

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

*“Pandemia da SARS-CoV-2: Analisi clinico epidemiologica
dei pazienti afferenti al Policlinico San Martino nel corso
della prima ondata”*

RELATORE

Chiar.mo Prof. *Giuseppe Murdaca*

CANDIDATO

Chiara Russo Artimagnella

CORRELATORE

Chiar.mo Prof. *Andrea Orsi*

Anno accademico 2019-2020

Indice

1. INTRODUZIONE.....	3
2.COVID-19	4
2.1 Epidemiologia.....	4
2.2 Eziologia.....	5
2.2.1SARS-CoV-2	6
2.3 Patogenesi.....	7
2.3.3 Ruolo dell'IL-6	10
2.4. Trasmissione.....	10
2.5 Fattori di rischio.....	12
2.5.1 Età	13
2.5.2 Diabete.....	14
2.5.3 BPCO.....	15
2.5.4 Obesità.....	15
2.5.5 Insufficienza renale cronica	16
2.5.6 Malattie cardiovascolari e ipertensione	16
2.6 Decorso clinico	17
2.7 Manifestazioni cliniche	18
2.7.1 Manifestazioni polmonari	20
2.7.2 Manifestazioni cardiache	21
2.7.3 Manifestazioni neurologiche.....	22
2.7.4 Manifestazioni renali	23
2.7.5 Manifestazioni gastrointestinali	23
2.8. Diagnosi	24
2.8.1 rRT-PCR.....	24
2.8.2 Test sierologici anticorpali.....	25
2.8.3 Test rapido antigenico	26
2.8.4 Esami di laboratorio	26
2.8.5 Tomografia computerizzata	27
2.9 Terapia.....	27
2.9.1 Terapia antivirale	28
2.9.2 Terapia immunosoppressiva	29
2.9.3 Terapia con plasma iperimmune	31
2.10 Vaccinazione.....	32
3. PAZIENTE COVID-19 DI ETÀ GERIATRICA.....	34

3.1 Fragilità	34
3.1.1 Fragilità fisica	35
3.2 Multimorbilità.....	35
3.2.1 Sarcopenia.....	36
3.2.2 Malnutrizione	36
3.2.3 Demenza	38
3.3 Inflammaging ed immunosenescenza	38
3.4 Manifestazioni atipiche dell’infezione da COVID-19 nell’anziano.....	40
3.4.1 Manifestazioni neurologiche.....	40
3.4.2 Delirium.....	41
4. SCOPO DELLO STUDIO.....	43
5. MATERIALI E METODI.....	44
6. RISULTATI.....	47
7. CONCLUSIONI.....	53
8. BIBLIOGRAFIA	55

1. Introduzione

Il SARS-CoV-2, acronimo dall'inglese severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, in precedenza denominato nCoV-2019, acronimo di nuovo coronavirus del 2019, è un ceppo virale appartenente alla specie SARS-related coronavirus (SARS-CoV)¹. Si tratta del settimo coronavirus in grado di infettare gli esseri umani. L'origine è ad oggi ancora incerta, ma l'ipotesi più accreditata è che si tratti di un nuovo coronavirus proveniente dai pipistrelli, i quali rappresentano i principali ospiti naturali sia degli Alphacoronavirus che dei Bethacoronavirus, questi ultimi già responsabili della sindrome respiratoria acuta grave (SARS) del 2002 e della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) del 2012².

L'11 febbraio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha attribuito alla sindrome causata dal virus il nome di COVID-19 (abbreviazione dell'inglese COroNaVIrus Disease-2019)³.

I primi casi sono stati identificati intorno alla metà di dicembre 2019 nella città cinese di Wuhan, capitale della provincia di Hubei, in pazienti che mostravano i sintomi di una polmonite ad eziologia sconosciuta. Dopo aver contagiato e provocato la morte di migliaia di persone in Cina, il virus si è poi diffuso a livello mondiale raggiungendo in primis l'Italia e successivamente gli altri Paesi europei e gli Stati Uniti, con un numero di nuovi casi confermati in aumento ogni giorno⁴.

2.COVID-19

2.1 Epidemiologia

I primi casi di COVID-19 sono stati segnalati nel dicembre 2019 a Whuan, nella provincia cinese di Hubei. Da un'indagine epidemiologica iniziale è emerso che la maggior parte dei casi sospetti era collegata ad un mercato locale dove venivano venduti pesce, frutti di mare e altri animali selvatici vivi, tra cui i pipistrelli⁵. Il numero di casi confermati in Cina è cresciuto fino a metà febbraio 2020, per poi iniziare a diminuire dalla fine dello stesso mese⁶.

Dal 18 dicembre 2019 al 29 dicembre 2019 sono stati ospedalizzati cinque pazienti con diagnosi di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) , di cui uno di questi è deceduto. Entro il 2 gennaio 2020, sono stati ricoverati 41 pazienti con la diagnosi di infezione da COVID-19; dei quali meno della metà presentava malattie pregresse, tra cui diabete, ipertensione e malattie cardiovascolari. Si ritiene che il COVID-19 non sia un virus a diffusione molto calda (cioè con una diffusione da un solo paziente a molti altri), ma probabilmente la diffusione è da attribuire ad un numero elevato di pazienti, i quali vengono infettati in vari luoghi e attraverso meccanismi sconosciuti.

Al 22 gennaio 2020 sono stati segnalati un totale di 571 casi di nuovo coronavirus 2019 (COVID-19) in 25 province (distretti e città) della Cina. La China National Health Commission ha riportato i dettagli dei primi 17 decessi fino al 22 gennaio 2020. Il 25 gennaio 2020, è stato confermato un totale di 1975 casi nella Cina continentale con un totale di 56 decessi. Dalla Cina l'infezione si è poi diffusa in altri paesi tra cui: Taiwan, Thailandia, Vietnam, Malesia, Nepal, Sri Lanka, Cambogia, Giappone, Singapore, Repubblica di Corea, Emirati Arabi Uniti, Italia, Stati Uniti, Filippine, India, Australia, Canada, Finlandia, Francia e Germania⁷.

Nel periodo iniziale della pandemia è stato segnalato un tasso di mortalità (CFR) del 15% (sei su 41 pazienti), tuttavia questa stima era stata calcolata su una piccola coorte di pazienti ricoverati. Successivamente, grazie ad un numero di dati a disposizione maggiore, il CFR è diminuito, assestandosi ad un valore tra il 4,3% e l'11,0%. Il tasso riportato fuori dalla Cina a febbraio 2020 è stato ancora più basso, con un valore pari allo 0,4% (2 pazienti su 464). A Singapore, dove le misure di contenimento e il tracciamento sono molto efficaci, il CFR su 631 casi (al 25 marzo 2020) risultava pari allo 0,3%. In altri Stati,

dove queste misure non vengono impiegate, o dove non risultano efficaci, il CFR risulta nettamente più elevato⁸.

Nei 7 giorni tra il 18 e il 24 marzo 2020 la letalità grezza apparente a livello italiano è stata pari al 6%. Durante la seconda ondata pandemica (14-20 ottobre 2020) è emerso invece che il rapporto tra pazienti deceduti e totale dei positivi è pari allo 0,27%. Sempre nello stesso periodo il dato più elevato si è registrato nella Provincia autonoma di Trento, dove il tasso di mortalità ha raggiunto la soglia dello 0,44%. Questo è quanto emerge dall'analisi dell'Instant Report Covid-19 dell'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore⁹.

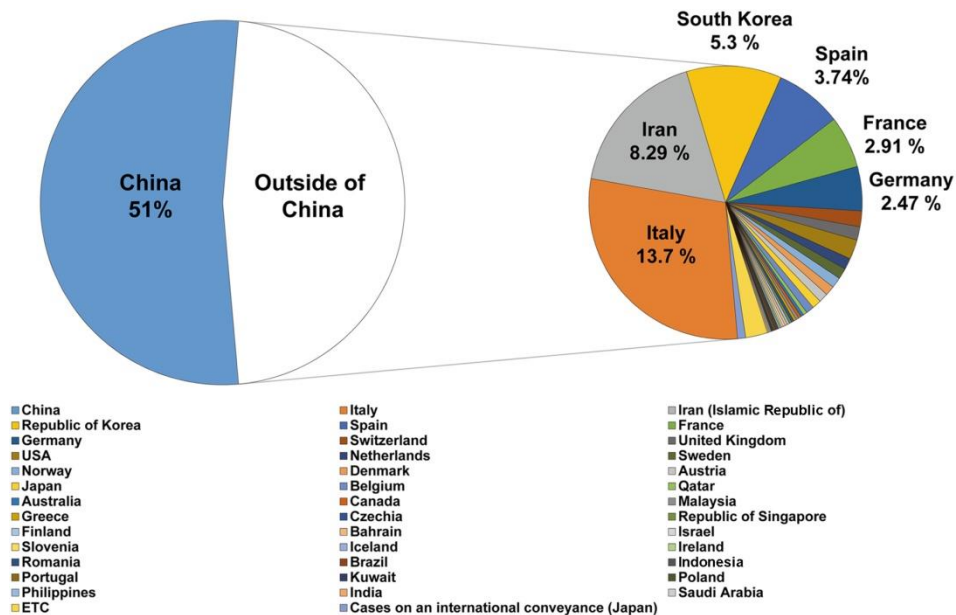


Figura 1: distribuzione globale dei casi confermati di COVID-19 al 15 marzo 2020⁶.

2.2 Etiologia

I coronavirus umani sono caratterizzati dalla presenza di una membrana lipidica che li circonda derivante dalla cellula ospite, dove si inseriscono le proteine virali di superficie che, protrudendo dalla membrana virale (in particolare la proteina spike S), danno la tipica conformazione a “corona” da cui deriva il nome stesso del virus.

I coronavirus (CoV) sono divisi genotipicamente e sierologicamente in quattro sottofamiglie: α , β , γ e δ -CoV. Gli α - e β -CoV sono in grado di infettare i mammiferi,

mentre i γ - e δ -CoV tendono a infettare gli uccelli.

I CoV identificati come virus suscettibili all'uomo sono¹⁰:

Coronavirus umani comuni:

- 229E (α -coronavirus)
- NL63 (α -coronavirus)
- OC43 (β -coronavirus)
- HKU1 (β -coronavirus)

Altri coronavirus umani:

- MERS-CoV (il β -coronavirus responsabile della Middle East respiratory syndrome)
- SARS-CoV (il β -coronavirus responsabile della Severe acute respiratory syndrome)
- SARS-CoV-2 (il β -coronavirus responsabile della Severe acute respiratory syndrome2).

I coronavirus umani comuni causano una sindrome respiratoria lieve caratterizzata per lo più da sintomi lievi quali il raffreddore. Il virus della MERS, della SARS e dell'attuale COVID-19 portano invece a gravi infezioni del tratto respiratorio, potenzialmente fatali, con associati possibili sintomi gastrointestinali, epatici e neurologici.

2.2.1 SARS-CoV-2

Il SARS-CoV-2 è un β -coronavirus a RNA positivo non segmentato, appartenente alla famiglia Coronaviridae, sottogenere Sarbecovirus, sottofamiglia Orthocoronavirinae¹¹.

Analisi genomiche indicano che SARS-CoV-2 condivide l'identità di sequenza rispettivamente del 79,5% e del 50% con il SARS-CoV e il MERS-CoV⁵.

