporta il primo caso di possibile associazione tra SARS-CoV-2 e sindrome di Guillain-Barré e invita a considerare eventuali altre problematiche neurologiche associate all’infezione.

Il **3 aprile**, il CDC documenta come **il 25% dei pazienti infettati potrebbe non manifestare sintomi; al contempo è noto che i pazienti asintomatici possono trasmettere il virus**. Sulla base di queste evidenze, il CDC raccomanda anche agli individui sani di coprire naso e bocca con sciarpe, bandane o mascherine fatte in casa, sebbene queste ultime non siano ideali, quando sono in aree pubbliche. Il CDC non raccomanda l’utilizzo di N95, in quanto questi presidi dovrebbero essere riservati agli operatori sanitari così come le mascherine chirurgiche dovrebbero essere limitate al personale sanitario.

L’**8 aprile**, Fang L., pubblica su *Lancet Respir Med* l’articolo: “*Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?*”. In questo studio, viene eseguita una revisione di alcune casistiche pubblicate in letteratura per documentare che, i pazienti affetti da diabete mellito, ipertensione, malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, hanno una mortalità più alta a seguito dell’infezione. SARS-CoV-2 lega ACE2 che è espresso dalle cellule epiteliali di polmone, intestino, reni e vasi sanguigni. I pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 e 2 trattati con ACE inibitori o con inibitori del recettore dell’angiotensina 2 tipo 1, hanno più elevati livelli di ACE2 comparati alla restante popolazione. L’ipertensione arteriosa è spesso trattata con queste due tipologie di farmaci. Si ipotizza che l’incremento di ACE2 possa facilitare l’infezione da SARS-CoV-2. Se questa ipotesi dovesse essere confermata, ci sarebbe un conflitto nel trattamento poiché ACE2 riduce l’infiammazione ed è stato proposto come potenziale farmaco per la malattia infiammatoria polmonare.

Il **9 aprile**, *The Lancet Haematology* pubblica lo studio intitolato: *“Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19”*. In questo lavoro Wang T., sottolinea come i pazienti affetti da COVID-19 sviluppano numerose comorbidità che li pongono a rischio sia di eventi tromboembolici che di sanguinamento. Pertanto, una valutazione del rischio di entrambi questi eventi è fondamentale per valutare la necessità di una profilassi anticoagulante e la sua eventuale durata. In questo lavoro viene dimostrato anche che, sulla coorte di pazienti analizzati, i pazienti maggiormente a rischio, secondo gli score internazionali, di tromboembolismo, presentavano un outcome peggiore rispetto a quelli giudicati a basso rischio.

Il **13 aprile**, Sanders J., sulla rivista *JAMA* pubblica: *“Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review”*. In questa revisione vengono passati in rassegna tutti i trattamenti proposti nel tempo per COVID-19, sia sulla base delle evidenze pre-cliniche, sia sulla base della revisione di casi e/o trial pubblicati in letteratura, sia sulla base di trial clinici aperti, arruolanti ma i cui risultati ancora non sono stati pubblicati. In particolare, vengono analizzati farmaci potenzialmente in grado di inibire la penetrazione del virus all'interno della cellula (Albidol, cloroquina/idrossicloroquina, camostat mesilato), farmaci in grado di inibire la replicazione virale (lopinavir, darunavir, inibitori della 3 chimotrypsin like proteasi; ribavirin, remdesivir, favipiravir, inibitori dell'RNA polimerasi RNA dipendente), inibitori della risposta infiammatoria mediata dal virus e in particolare dell'Il-6 (tocilizumab e sarilumab). Per nessuno di questi farmaci sono però al momento disponibili risultati di trials clinici controllati.

Il **23 aprile**, Roback JD, sulla base del precedente lavoro di Shen C., del 27 marzo, pubblica su *JAMA*: *“Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic”*, raccomandando di collezionare in tutti gli ospedali il plasma da donatori convalescenti per COVID-19 preferibilmente sulla fine dell'onda infettiva o alla dimissione; il plasma così raccolto dovrebbe

essere testato, congelato e distribuito agli ospedali che trattano pazienti infetti. Questo approccio potrebbe rivelarsi utile nei pazienti che ancora non hanno sviluppato una risposta umorale.

Il **24 aprile**, su *Science*, Wadman M., pubblica: *“A rampage through the body. The lungs are ground zero, but COVID-19 also tears through organ systems from brain to blood vessels”*. In questo lavoro, attraverso un’interessante infografica, vengono evidenziati gli organi target, ad oggi conosciuti, di SARS-CoV-2. Il meccanismo di penetrazione del virus negli organi potrebbe essere comunemente associato al suo recettore ACE2. In particolare, ACE2 oltre ad essere presente sulle cellule alveolari del polmone, è anche presente sulle cellule endoteliali dei vasi sanguigni dove svolge un ruolo di regolazione della pressione arteriosa. Questo potrebbe spiegare perché i pazienti con patologie vascolari preesistenti sono più a rischio di forme gravi. ACE 2 è anche presente nel cervello e nella corteccia neurale. Viene quindi riassunto come il virus possa colpire, direttamente o indirettamente, tutti gli organi e, in particolare: polmoni, vie aeree superiori, sistema cardio-circolatorio, cervello, congiuntive, intestino, fegato, reni.