Il SARS-CoV-2, come gli altri coronavirus, presenta quattro proteine strutturali note come:

- proteina S (spike)
- E (envelope)
- M (membrana)
- N (nucleocapside)

La proteina N contiene il genoma, mentre le proteine S, E ed M creano insieme l'involucro virale. La proteina spike è quella che permette al virus di legarsi alla membrana della cellula ospite da infettare¹². Studi di modellizzazione delle proteine sulla proteina S hanno

evidenziato che SARS-CoV-2 presenta un'affinità con i recettori dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2) delle cellule umane, il quale viene utilizzato come "porta" di entrata nella cellula¹³. Successivamente un altro studio cinese ha confermato che ACE2 rappresenta effettivamente il recettore del SARS-CoV-2 (così come per il virus della MERS e della SARS); l'unica differenza è che il SARS-CoV-2 ha un'affinità più elevata con ACE2 umano rispetto al SARS-CoV¹⁴.

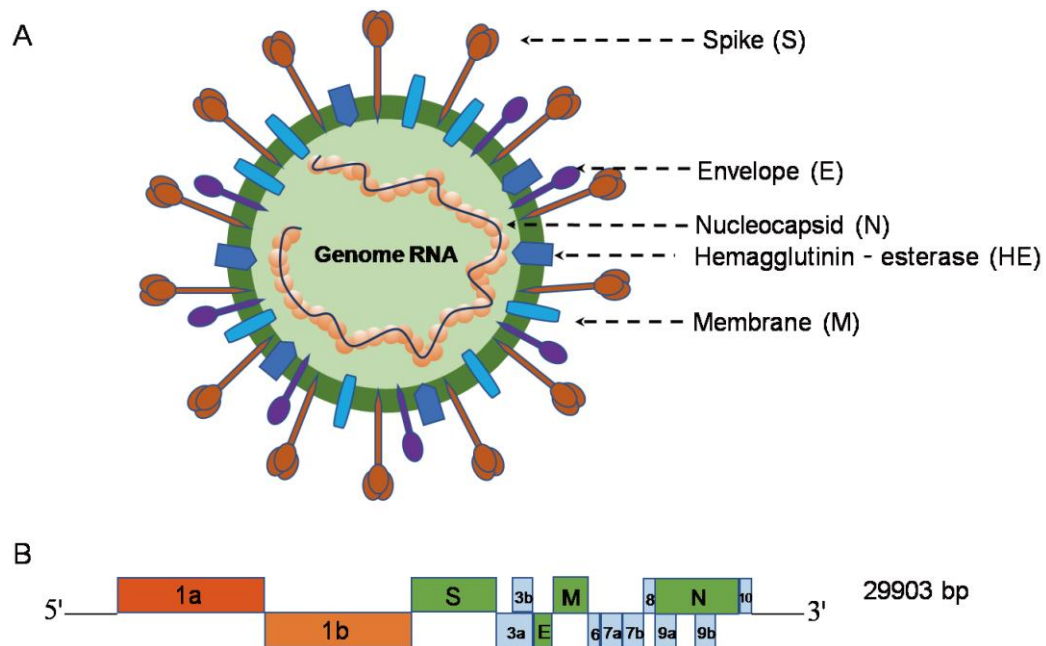


Figura 2 : particella virale (A) e genoma del beta coronavirus(B)⁵.

La particella virale presenta un diametro di 60 ~ 100 nm ed una forma rotonda o ovoidale. Il SARS-CoV-2 può essere inattivato dai raggi UV o da una temperatura di 56 °C per 30 minuti; è inoltre sensibile alla maggior parte dei disinfettanti. È stato segnalato che il SARS-CoV-2 risultava più stabile su plastica e acciaio inossidabile, dove un virus vitale è stato rilevato fino a 72 ore dopo l'applicazione, rispetto al rame e al cartone⁵.

2.3 Patogenesi

Il SARS-CoV-2 per entrare nelle cellule e provocare l'infezione deve riconoscere, attraverso la glicoproteina S di superficie, il recettore di membrana ACE2 (angiotensin converting enzyme 2), maggiormente espresso sulla superficie delle cellule epiteliali di tipo II a livello alveolare e sulle cellule endoteliali cardiache, renali ed intestinali. Dopo

essersi legato alla cellula ospite, grazie all'interazione tra proteina S e il recettore ACE2, il virus entra nel citoplasma, dove rilascia l'RNA virale e dove si replica, risultando nella formazione di nuove particelle virali. In seguito la cellula infettata si disgrega e il virus si diffonde.

Quando il sistema immunitario riconosce gli antigeni virali, le cellule presentanti l'antigene processano tali antigeni e a loro volta li presentano alle cellule natural killer (NK) dell'immunità innata e ai linfociti T CD8+ dell'immunità adattativa, le quali distruggono in seguito il virus stesso¹⁵. Queste cellule hanno inoltre il compito di indurre l'apoptosi delle cellule presentanti l'antigene e dei linfociti T citotossici in eccesso, al fine di evitare un'eccessiva attivazione una volta che l'attività antigenica è terminata. Se è presente un difetto genetico o acquisito nell'attività citolitica linfocitaria, questo può condurre ad una incapacità delle NK e delle cellule T CD8 di distruggere le cellule infette e attivate presentanti l'antigene, risultando in una prolungata ed esagerata interazione tra immunità innata e adattativa. In questo caso vengono prodotte in maniera esagerata molte citochine pro-infiammatorie, tra cui TNF, interferon- γ , IL-1, IL-6, IL-18 e IL-33, provocando la cascata citochinica e il conseguente esaurimento immunitario, fino a giungere all'ARDS e all'insufficienza multiorgano (MOF). Questo processo patologico viene anche definito sindrome dell'attivazione macrofagica (MAS), un disordine infiammatorio multisistemico derivante da un'eccessiva attivazione di linfociti e macrofagi. Una volta legatosi alle cellule epiteliali delle cavità nasali inizia la sua replicazione scatenando inizialmente una limitata risposta immunitaria innata, fase in cui il virus può essere rilevato nei tamponi naso-faringei¹⁶.

La cascata citochinica è stata osservata nei pazienti con manifestazioni cliniche severe dell'infezione da COVID-19, e questo si correla ad un outcome sfavorevole; la sindrome da attivazione macrofagica sembrerebbe essere invece un fattore di rischio severo di infiammazione polmonare. Anche se i macrofagi sembrano avere un ruolo cruciale nella patogenesi dell'infezione da COVID19, altre cellule dell'immunità innata risultano coinvolte: elevati numeri di monociti sono stati infatti osservati nei vasi sanguigni alterati dei pazienti infetti, mentre nei casi più gravi di malattia è stato rilevato un aumento del numero dei neutrofili. Inoltre, un'alta conta di neutrofili e alterazioni del rapporto neutrofilo-linfocita sono associate ad una prognosi peggiore¹⁷.

Per quanto riguarda l'immunità adattativa, si presume che il SARS-CoV-2 induca una risposta immunitaria Th1 simile ad altre infezioni virali. Il numero di cellule T CD8+ si

riduce durante l'infezione da COVID-19 e, nei casi più gravi anche le cellule della memoria T CD4+ e T regolatorie si riducono significativamente. Questo si accompagna ad una diminuzione di T CD4+ e CD8+ nei linfonodi, i quali, insieme alla milza, appaiono atrofici nei pazienti con COVID-19. In pazienti che presentano solo i sintomi lievi, il conteggio linfocitario si è dimostrato significativamente più elevato rispetto ai pazienti con malattia grave (ciò si applica sia alle cellule T CD3+ che alle T CD3+/CD8+)¹⁸. Una caratteristica dell'infezione grave da COVID-19 è il verificarsi di un'attivazione fulminante della coagulazione con il consumo di fattori della coagulazione. Un rapporto da Wuhan ha indicato che il 71% di 183 individui deceduti per COVID-19 soddisfaceva i criteri diagnostici della coagulazione intravascolare disseminata (CID). I microtrombi che si formano a livello alveolare contribuirebbero all'elevata incidenza di complicanze trombotiche in pazienti critici come: trombosi venosa profonda, embolia polmonare e complicanze trombotiche arteriose (per esempio ischemia degli arti, ictus ischemico, infarto miocardico). Inoltre lo sviluppo della sepsi virale, definita come disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta disregolata dell'ospite all'infezione, può ulteriormente contribuire all'insufficienza multiorgano¹⁹.

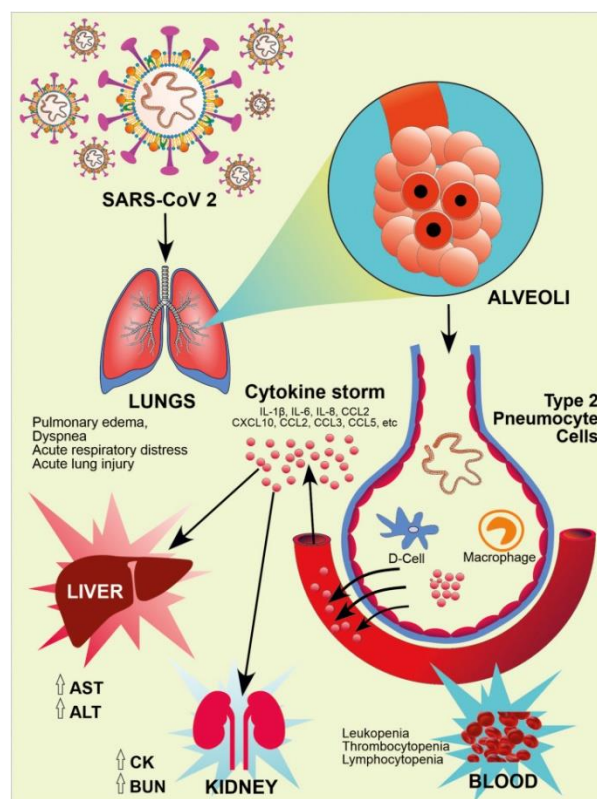


Figura 3: patogenesi e manifestazioni cliniche del COVID-19²⁰.

2.3.3 Ruolo dell'IL-6

L'IL-6 è un importante membro del network citochinico svolgendo un ruolo centrale nell'infiammazione acuta, dove viene prodotta da monociti e macrofagi stimolati dai TLR. L'IL-6 può essere prodotta da quasi tutte le cellule stromali e del sistema immunitario, inclusi linfociti B, linfociti T, macrofagi, monociti, cellule dendritiche, mastociti e altre cellule non linfocitiche come fibroblasti, cellule endoteliali, cheratinociti, cellule mesangiali glomerulari e cellule tumorali. I principali attivatori dell'espressione dell'IL-6 sono l'IL-1 β e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α). Nell'infiammazione non infettiva, come le ustioni o le lesioni traumatiche, può anche essere prodotta da cellule stimulate dai TLR. Questa espressione acuta di IL-6 gioca un ruolo centrale nella difesa dell'ospite andando a stimolare varie popolazioni cellulari.

L'IL-6 presenta un'elevata espressione in pazienti con infezione da SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV. Dall'analisi del possibile meccanismo d'azione del COVID-19 e dai dati clinici su piccoli campioni, è stato quindi possibile dimostrare che il farmaco tocilizumab presenta una buona efficacia terapeutica, essendo un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL-6 (da un punto di vista farmaco-economico, dovrebbe quindi essere usato in pazienti critici con livelli di IL-6 significativamente elevati)¹⁵.

2.4. Trasmissione

Il SARS-COV-2, come gli altri virus respiratori, può essere trasmesso attraverso varie modalità, ma la più frequente risulta essere quella inter-umana, cioè da persona a persona tramite un contatto stretto con un caso positivo probabile o confermato.

La via primaria di trasmissione sono i droplets, comunemente denominati goccioline respiratorie, di diametro superiore a 5-10 μm emesse dalle persone infette. Il contagio avviene tramite:

- saliva (tosse e starnuti)
- contatti personali diretti
- contatti attraverso mani contaminate (non ancora lavate) con bocca, naso ed occhi

Secondo i dati attualmente disponibili, l'esposizione ad una persona infetta, che si trovi in un raggio di 2 metri, per almeno 15 minuti ed esposizioni più brevi ad individui sintomatici

sono associate a un rischio più elevato di trasmissione; d'altra parte brevi esposizioni a contatti asintomatici hanno meno probabilità di determinare la trasmissione¹⁹. Questo è particolarmente vero nelle prime fasi della malattia, in particolare poco prima di sviluppare i sintomi, quando le persone inconsapevoli del fatto di essere infette vengono in contatto con altre persone per periodi di tempo prolungati²¹.

Sono in corso studi per verificare se la trasmissione del virus possa avvenire tramite particelle più piccole con un diametro $<5\mu\text{m}$, denominate nuclei di goccioline o aerosol. Alcune procedure mediche, come quelle effettuate in ambiente ospedaliero nell'assistenza a pazienti COVID-19, possono produrre queste goccioline molto piccole, che sono in grado di rimanere a lungo sospese nell'aria e possono essere potenzialmente inalate da altre persone, nel caso in cui non indossino adeguati dispositivi di protezione individuale (questa modalità di trasmissione è stata dimostrata anche tra persone facenti parte di cori, all'interno di centri commerciali, ristoranti, impianti di lavorazione della carne o appartamenti allineati verticalmente collegati da tubi di drenaggio nei bagni principali)²².

In rari casi il contagio può avvenire attraverso la contaminazione fecale, evenienza dimostrata dalla presenza del virus nelle feci dei soggetti infetti. Uno studio condotto in Cina ha evidenziato che 41 su 74 pazienti (55%) presentava campioni fecali positivi per l'RNA di SARS-CoV-2, i quali sono rimasti positivi per una media di 28 giorni (contro i campioni respiratori che invece sono rimasti positivi per una media di 17 giorni)²².

Attualmente sono in corso studi sulla capacità dei virus di attaccarsi alle polveri sottili presenti nell'aria e di essere così trasportati dal vento per ampie distanze o restare in sospensione nell'aria, ma ad oggi non ci sono evidenze scientifiche al riguardo²¹.

Attualmente si ritiene che il COVID-19 contratto da donne incinte sia associato ad un basso rischio di trasmissione verticale. Nella maggior parte dei casi riportati, l'infezione da SARS-CoV-2 nelle gravide si è verificata nel terzo trimestre di gravidanza, senza morti materne e un decorso clinico favorevole nei neonati¹⁹.

Infine esiste anche la trasmissione indiretta attraverso oggetti o superfici contaminate: in base a informazioni preliminari il virus può sopravvivere alcune ore sulle superfici, ma gli studi al riguardo sono ancora in corso²¹.

2.5 Fattori di rischio

Il risultato di una meta-analisi dimostra che il sesso maschile (il 57.8% delle vittime italiane sono uomini), l'età sopra i 65 anni (l'età media degli italiani deceduti è di 80 anni) e il fumo causano un aumentato rischio di sviluppare una patologia più critica e mortale²³.

Le comorbilità riscontrate più frequentemente nelle coorti di pazienti cinesi sono: ipertensione (21,1%), diabete (9,7%), malattie cardiovascolari (8,4%) e malattie del sistema respiratorio (1,5%); mentre in una coorte di pazienti degli Stati Uniti le comorbilità più comuni erano: ipertensione (56,6%), obesità (41,7%) e diabete (33,8%). I dati sulle comorbilità comuni nei pazienti ospedalizzati sono importanti per comprendere la sfida del trattamento acuto, ma non è chiaro se queste condizioni siano comuni nei pazienti COVID-19 ospedalizzati (quindi legate all'infezione), o se semplicemente siano presenti perché comuni anche nella popolazione generale²⁴.

Ci sono poi varie malattie per cui ci sono alcune evidenze di un aumento del rischio di sviluppare l'infezione, ma tali prove non sono così forti come quelle relative alle patologie già citate. Tra queste si citano l'asma, la demenza, le malattie cerebrovascolari (come l'ictus), la fibrosi cistica, le malattie epatiche, polmonari (come la fibrosi polmonare), la talassemia, il diabete mellito di tipo 1, l'immunodepressione ed infine la gravidanza (da poco rivalutata e inserita nella lista). In questo caso le comorbilità spiegano che le persone con queste problematiche o condizioni potrebbero essere a maggior rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19²⁵.

Tra gli indicatori di laboratorio, quelli associati a maggior rischio di mortalità sono: aspartato aminotransferasi (AST), troponine, proteina C-Reattiva (PCR), conta leucocitaria (WBC), lattato deidrogenasi (LDH), creatinina (LDH) e la trombocitopenia.

Tra le funzioni vitali riscontrate al momento dell'ammissione ospedaliera sembrano correlate ad un rischio maggiore di mortalità: la bassa saturazione dell'ossigeno (sotto il 95%), l'alta frequenza cardiaca e respiratoria, la temperatura elevata ed un alto BMI²⁶.

Decessi correlati al Covid-19				
<i>(dall'esame di 3032 cartelle cliniche di decessi)</i>				
Patologie	N	%	IC 95%	
<i>Cardiopatie</i>	1398	46%	44%	48%
<i>Ictus o ischemia cerebrale</i>	310	10%	9%	11%
<i>Tumori</i>	480	16%	15%	17%
<i>Malattie respiratorie croniche</i>	584	19%	18%	21%
<i>Diabete</i>	914	30%	29%	32%
<i>Malattie croniche del fegato e/o cirrosi</i>	120	4%	3%	5%
<i>Insufficienza renale</i>	618	20%	19%	22%
Altre Condizioni				
<i>Iipertensione arteriosa</i>	2071	68%	67%	70%
<i>Obesità</i>	335	11%	10%	12%

Figura 4: correlazione tra patologie croniche e decessi in pazienti COVID-19²⁷.

2.5.1 Età

L'età aumenta esponenzialmente il rischio di morte: per esempio a marzo 2020, il rischio di mortalità per un paziente di 70 anni era del 24%, quello di un paziente di 80 anni del 34%, contro un tasso del 2% per un paziente di 18 anni.

L'età avanzata è anche associata ad un picco di carica virale più elevato a livello nasofaringeo, suggerendo che il virus potrebbe replicarsi a velocità più elevata negli anziani, o più probabilmente che il loro sistema immunitario non sia abbastanza efficiente nel limitare l'infezione. Le differenze del livello di espressione di ACE2 tra giovani e anziani potrebbero contribuire alla maggiore carica virale negli anziani (anche se questo non è stato ancora stabilito in letteratura); mentre uno studio suggerisce che l'espressione di ACE2 nel polmone aumenti con l'età, un'altra indagine indica che i livelli di espressione di ACE2 non hanno mostrato differenze significative tra giovani e anziani²⁸. La capacità della risposta immunitaria dell'ospite di combattere l'infezione da SARS-CoV-2 può parzialmente spiegare la differenza di gravità tra giovani e anziani: la produzione di citochine proinfiammatorie durante la sepsi non è sempre adeguatamente controllata da meccanismi antinfiammatori, e questo avviene più frequentemente proprio nei pazienti più anziani. Le persone rispondono in modo diverso all'infezione e i pazienti più anziani, o quelli con associate comorbidità, potrebbero avere più frequentemente una risposta immunitaria inappropriata²⁹.

2.5.2 Diabete

Uno studio su 138 pazienti affetti da COVID-19 ha riportato che il 72% di questi aveva comorbidità, incluso il diabete, tali da richiedere il ricovero in terapia intensiva, rispetto al 37% dei pazienti senza comorbidità³⁰. Sebbene il diabete sia associato ad esiti peggiori nei pazienti con COVID-19, la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe non essere maggiore nelle persone con diabete. Secondo diversi studi, la prevalenza del diabete nelle persone infettate dal virus è più o meno la stessa della popolazione generale, o forse anche leggermente inferiore.

Il diabete è una condizione infiammatoria cronica caratterizzata da molteplici anomalie metaboliche e vascolari che possono influenzare la risposta contro i patogeni. L'iperglicemia e la resistenza all'insulina promuovono una maggiore sintesi dei prodotti finali della glicosilazione (AGE) e delle citochine proinfiammatorie che aumentano lo stress ossidativo, oltre a stimolare la produzione di molecole di adesione che mediano l'infiammazione tissutale. Questo processo infiammatorio può costituire il meccanismo sottostante che porta ad una maggiore propensione alle infezioni, con esiti peggiori nei pazienti con diabete. Diversi difetti nell'immunità sono stati associati all'iperglicemia, anche se la rilevanza clinica di alcuni disturbi in vitro non è ancora completamente compresa. Il diabete scarsamente controllato è collegato alla mancata risposta linfocitaria a diversi tipi di stimoli, così come alla ridotta funzionalità delle cellule monocito-macrofagiche e dei neutrofili. Anche l'anomala reazione di ipersensibilità di tipo ritardato e la disfunzione di attivazione del complemento sono state descritte in pazienti con diabete. Studi in vitro hanno dimostrato che l'esposizione delle cellule epiteliali polmonari ad alte concentrazioni di glucosio aumenta significativamente la probabilità di contrarre l'infezione e la replicazione del virus, indicando che l'iperglicemia può aumentare la replicazione virale in vivo³¹.

Nel DMT2, oltre al marcato processo infiammatorio precedentemente discusso, si verifica uno squilibrio tra coagulazione e fibrinolisi, con aumento dei livelli dei fattori della coagulazione e relativa inibizione del sistema fibrinolitico. Sia la resistenza all'insulina che il DMT2 sono associati a disfunzione endoteliale e all'aumento dell'aggregazione e attivazione piastrinica. Queste anomalie favoriscono lo sviluppo di uno stato pro-trombotico ipercoagulabile.

2.5.3 BPCO

I pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva hanno un rischio aumentato di contrarre una forma di polmonite severa, con la necessità di essere sottoposti a cure in terapia intensiva e outcome negativo quando sviluppano COVID-19. La morbilità e la mortalità nei pazienti con BPCO sono generalmente correlate alle esacerbazioni acute. Sebbene la causa usuale di esacerbazione acuta sia l'infezione batterica, anche i virus respiratori possono essere importanti fattori precipitanti. L'esacerbazione acuta della BPCO può gravare su una capacità respiratoria già in difficoltà nei pazienti con COVID-19³². Questo rischio potrebbe essere dovuto ad una scarsa riserva polmonare sottostante o ad un aumento dell'espressione di ACE-2 nelle vie aeree di piccolo calibro. Inoltre i pazienti fumatori hanno un'espressione di ACE-2 più elevata rispetto agli ex fumatori e ai non fumatori.

È importante notare, tuttavia, come l'espressione di ACE-2 da sola non è ancora stata dimostrata conferire una maggiore suscettibilità o una maggiore gravità alla malattia. Inoltre, l'espressione relativamente bassa dell'ACE-2 nell'epitelio bronchiale rispetto all'epitelio nasale ha implicazioni poco chiare sulla suscettibilità della malattia in pazienti con patologia prevalente delle vie aeree di piccolo calibro³³.

2.5.4 Obesità

Diversi studi suggeriscono che l'obesità o l'eccessiva deposizione di grasso ectopico possono essere fattori di rischio per l'infezione grave da COVID-19. In uno studio francese, il rischio di ventilazione meccanica invasiva nei pazienti con infezione da COVID-19 ammessi nell'unità di terapia intensiva era 7 volte più alto per quelli con indice di massa corporea (BMI) > 35 kg/m² rispetto a quelli con BMI <25 kg / m². L'obesità potenzia molteplici fattori di rischio cardiovascolare, lo sviluppo prematuro di malattie cardiovascolari, gli esiti cardiorenali avversi e la disregolazione metabolica. Negli individui con diabete mellito, o ad alto rischio di diabete mellito, l'obesità e l'eccesso di grasso ectopico portano alla compromissione della resistenza all'insulina e alla ridotta funzione delle cellule beta pancreatiche. Inoltre l'obesità aumenta il rischio di trombosi, fattore rilevante data l'associazione tra COVID-19 grave e coagulazione intravascolare disseminata e gli alti tassi di tromboembolia venosa evidenziati. Al di là delle conseguenze

cardio-metaboliche e trombotiche, l'obesità ha inoltre effetti dannosi sulla funzione polmonare, diminuendo il volume espiratorio forzato e la capacità vitale forzata³⁴.

2.5.5 Insufficienza renale cronica

Esiste un'associazione tra il livello di disfunzione renale e il rischio di mortalità da COVID-19. Diversi dati dimostrano che i pazienti con forme gravi di CKD hanno un rischio molto elevato di mortalità da COVID-19, che è persino superiore a quello di altri gruppi ad alto rischio noti, inclusi i pazienti con ipertensione, obesità, malattie cardiache croniche o malattie polmonari³⁵.

In effetti, il rischio di COVID-19 grave è 3 volte più alto nei pazienti con CKD rispetto ai pazienti non con CKD; la CKD è 12 volte più frequente nelle unità di terapia intensiva rispetto ai pazienti COVID-19 non ospedalizzati e questo rapporto è più alto rispetto al diabete o alle malattie cardiovascolari. Infine la mortalità acuta da COVID-19 è del 15–25% nei pazienti in emodialisi, anche quando non sviluppano polmonite³⁶.

2.5.6 Malattie cardiovascolari e ipertensione

Non è chiaro se la pressione sanguigna incontrollata sia un fattore di rischio per l'acquisizione di COVID-19 o se la pressione sanguigna controllata tra i pazienti con ipertensione sia o meno un fattore di rischio inferiore. Tuttavia, diverse organizzazioni hanno già sottolineato il fatto che il controllo della pressione sanguigna rimane una considerazione importante per ridurre il carico di malattia, anche se non ha alcun effetto sulla suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, il fatto che l'ipertensione e altre forme di malattie cardiovascolari riscontrate frequentemente nei pazienti COVID-19, sono spesso trattate con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e con bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), e che SARS-CoV-2 si lega ad ACE2 nel polmone per entrare nelle cellule, ha sollevato dubbi sulla possibilità che questi agenti possano essere un beneficio o essere effettivamente nefasti nei pazienti trattati rispetto alla suscettibilità ad acquisire COVID-19 o in relazione al suo esito. È stato dimostrato infatti che gli ACE inibitori e gli ARB aumentano la concentrazione di ACE2, che potrebbe teoricamente aumentare il legame di SARS-Cov-2 al polmone, con associato danno polmonare maggiore. Tuttavia, è stato dimostrato che l'ACE2 protegge dal danno polmonare in studi sperimentali. L'ACE2 forma l'angiotensina 1-7 dall'angiotensina II e

quindi riduce l'azione infiammatoria dell'angiotensina II e aumenta il potenziale per gli effetti antinfiammatori dell'angiotensina 1-7. Di conseguenza, riducendo la formazione di angiotensina II (nel caso degli ACE inibitori), o antagonizzando l'azione dell'angiotensina II bloccando i recettori dell'angiotensina AT1 (nel caso degli ARB), questi agenti potrebbero effettivamente contribuire a ridurre l'infiammazione a livello sistemico e in particolare a livello di polmoni, cuore e reni. Pertanto, gli ACE inibitori e gli ARB potrebbero diminuire il potenziale di sviluppo della sindrome da distress respiratorio acuto, miocardite o danno renale acuto, che possono verificarsi nei pazienti COVID-19. In effetti, gli ARB sono stati suggeriti come trattamento per COVID-19 e le sue complicanze. L'uso di ACE2 ricombinante potrebbe essere un approccio terapeutico per ridurre la carica virale legando le particelle virali SARS-CoV-2 circolanti e riducendo il loro potenziale attacco al tessuto ACE2. Nessuna di queste possibilità è stata tuttavia ancora dimostrata nei pazienti³⁷.

Gli esperti internazionali e la Società europea di cardiologia "raccomandano fortemente che medici e pazienti continuino il trattamento con la loro terapia antipertensiva abituale", data la mancanza di prove cliniche o scientifiche che suggeriscano che il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti del recettore dell'angiotensina potrebbe favorire la diffusione o la gravità dell'infezione da Sars-CoV-2³⁸.

2.6 Decorso clinico

Il decorso clinico del COVID-19 sta sempre più nettamente delineando l'esistenza di tre distinte fasi cliniche della malattia³⁹:

1. Fase iniziale in cui il virus si replica all'interno delle cellule dell'ospite. Tale fase si caratterizza clinicamente per la presenza di malessere generale, febbre e tosse secca.
2. La malattia può evolvere verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti diretti del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale associata ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossiemia, ma che può successivamente sfociare verso una progressiva instabilità clinica.

3. Tale scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARDS grave e in alcuni casi alla CID. In tale fase si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, e citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α) e coagulativi quali aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia.

2.7 Manifestazioni cliniche

Alcuni soggetti affetti da COVID-19 risultano asintomatici, hanno cioè contratto il virus ma non presentano i sintomi, nonostante siano comunque contagiosi e possano trasmettere il virus. Nei pazienti sintomatici il COVID-19 si manifesta con sintomi simili a quelli dell'influenza (febbre, tosse, mal di gola, mal di testa, rinorrea, debolezza, affaticamento e dolore muscolare); in alcuni casi invece si presenta in maniera seria e grave con polmonite, insufficienza respiratoria, sepsi e shock settico che possono portare anche alla morte⁴⁰.

Le persone con un età maggiore di 70 anni, comorbilità (per esempio ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie croniche e cancro) e i pazienti immunodepressi (per patologia congenita o acquisita, trapiantati o in trattamento con farmaci immunosoppressori) sviluppano prevalentemente forme gravi di malattia⁴¹.

Il tempo di incubazione medio è compreso tra i 4 e i 5 giorni e il 97,5% dei pazienti presenta i sintomi entro 11,5 giorni dall'esposizione. I sintomi più comuni sono:

- Temperatura corporea pari o superiore a 37,5°C con brivido
- Tosse secca
- Difficoltà respiratorie, affanno, dolori al petto
- Perdita improvvisa dell'olfatto (anosmia) o diminuzione dell'olfatto (iposmia), perdita del gusto (ageusia) o alterazione del gusto (disgeusia)
- Rinorrea
- Mal di gola

- Mal di testa
- Malessere generalizzato, astenia, debolezza, dolori muscolari
- Sintomi gastrointestinali (diarrea dal 4% al 14%, nausea o vomito 5%) che sembrano essere rari nel COVID-19.

I rapporti dalla Cina dimostrano che una maggioranza significativa dei pazienti (81%) ha presentato sintomi lievi (nessuna polmonite o polmonite lieve) da COVID-19. Tra i pazienti con sintomi più consistenti il 14% ha manifestato sintomi gravi tra cui dispnea, frequenza respiratoria ≥ 30 atti/minuto, saturazione dell'ossigeno nel sangue $\leq 93\%$, $pO_2/FiO_2 < 300$, infiltrati polmonari $> 50\%$ entro 24-48 ore; infine il 5% dei pazienti mostra un quadro grave con sintomi quali insufficienza respiratoria, shock settico, disfunzione o insufficienza multiorgano (MOF)⁴².

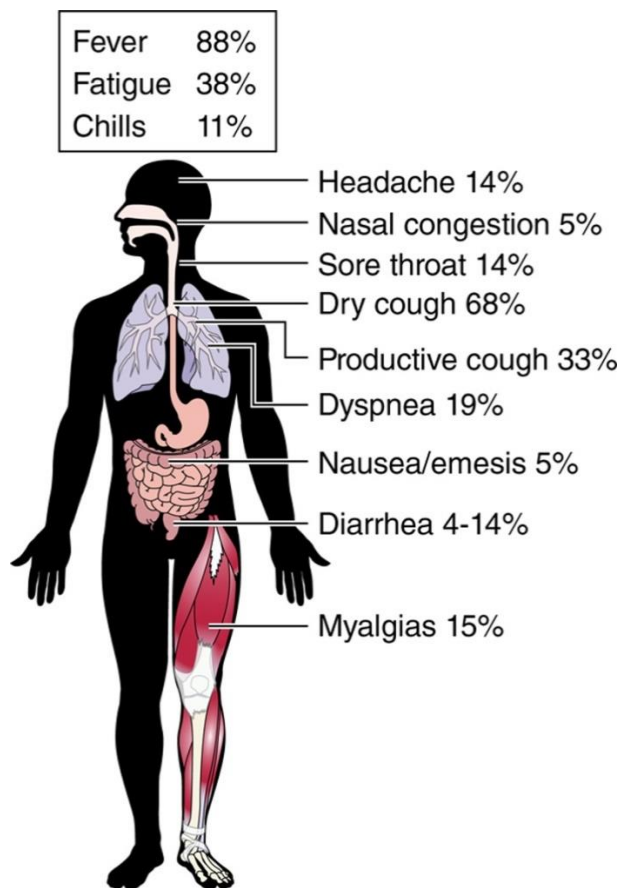


Figura 5: sintomi della malattia COVID-19⁴².

2.7.1 Manifestazioni polmonari

La malattia respiratoria è la manifestazione più comunemente riscontrata, e ciò sarebbe dovuto all'abbondante espressione del recettore ACE2 nel parenchima polmonare, specie a livello degli pneumociti alveolari, che consente l'ingresso del virus nella cellula ospite. Questo è correlato all'osservazione che la prima lesione polmonare è spesso osservata nelle vie aeree distali. Come discusso in precedenza, il danno alveolare è anche attribuibile al rilascio di citochine e chemochine che determinano l'imbibizione dell'interstizio polmonare e degli acini, e allo stato di ipercoagulabilità associato al COVID-19 che si traduce in micro e macrotrombosi del sistema vascolare polmonare⁴³.

Il quadro polmonare può manifestarsi sottoforma di⁴⁴:

1. Polmonite lieve con sintomi lievi senza manifestazioni radiologiche polmonari.
2. Polmonite moderata con febbre, sindrome respiratoria e manifestazioni radiologiche polmonari.
3. Polmonite severa caratterizzata da:
 - Frequenza respiratoria ≥ 30 atti/minuto
 - Saturazione dell'ossigeno a riposo $\leq 93\%$
 - $PO_2/FiO_2 < 300$
 - Incremento del 50% delle anomalie alla radiografia polmonare in 24- 48 ore
4. Polmonite critica caratterizzata da:
 - Insufficienza respiratoria grave che necessita di ventilazione meccanica
 - Shock
 - Insufficienza multiorgano

Studi di imaging del parenchima polmonare in corso di polmonite da COVID-19 descrivono la presenza di opacità multifocali dette a “vetro smerigliato” con o senza consolidamento. Tuttavia, questi risultati non sono specifici e possono essere osservati in varie altre malattie tra cui altre polmoniti virali, polmonite batterica atipica, tossicità da farmaci, polmonite eosinofila e polmonite criptogenetica organizzata.

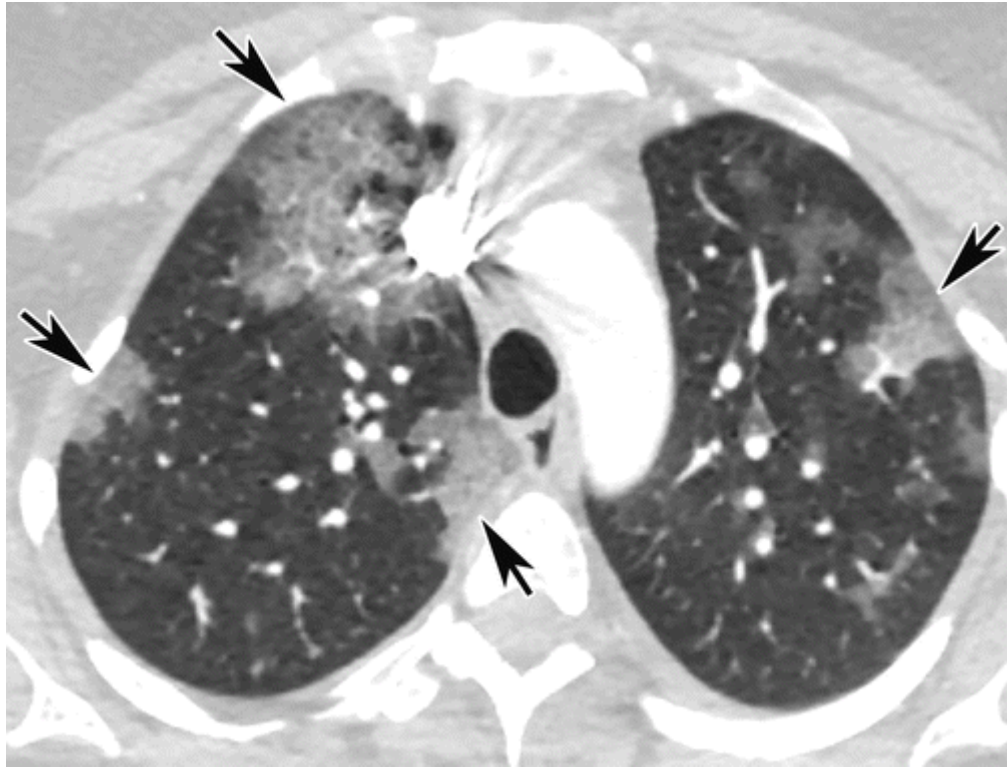


Foto 6: immagine TC di paziente affetto da polmonite bilaterale da SARS-CoV-2⁴³.

Recentemente sono state osservate anomalie di perfusione in diversi pazienti con infezione da COVID-19 sottoposti a TC a doppia energia (DECT) per sospetto di emboli polmonari. Questi cambiamenti di perfusione supportano ulteriormente la diagnosi di una patologia vascolare sottostante. La progressione alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è stata segnalata nel 20% dei casi di polmonite da COVID-19 e fino al 41% nei pazienti ricoverati. Inoltre, vi è stata una crescente preoccupazione per l'ipercoagulabilità e l'embolia polmonare (EP) in pazienti con COVID-19, con alcuni studi autoptici concordanti che riportano la presenza di microtrombi polmonari. Infine, è stata anche suggerita la presenza di una patologia vascolare polmonare regionale e diffusa, comprese condizioni che mimano l'edema polmonare acuto⁴⁵.

2.7.2 Manifestazioni cardiache

Le lesioni polmonari causate da COVID-19 portano all'ipossiemia, con conseguente riduzione della pressione parziale dell'ossigeno circolante e la saturazione dell'ossigeno, il che porta all'accumulo di radicali liberi dell'ossigeno, acido lattico e altri metaboliti rendendo inevitabile il danno alle cellule miocardiche. Al fine di garantire la richiesta

metabolica cellulare sistemica, il cuore è inoltre sottoposto ad un lavoro intensificato, diventando pertanto incline a disfunzione cardiaca e insufficienza cardiaca. Infine, l'ipossiemia è anche uno dei fattori inducenti la risposta infiammatoria, il che può promuovere la formazione della tempesta infiammatoria in una misura estesa⁴⁶.

Il danno miocardico e la miocardite sono eventi comuni nell'infezione da SARS-CoV-2, dove si ritiene che la causa sia un aumento dello stress cardiaco, dell'ipossia o di lesioni miocardiche dirette. Il danno è dimostrato dall'aumento dei livelli plasmatici di NT-proBNP e della troponina cardiaca I (cTnI) nel plasma con valori >28 pg/mL⁴⁷. La miocardite acuta si presenta in una gamma variabile di gravità clinica e rappresenta una sfida diagnostica significativa nell'era COVID-19. I pazienti con COVID-19 possono presentare dolore toracico, dispnea, disritmia e disfunzione ventricolare sinistra acuta. Oltre al danno miocardico, l'aritmia è un altro aspetto del coinvolgimento cardiaco in corso di COVID-19 che va dalla tachicardia alla bradicardia fino all'asistolia.

A causa dell'ampia infiammazione e dell'ipercoagulabilità, il rischio di infarto miocardico acuto è probabilmente aumentato nei pazienti con COVID-19. L'insufficienza cardiaca acuta può essere la manifestazione principale dell'infezione da COVID-19, essendo presente nel 23% dei pazienti come presentazione iniziale (nella metà dei casi in assenza di anamnesi patologica remota positiva per ipertensione o patologie cardiovascolari). I pazienti con COVID-19 sono inoltre a maggior rischio di eventi tromboembolici, infiammazione sistemica, stato di coagulazione anomalo e disfunzione multiorgano⁴⁸.

2.7.3 Manifestazioni neurologiche

Un'analisi di 214 pazienti con COVID-19 grave ha rilevato che i sintomi neurologici si sono verificati nel 36% di questi. Si possono manifestare sintomi neurologici lievi aspecifici inclusi mal di testa (8-42%), vertigini (12%), mialgia e/o affaticamento (11-44%), anoressia (40%), anosmia (5%), ageusia (5%) oppure sintomi più gravi, come ictus ischemico acuto (fino al 6% dei pazienti con malattia grave), confusione o alterazioni dello stato di coscienza (8-9%). In alcuni pazienti è stata segnalata anche una polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (sindrome di Guillain-Barré). Inoltre, nei casi segnalati sono stati descritti meningoencefalite, sindrome da encefalopatia emorragica posteriore reversibile ed encefalopatia necrotizzante acuta. In pazienti con COVID-19 sono

state riportate anche manifestazioni oculari come la congestione congiuntivale, congiuntivite e alterazioni retiniche⁴⁹.

2.7.4 Manifestazioni renali

I reni sono uno degli organi extrapolmonari più frequentemente colpiti nei pazienti infettati da SARS-CoV-2. Il danno renale si caratterizza principalmente per la presenza di glomerulopatia, necrosi tubulare acuta (con accumulo di antigeni della proteina nucleocapsidica del virus) e perdita di proteine a livello della capsula di Bowman. Questo suggerisce che SARS-CoV-2 potrebbe infettare direttamente i tubuli renali legandosi al recettore ACE2 espresso anche a questo livello, tuttavia, è anche possibile ipotizzare che il danno renale acuto (AKI) possa essere un epifenomeno sia dell'ipossia indotta dalla sindrome da distress respiratorio acuto sia dello shock settico causato dal SARS-CoV-2. L'AKI è dimostrata dall'aumento dei valori della creatinina, azoto ureico, proteinuria lieve, ematuria. In uno studio cinese, tra i pazienti con COVID-19 grave il 4,3% aveva livelli di creatinina sierica superiori a 133 $\mu\text{mol/L}$ e il 2,9% presentava AKI. Al contrario, tra quelli con COVID-19 lieve, solo l'1% aveva livelli di creatinina sierica superiori a 133 $\mu\text{mol/L}$ e lo 0,1% presentava AKI⁴⁷.

2.7.5 Manifestazioni gastrointestinali

La presentazione gastrointestinale più comune nei pazienti con COVID-19 è la diarrea (3,8%-34%), seguita da nausea e/o vomito (3,9%-10,1%) e dolore addominale (1,1%-2,2%). Altri sintomi gastrointestinali comuni riportati nei pazienti con COVID-19 sono anoressia, anosmia e disgeusia. Sebbene non comuni, queste presentazioni possono potenzialmente portare a un ritardo nella diagnosi se i medici non hanno familiarità con la presentazione gastrointestinale della malattia⁵⁰.

Nei casi di infezione da SARS-CoV-2 queste presentazioni cliniche possono essere spiegate dalla presenza di replicazione virale attiva nel tratto gastro-intestinale dei pazienti infetti, dimostrata tramite microscopia elettronica e coltura virale.

La prova dell'infezione da SARS-CoV-2 a livello gastrointestinale è stata fornita anche dall'isolamento dell'RNA virale nelle cellule epiteliali gastrointestinali e dalla colorazione intracellulare che mette in evidenza la presenza della proteina nucleocapsidica virale nelle cellule stesse. Sulla base delle conoscenze esistenti, si ipotizza che l'infezione da SARS-

CoV-2 degli enterociti intestinali causa la disfunzione dell'ileo e del colon, portando successivamente alle varie manifestazioni gastrointestinali osservate nei pazienti⁵¹.

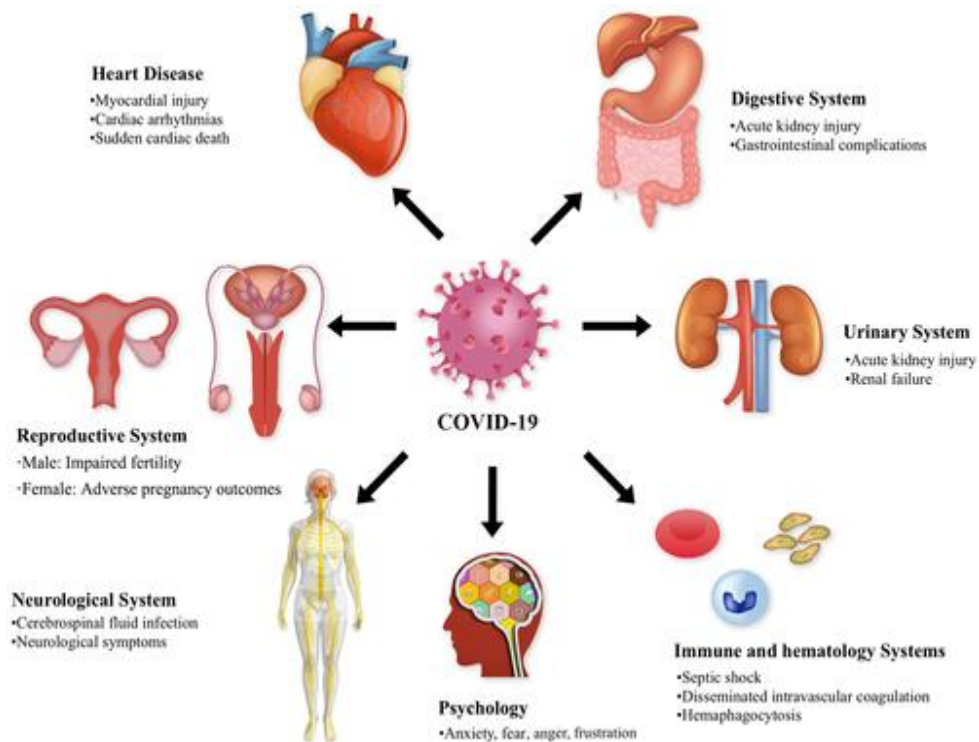


Figura 7: manifestazioni sistemiche dell'infezione da SARS-CoV-2²³.

2.8. Diagnosi

La diagnosi di COVID-19 si basa principalmente sulla storia epidemiologica e sulle manifestazioni cliniche. Tuttavia, i sintomi e i segni clinici dei pazienti infetti da SARS-CoV-2 sono altamente aspecifici (inclusi i sintomi respiratori tra cui tosse, febbre, dispnea e polmonite virale), pertanto sono necessari esami ausiliari per la diagnosi di COVID-19.

2.8.1 rRT-PCR

La reversa Real Time Polymerase Chain Reaction permette la rilevazione degli acidi nucleici virali su campioni biologici prelevati dal paziente ed è considerata il metodo gold standard per confermare un caso sospetto di COVID-19, grazie ad una specificità intorno al 100% ed una sensibilità intorno al 64%. Le fasi essenziali nel processo sono due:

1. Estrazione dell'RNA virale

2. Amplificazione PCR e rilevamento con sonda.

L'alto tasso di falsi negativi è dovuto ai bassi volumi di campione, alle tecniche di campionamento variabili, alla degradazione del campione durante il trasporto e/o all'estrazione impropria di acido nucleico⁵². Inoltre le differenze nel prelievo del materiale virale in diversi campioni (p. es., liquido di lavaggio nasofaringeo, broncoalveolare (BALF) o campioni rettali) potrebbero spiegare i risultati di RT-PCR identificati come falsi positivi su test ripetuti in pazienti considerati guariti. Infatti, un caso di studio post-mortem ha rilevato la presenza di virus residuo nel tessuto polmonare nonostante i risultati negativi consecutivi al test PCR da tamponi nasofaringei. Data l'elevata espressione di ACE2 sulle cellule epiteliali alveolari e l'espressione negativa sulle cellule nasali, orali e rinofaringee, sarebbe prudente eseguire il lavaggio broncoalveolare sui pazienti per escludere falsi negativi da tamponi effettuati su campioni del tratto respiratorio superiore. L'aspetto negativo è che questi test sono costosi, richiedono molto tempo (fino a quattro giorni) e personale specializzato⁵³.

2.8.2 Test sierologici anticorpali

A differenza delle tecniche di RT-PCR che rilevano gli acidi nucleici virali, i test sierologici e immunologici mirano a rilevare gli anticorpi di classe IgM ed IgG sviluppati contro il SARS-CoV-2 nel sangue dei pazienti. I test sierologici hanno comunque un utilizzo circoscritto a scopi epidemiologici o un ruolo esclusivamente di supporto in fase diagnostica (la positività è tardiva e quindi non è un test indicato per rilevare un'infezione in corso)⁵⁴. Le IgM sono rilevabili ad una mediana di 5 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, mentre le IgG sono rilevabili dopo 14 giorni. Un gruppo di ricerca italiano ha osservato che la prestazione dei test sierologici era molto scarsa, con una sensibilità di solo il 18,4% e un valore predittivo negativo del 26,2% in una coorte di pazienti con sospetta infezione da COVID-19⁵². Il risultato qualitativo ottenuto su un singolo campione di siero non è sufficientemente attendibile per una valutazione diagnostica, in quanto la rilevazione della presenza degli anticorpi mediante l'utilizzo dei test rapidi non è comunque indicativo di un'infezione acuta in atto, e quindi della presenza di virus nel paziente con associato rischio di una sua diffusione nella comunità. Inoltre, per ragioni di possibile cross-reattività con altri patogeni affini come gli altri coronavirus umani, il rilevamento degli anticorpi potrebbe non essere specifico dell'infezione da SARS-CoV-2. Infine, l'assenza di rilevamento di anticorpi (non ancora presenti nel sangue di un individuo per il ritardo che

fisiologicamente connota una risposta umorale rispetto all'infezione virale stessa) non esclude la possibilità di un'infezione in atto in fase precoce o asintomatica e il relativo rischio di contagiosità dell'individuo.

Pertanto, si ritiene che per ora il test RT-PCR sia più appropriato per la diagnosi di COVID-19 in fase acuta.

2.8.3 Test rapido antigenico

I test rapidi antigenici ricercano gli antigeni virali e non il genoma virale, come accade invece con il test molecolare. Il campione viene raccolto sempre attraverso un tampone naso-faringeo e i tempi di risposta sono molto brevi (circa 15-30 minuti, mentre per il test molecolare ci vogliono circa 24-48 ore). La sensibilità e la specificità del cosiddetto test rapido sembrano inferiori rispetto a quelle del test molecolare, pertanto chi risulta positivo al test rapido dovrebbe poi sottoporsi al test molecolare per veder confermata la diagnosi di infezione ed escludere che si sia trattato di un cosiddetto falso positivo. Il test rapido ha una valida applicazione nel campo dello screening, ma non può essere considerato un test diagnostico in ambito clinico perché presenta dei limiti importanti: è possibile, infatti, che si ottengano dei falsi negativi e che dunque pazienti che risultino negativi al test siano in realtà positivi⁵⁵.

2.8.4 Esami di laboratorio

Le anomalie di laboratorio più comuni tra i pazienti ricoverati in ospedale includono⁵⁶:

- Linfopenia nell'83% dei casi (linfociti <1500 cellule/ μ L)
- Trombocitopenia (piastrine <150.000/ μ L)
- Aumento degli indici infiammatori tra i quali tasso di sedimentazione eritrocitaria, proteina C-reattiva (>1.18–1.5 mg/dL), ferritina, fattore di necrosi tumorale- α , IL-1, IL-6
- Valori di AST e ALT aumentati (> 40 UI/L)
- Aumento della creatinina (>1.18–1.5 mg/dL)
- Tempo di protrombina prolungato, D-dimero elevato (≥ 0.5 mg/L) nel 46% dei pazienti e fibrinogeno basso
- Aumento LDH

- Aumento cTnI, CK-MB e BNP (biomarcatori di lesioni miocardiche che possono fornire informazioni sulla gravità dei sintomi in corso di COVID-19).

Il livello aumentato di D-dimero, un prodotto di degradazione della fibrina, correla con la formazione di coaguli di sangue. Oltre ad un valore aumentato all'ingresso, è stato dimostrato che, nei pazienti che non sopravvivono, il D-dimero continua ad aumentare durante il decorso clinico della malattia, mentre rimane stabile in coloro che sono sopravvissuti. È importante sottolineare che un aumento del D-dimero è stato altamente associato a lesioni miocardiche acute che portano ad un aumentato rischio di morte ospedaliera. Dai rapporti è emerso che livelli elevati di D-dimero, indicativi di uno stato di ipercoagulabilità, sono associati a esiti drasticamente peggiori. Un gruppo cinese ha riferito che livelli di D-dimero $\geq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ all'ammissione sono associati ad una mortalità 51,5 volte maggiore rispetto ai livelli di D-dimero $< 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ in una coorte di 343 pazienti COVID-19¹⁹.

Tuttavia, la maggior parte di queste caratteristiche di laboratorio sono aspecifiche e sono di comune riscontro nella polmonite.

2.8.5 Tomografia computerizzata

Le anomalie più caratteristiche riscontrate alla TC sono le opacità a vetro smerigliato a margini mal definiti, i broncogrammi aerei, l'ispessimento interlobulare o settale e l'ispessimento della pleura adiacente. I risultati della tomografia computerizzata del torace sono però aspecifici e si sovrappongono a quelli di altre infezioni, quindi il valore diagnostico della TC per COVID-19 è limitato. Alcuni pazienti ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2, confermata dal test della reazione a catena della polimerasi, avevano risultati di imaging normali, mentre altri pazienti presentavano anomalie alla TC compatibili con infezione da COVID-19, giorni prima del rilevamento dell'RNA di SARS-CoV-2¹⁹.

2.9 Terapia

Secondo l'OMS la gestione dell'infezione da SARS-CoV-2 si dovrebbe concentrare principalmente sulla prevenzione dell'infezione, sull'individuazione e il monitoraggio dei casi e sulle cure di supporto. Tuttavia, non è raccomandato alcun trattamento specifico anti-SARS-CoV-2 a causa dell'assenza di evidenze scientifiche⁵⁷.

2.9.1 Terapia antivirale

Poiché la replicazione di SARS-CoV-2 porta a molte delle manifestazioni cliniche di COVID-19, terapie antivirali sono in fase di studio per il trattamento della patologia. Inoltre dato che la replicazione virale può essere particolarmente attiva all'inizio del COVID-19, la terapia antivirale può avere il maggiore impatto prima che la malattia progredisca allo stato iperinflammatorio che può caratterizzare le fasi successive della malattia.

Remdesivir

Remdesivir è un farmaco antivirale della classe degli analoghi nucleotidici che interferisce con l'azione dei virus a RNA polimerasi.

L'OMS, dopo aver condotto uno studio randomizzato ed aver eseguito una metanalisi delle prove di efficacia su oltre 7.000 pazienti, ha formulato una raccomandazione negativa debole sull'uso di tale farmaco nell'intera popolazione con COVID-19, a prescindere dalla gravità.

Il dosaggio raccomandato nei pazienti di età pari o superiore ai 12 anni e peso pari ad almeno 40 Kg è⁵⁸:

- Primo giorno: singola dose di carico 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa.
- Dal secondo giorno: 100 mg una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

Gli studi fino ad ora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia tra il trattamento a 5 giorni ed il trattamento a 10 giorni, sia nei pazienti con malattia moderata, sia nei pazienti con malattia grave.

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir è un inibitore delle proteasi 3CLpro (obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus) e PL2pro, potenziato con ritonavir. Ritonavir ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450 isoenzima 3A4 rallenta il metabolismo di lopinavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. Al momento, l'insieme delle prove di efficacia indica che la somministrazione di lopinavir/ritonavir non è associabile ad un beneficio clinico rispetto alla terapia ordinaria. Pur non escludendo la possibile esistenza di specifiche sottopopolazioni di pazienti che possano in qualche modo beneficiare di tale trattamento, l'attuale quadro di incertezza suggerisce di attendere

ulteriori risultati prima di raccomandarne l'uso del farmaco al di fuori di un contesto sperimentale⁵⁹.

Darunavir/cobicistat

Darunavir/cobicistat, utilizzato nelle prime fasi della pandemia in alternativa a lopinavir/ritonavir, è anch'esso un inibitore delle proteasi 3CLpro e PL2pro potenziato con cobicistat. Cobicistat ne migliora il profilo farmacocinetico ed inibendo il citocromo P450 isoenzima 3A4 rallenta il metabolismo di darunavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. Risulta possibile che la sua efficacia contro COVID-19 non sia clinicamente significativa, mentre il suo vantaggio clinico attualmente individuato è la sua maggiore tollerabilità intestinale rispetto a lopinavir/ritonavir⁵⁷.

Idrossiclorochina

L'idrossiclorochina (nome commerciale Plaquenil in compresse da 200 mg) è un antimalarico, analogo della cloroquina con cui condivide la struttura chimica molto simile e il meccanismo d'azione. L'AIFA ha decretato la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo off-label dell'idrossiclorochina nella pratica clinica sia per l'uso terapeutico (ospedaliero e territoriale) sia per l'uso profilattico⁶⁰.

L'uso di idrossiclorochina, in associazione con azitromicina o da sola è inoltre correlato ad eventi avversi come allungamento dell'intervallo QT o incremento degli enzimi epatici⁶¹.

2.9.2 Terapia immunosoppressiva

Dati gli effetti infiammatori iperattivi di SARS-CoV-2, gli agenti che modulano la risposta immunitaria vengono utilizzati come trattamenti aggiuntivi per la gestione di pazienti affetti da un quadro di malattia moderato o grave. In questo gruppo sono incluse terapie attualmente approvate per il trattamento di altre sindromi autoimmuni e/o infiammatorie, tra cui corticosteroidi e trattamenti antinfiammatori più mirati come inibitori delle interleuchine, interferoni, inibitori delle chinasi e altri⁶².

Corticosteroidi

A causa del loro potente effetto antinfiammatorio, i corticosteroidi sono utilizzati da soli o associati agli antibiotici o ad altri trattamenti in patologie strettamente correlate al COVID-19, tra cui SARS, MERS, influenza grave, polmonite acquisita in comunità, ARDS o sindrome da rilascio di citochine. Tuttavia, le prove a sostegno dell'uso di corticosteroidi in

queste condizioni sono controverse a causa di vari motivi, tra cui la mancanza di studi controllati randomizzati sufficientemente potenti, l'eterogeneità delle popolazioni studiate e le modalità spesso inadeguate nel registrare i dati riguardanti i dosaggi, la gravità della malattia di base, e gli effetti collaterali. Sulla base del meccanismo d'azione e del decorso delle infezioni virali gravi è probabile inoltre che l'effetto benefico dei corticosteroidi in queste malattie dipenda dalla tempistica del trattamento, dalla gravità della condizione clinica e dallo stadio della malattia, nonché dalla dose somministrata e da eventuali caratteristiche individuali dei pazienti. L'uso dei corticosteroidi è attualmente raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, in presenza o meno di ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva). Sulla base delle attuali conoscenze, nella popolazione suddetta l'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura in quanto è l'unico trattamento che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità. Per quanto riguarda la tipologia di corticosteroide, sebbene le evidenze più robuste siano state ottenute con il desametasone, è ipotizzabile un effetto di classe⁶³. Per il desametasone il dosaggio raccomandato negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. Il desametasone può essere assunto per via orale o somministrato tramite iniezione o infusione in vena (flebo). Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti, in particolare le linee-guida IDSA e l'AR-CHMP suggeriscono: metilprednisolone 32 mg, prednisone 40 mg e idrocortisone 160 mg⁶⁴.

Tocilizumab

Il Tocilizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'IL-6, risulta efficace nella prevenzione e nel trattamento degli effetti indotti dalla tempesta citochinica nell'infezione da COVID-19. Nella maggior parte dei pazienti i livelli delle proteine di fase acuta in seguito alla terapia risultano diminuiti, anche se sembrerebbe che una singola dose non riesca a migliorare l'outcome della malattia nei pazienti critici. Tuttavia, dosi ripetute (anche ad un dosaggio inferiore) di TCZ potrebbero migliorare le condizioni dei pazienti critici⁶⁵.

La dose standard raccomandata di tocilizumab va dai 4 agli 8 mg/kg, mentre il regime di dosaggio proposto nel contesto di COVID-19 è di 8 mg/kg, fino a un massimo di 800 mg per dose, con una dose aggiuntiva che può essere somministrata da 8 fino a 12 ore dopo la prima dose(se clinicamente richiesto)⁶⁶.

Eparina

L'eparina si è dimostrata utile nel trattamento dell'infezione da COVID-19 grazie alla sua azione antinfiammatoria, antivirale, anticoagulante e anche per l'effetto positivo sulla disfunzione microcircolatoria dovuta al danno endoteliale⁶⁷.

L'uso di eparina a basso peso molecolare (LMWH), eparina non frazionata (UFH) o fondaparinux alle dosi profilattiche è fortemente consigliato in tutti i pazienti COVID-19 ospedalizzati. La tromboprofilassi andrebbe mantenuta anche a casa per 7-14 giorni dopo la dimissione in presenza di fattori di rischio per tromboembolismo (ovvero mobilità ridotta, indice di massa corporea BMI > 30, pregressa TEV, presenza tumore attivo, recente intervento di chirurgia maggiore).

L'eparina a dose intermedia/terapeutica avrebbe un effetto positivo nei casi gravi di COVID-19, in particolare in quei pazienti che mostrano livelli elevati di D-dimero (4-6 volte superiori alla norma), un punteggio dello score SIC > 4, ferritina elevata (>1000 mcg/L) e un BMI elevato (>30 Kg/m²)⁶³.

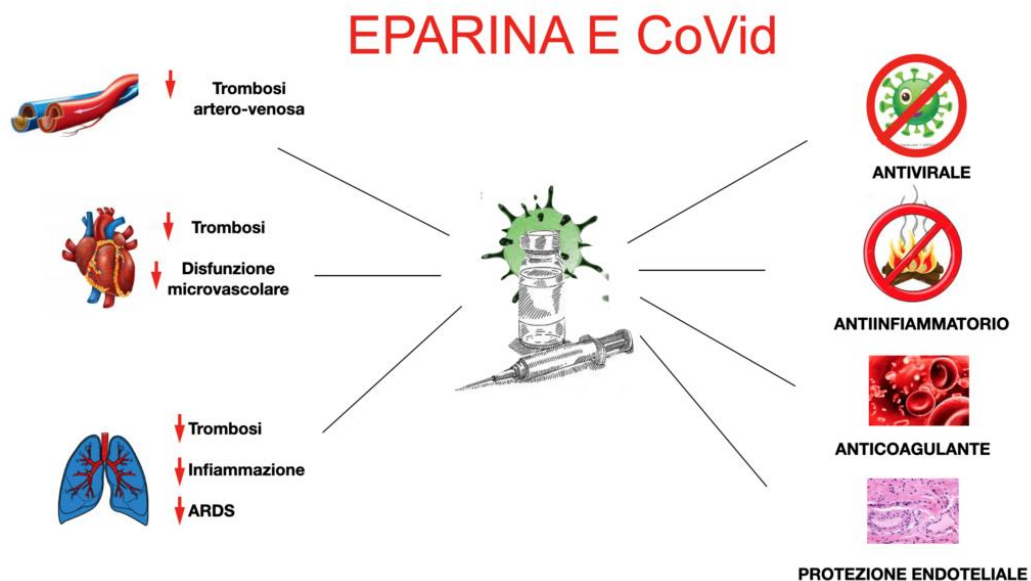


Figura 8: azione dell'eparina sui diversi organi e i suoi effetti⁶⁷.

2.9.3 Terapia con plasma iperimmune

Le terapie che prevedono le cure con il plasma iperimmune vedono effettuare il prelievo delle immunoglobuline neutralizzanti, trattate in laboratorio, dei pazienti guariti, per poi trasferirle alle persone ancora interessate dalla malattia respiratoria⁶⁸. Il plasma e le

immunoglobuline sono stati usati come ultima risorsa per migliorare il tasso di sopravvivenza dei pazienti con COVID-19, le cui condizioni hanno continuato a peggiorare nonostante il trattamento con metilprednisolone. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato una degenza ospedaliera di durata più breve e una mortalità inferiore nei pazienti trattati con plasma iperimmune rispetto a quelli non trattati con plasma convalescente. Una possibile spiegazione dell'efficacia della terapia al plasma convalescente è che gli anticorpi del plasma convalescente potrebbero sopprimere la viremia⁵⁷.

2.10 Vaccinazione

Il primo vaccino ad essere autorizzato in Unione Europea è stato Comirnaty di Pfizer-BioNtech, il 21 dicembre 2020 è stato autorizzato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e il 22 dicembre dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Il 6 gennaio è stato autorizzato dall'EMA anche il vaccino Moderna, autorizzato anche da AIFA il 7 gennaio.

Il 29 gennaio è stato autorizzato dall'EMA e il 30 gennaio dall'AIFA anche il vaccino AstraZeneca⁶⁹.

Vaccini a mRNA

L'Agenzia Europea per i medicinali e l'AIFA hanno autorizzato due vaccini anti COVID-19 a mRNA: il vaccino Pfizer mRNA BNT162b2 (Comirnaty) e COVID-19 Vaccine Moderna mRNA -1273.

I due vaccini COVID-19 a mRNA approvati per la campagna vaccinale utilizzano molecole di acido ribonucleico messaggero (mRNA) che contengono le istruzioni perché le cellule della persona vaccinata sintetizzino le proteine Spike. Le proteine prodotte stimolano il sistema immunitario a produrre anticorpi specifici. In chi si è vaccinato e viene esposto al contagio virale, gli anticorpi così prodotti bloccano le proteine Spike e ne impediscono l'ingresso nelle cellule. La vaccinazione, inoltre, attiva anche le cellule T che preparano il sistema immunitario a rispondere a ulteriori esposizioni a SARS-CoV-2⁷⁰.

La somministrazione di due dosi del vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty) a distanza di 21 giorni l'una dall'altra possono evitare al 95% degli adulti dai 16 anni in poi

di sviluppare la malattia COVID-19, con risultati sostanzialmente omogenei per classi di età, genere ed etnie. Il 95% di riduzione si riferisce alla differenza tra i 162 casi che si sono avuti nel gruppo degli oltre 18mila che hanno ricevuto il placebo e i soli 8 casi che si sono avuti negli oltre 18mila che hanno ricevuto il vaccino⁷¹.

L'efficacia per quanto riguarda il vaccino Moderna e AstraZeneca si assesta invece rispettivamente intorno al 94% e al 70%⁷².

Vaccini a vettore virale

Il vaccino a vettore virale autorizzato da EMA e AIFA è COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Un vaccino a vettore virale utilizza un virus (generalmente un adenovirus incompetente per la replicazione) per portare all'interno della cellula la sequenza del codice genetico che codifica per la proteina spike. Il sistema immunitario si attiva contro la proteina e produce degli anticorpi che, qualora il soggetto entrasse a contatto con il virus, lo proteggeranno dall'infezione⁷³.

3. Paziente COVID-19 di età geriatrica

Gli individui di qualsiasi età possono contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, sebbene gli adulti di mezza età e gli anziani siano più comunemente colpiti, e gli anziani abbiano maggiori probabilità di contrarre una malattia grave correlata ad un alto tasso di mortalità. L'87% dei pazienti con diagnosi di COVID-19 ha un'età compresa tra i 30 ed i 79 anni e l'80% dei decessi segnalati si è verificato in soggetti di età superiore o uguale a 65 anni. I bambini sono significativamente meno colpiti e mostrano un quadro clinico più lieve.

L'età avanzata è anche associata ad un maggior tasso di ipertensione e diabete mellito, a causa della rigidità vasale età-correlata e alla ridotta efficienza metabolica, i quali rappresentano degli importantissimi fattori di rischio per lo sviluppo della malattia. Le persone più anziane, soprattutto over 70, hanno inoltre una minore riserva cardiorespiratoria per far fronte all'infezione da COVID-19. Un aumento del rischio di sviluppare malattie gravi e mortalità è stato segnalato in pazienti con malattie cardiovascolari sottostanti, diabete mellito, ipertensione, malattie polmonari croniche, cancro (in particolare neoplasie ematologiche, cancro ai polmoni e malattia metastatica), obesità e malattia renale cronica. I Centers for Disease Control and Prevention includono tra i fattori di rischio anche lo stato di immunocompromissione e la malattia epatica, sebbene i dati specifici sui rischi associati a queste condizioni siano limitati⁴³.

3.1 Fragilità

L'invecchiamento e la fragilità modificano la presentazione clinica delle infezioni, a causa di alterazioni nella regolazione della temperatura corporea, declino cognitivo e malnutrizione. Il termine fragilità identifica una condizione di rischio e di vulnerabilità, caratterizzata da un equilibrio instabile di fronte ad eventi negativi. L'anziano, per motivi legati al processo dell'invecchiamento e alle malattie intercorrenti, diviene più vulnerabile e molte condizioni possono alterare l'equilibrio omeostatico dell'organismo. La fragilità è provocata dall'incapacità dei sistemi biologici di conservare l'omeostasi. Con l'invecchiamento si assiste alla riduzione delle riserve funzionali di organi e di apparati, che espongono l'individuo a un maggior rischio di "rottura" indotto da agenti patogeni o da modificazioni dell'equilibrio psicologico e della qualità di vita. Poiché le determinanti di questo processo sono molto diverse (biologiche, cliniche o ambientali), è talvolta difficile

identificare la fragilità e i suoi fattori scatenanti sui quali intervenire, in senso sia preventivo sia terapeutico⁷⁴.

3.1.1 Fragilità fisica (modello di Linda Fried del 2001)

I criteri diagnostici per definire la fragilità somatica si ispirano a Fried e Walston, che hanno indicato come possibili markers la presenza di disturbi dell'equilibrio e della marcia, la debolezza muscolare, la ridotta tolleranza allo sforzo e le modificazioni della composizione corporea (perdita di peso, sarcopenia, malnutrizione). I criteri sono stati validati da una serie di studi che hanno dimostrato l'associazione di queste caratteristiche con l'aumento del rischio di istituzionalizzazione e di morte, nonché con l'insorgenza di sindromi geriatriche (perdita della funzione, depressione, cadute, incontinenza urinaria)⁷⁵.

Criteri per la definizione clinica di fragilità⁷⁶:

- Perdita di peso non intenzionale (>4,5 kg nell'ultimo anno)
- Esauribilità psicofisica (riferita come sensazione di fatica in almeno 3 giorni/settimana)
- Riduzione della forza muscolare (handgrip <29-32/BMI negli uomini, <17-21/BMI nelle femmine)
- Ridotta attività (valutabile con PASE-Physical ActivityScale for the Elderly)
- Riduzione della velocità del cammino (più di 7 secondi per percorrere 4,57 metri).

Si parla di fragilità quando vengono soddisfatti almeno dei 3 dei 5 items riportati (se sono soddisfatti meno di 3 criteri si parla di pre-frail).

3.2 Multimorbilità

La multimorbilità è una condizione tipica del soggetto anziano, che tipicamente si riferisce alla presenza di sarcopenia, malnutrizione, demenza ed aterosclerosi. Le caratteristiche della multimorbilità sono:

- Più di 3,5 patologie dopo i 65 anni
- Presenza di patologie croniche
- Presentazione atipica di malattia (correlata all'invecchiamento, polipatologia e polifarmacoterapia) come per esempio uno stato confusionale acuto (delirium), malessere, deperimento psico-organico, anoressia
- Difficoltà nell'inquadramento del paziente.

3.2.1 Sarcopenia

La sarcopenia rappresenta un importante marcatore dello stato di fragilità; per definizione con tale termine si intende una perdita di massa, forza e tono muscolare età-correlata con valori al di sotto di -2 DS rispetto alla norma (prevalenza del 13-24% nella fascia di età compresa tra i 65 e 75 anni; >50% negli ultraottantenni). Le conseguenze della sarcopenia negli anziani sono spesso gravi, poiché la forza e il declino funzionale associati alla sarcopenia possono a loro volta contribuire ad una serie di esiti avversi per la salute, tra cui perdita di funzione, disabilità e fragilità. La sarcopenia è anche associata a stati patologici acuti e cronici, aumento della resistenza all'insulina, affaticamento, cadute e decesso. Tra gli stati di malattia cronica, la sarcopenia è particolarmente associata a condizioni reumatologiche, in particolare all'artrite reumatoide (AR) nelle donne⁷⁷.

Le principali alterazioni riscontrabili in corso di sarcopenia sono: catabolismo proteico accelerato (mediato da diversi fattori, tra cui troviamo l'immuno-endocrino-senescenza, l'efficacia dell'apparato cardiovascolare, l'assetto nutrizionale e il grado di esercizio fisico che il paziente ha svolto durante l'arco della vita), perdita delle fibre muscolari di tipo 2 (quelle energetiche) associata ad un aumento del tessuto connettivo intramuscolare e ad un invecchiamento della riserva staminale⁷⁸.

Sebbene i cambiamenti biologici legati all'invecchiamento guidino chiaramente la sarcopenia, è sempre più chiaro come l'obesità e l'infiltrazione di grasso nel muscolo scheletrico giochino un ruolo importante nella sarcopenia. Il peso e la massa muscolare iniziano a diminuire con l'età, e questo si associa ad un aumento relativo della massa grassa responsabile di una risposta immunitaria amplificata e disregolata (fenomeno noto come obesità sarcopenica)³⁴.

3.2.2 Malnutrizione

La malnutrizione rappresenta il più importante predittore di mortalità nel paziente anziano e pertanto deve essere sempre considerata nella valutazione clinica del paziente. Il rischio in comunità è pari al 25-30%, in ambiente ospedaliero al 50 % ed infine in RSA del 75%.

L'attività fisica diminuisce con l'invecchiamento e si traduce in un apporto calorico complessivo inferiore, con conseguente riduzione dell'assunzione di nutrienti essenziali. Inoltre, le persone anziane possono cambiare le proprie abitudini alimentari per motivi di

salute, sociali o finanziari. Il senso del gusto e dell'olfatto diminuisce con l'età e i cambiamenti nello stato dentale influenzano ulteriormente la percezione del sapore, con conseguente diminuzione dell'appetito e diminuzione della capacità di masticare determinati alimenti⁷⁹. La diminuzione della capacità visiva e uditiva o l'artrosi, che influisce sulla mobilità, possono diminuire la capacità della persona anziana di acquistare e preparare il cibo. Queste condizioni espongono le persone anziane a un rischio maggiore di denutrizione, pertanto la valutazione nutrizionale dovrebbe essere integrata in una valutazione geriatrica completa⁸⁰.

Lo stato nutrizionale del paziente di età geriatrica può essere accuratamente valutato tramite il Mini Nutritional Assessment (MNA), un semplice questionario di 6 domande (più una di riserva) che fornisce un punteggio in grado di individuare soggetti malnutriti o a rischio di malnutrizione, in modo molto veloce e pratico⁸¹. La somma del punteggio MNA distingue pazienti anziani con:

- 1) Stato nutrizionale adeguato (MNA \geq 24).
- 2) Malnutrizione proteico-calorica (MNA $<$ 17).
- 3) A rischio di malnutrizione (MNA tra 17 e 23,5).

La scala MNA è stata anche trovata predittiva della mortalità e dei costi ospedalieri. La cosa più importante è che è possibile identificare le persone a rischio di malnutrizione, cioè quelle con punteggi tra 17 e 23,5, prima che si verifichino gravi cambiamenti nel peso o nei livelli di albumina. Questi individui hanno maggiori probabilità di avere una diminuzione dell'apporto calorico che può essere facilmente corretta con un intervento nutrizionale appropriato⁸².

La positività del MNA pone l'indicazione ad effettuare la valutazione nutrizionale per verificare la presenza di malnutrizione e definirne il grado. La valutazione nutrizionale si basa su: esame obiettivo, parametri antropometrici, dati di laboratorio, anamnesi alimentare, oltre che su anamnesi patologica e farmacologica. L'esame obiettivo nell'anziano è mirato in particolare ad analizzare il trofismo delle masse muscolari e del tessuto adiposo, lo stato di integrità, idratazione ed irrorazione di cute e mucose. I dati antropometrici, quali peso e altezza permettono di calcolare l'IMC (indice di massa corporea). La variazione del peso rispetto al peso abituale e la tempistica con cui si è verificata permettono di definire la gravità dello stato di malnutrizione⁸¹.

3.2.3 Demenza

Le persone con demenza corrono un rischio maggiore di sviluppare problemi di salute fisica, e la demenza rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di delirium, dovuto a malattie fisiche o farmaci. La demenza può essere associata a marcati cambiamenti nella funzione autonoma, nell'appetito e nelle abitudini alimentari (i problemi nutrizionali e la perdita di peso sono problemi comuni nella demenza) ed infine nel sonno. La diminuzione della mobilità e dell'attenzione alla cura della persona e alla dieta, rende le persone con demenza più suscettibili ad altre malattie., soprattutto con l'aumentare della gravità della malattia stessa⁸³.

3.3 Inflammaging ed immunosenescenza

La morbilità e la mortalità dovute a malattie infettive sono maggiori negli anziani rispetto ai giovani, almeno in parte a causa della ridotta competenza immunitaria associata all'età, che rende gli individui più suscettibili agli agenti patogeni. Questa suscettibilità è particolarmente evidente per nuovi agenti infettivi come nella sindrome respiratoria acuta grave da SARS-CoV-2⁸⁴. Il sistema immunitario delle persone anziane è generalmente alterato, con conseguente maggiore suscettibilità alle malattie infettive e condizioni patologiche relative all'infiammazione (ad esempio malattie cardiovascolari, morbo di Alzheimer) o all'autoreattività (ad esempio artrite reumatoide). Questo cambiamento globale nell'immunità è vagamente definito "immunosenescenza". I fattori individuali che contribuiscono all'immunosenescenza sono molti e vari, a causa della complessa multifattorialità del sistema immunitario. Spesso è difficile determinare se i cambiamenti in un particolare tipo di cellula siano intrinseci a quella cellula, o causati da cambiamenti ambientali, o da entrambi⁸⁵.

L'inflammaging si manifesta come un aumento persistente di basso grado dei mediatori dell'infiammazione. Durante l'invecchiamento, lo stress antigenico cronico (p. es., infezione cronica, traslocazione del microbiota) porta ad un'infiammazione cronica di basso grado, come meccanismo di difesa; ma la regolazione da parte di molecole antinfiammatorie manca in alcuni anziani e questa infiammazione cronica diventa deleteria. Le cellule senescenti hanno un fenotipo di secrezione associata alla senescenza (SASP) e secernono alti livelli di mediatori infiammatori come IL-6, IL-1 β , TNF α e altre molecole (IL-18, IL-8, CCL2, CCL11), fattori di crescita e proteasi. Il SASP è una

caratteristica delle cellule senescenti con crescita cellulare arrestata e resistenza all'apoptosi. Può anche essere espresso da cellule T CD4+ (SA-T) e cellule T CD8+ senescenti, associando l'infiammazione all'immunosenescenza⁸⁶.

È noto come la risposta immunitaria diminuisca con l'invecchiamento, evidenziata da una ridotta produzione di cellule B e T nel midollo osseo e nel timo, ridotta funzione dei linfociti maturi nei tessuti linfoidei secondari, aumento del numero di cellule T della memoria, stimolazione cronica (con persistente infezione da Cytomegalovirus e altri), ridotta funzionalità dei linfociti B e compromissione della comunicazione tra immunità innata ed adattativa. La conseguenza dell'immunosenescenza è un aumento della vulnerabilità e una scarsa capacità di ripristino dell'omeostasi a seguito di un evento stressante. Le infezioni negli adulti fragili spesso portano ad un grande deterioramento e alla dipendenza funzionale che non ritorna alla condizione omeostatica di base. Il declino delle funzioni immunitarie delle persone fragili può portare a una replicazione più elevata di SARS-CoV-2 e ad una manifestazione di COVID-19 più grave²⁹.

L'immunosenescenza è anche caratterizzata da una risposta ritardata agli interferoni di tipo I (IFN), polipeptidi secreti dalle cellule infette. Gli IFN possono anche modulare le risposte immunitarie innate al fine di promuovere la presentazione dell'antigene, le funzioni delle cellule natural killer e per limitare la produzione di mediatori proinfiammatori. Infine, gli IFN attivano il sistema immunitario adattativo (risposte delle cellule T e B antigene-specifiche ad alta affinità). La mancanza di risposta negli anziani fragili porta a una bassa risposta immunitaria adattativa. SARS-CoV-2 è un virus sensibile all'IFN di tipo I, tuttavia, è anche in grado di limitare la produzione di IFN di tipo I: con questa funzione, il virus potrebbe sfuggire alla risposta immunitaria umana. Pertanto, la risposta dell'IFN-I è limitata dall'immunosenescenza nell'ospite, nonché dal virus stesso, spiegando perché i pazienti fragili potrebbero essere più colpiti dal COVID-19. Inoltre, la linfopenia durante l'infezione da COVID-19 è correlata alla gravità clinica e si verifica nell'80% dei pazienti critici. Un recente studio di Wang et al., ha dimostrato che, in modo simile al MERS-CoV, il SARS-CoV-2 può infettare le cellule T ma non riesce a replicarsi nei linfociti T. Se il SARS-CoV-2 potesse indurre l'apoptosi dei linfociti T come il MERS-CoV-2, ciò potrebbe avere un impatto negativo significativo sulle persone anziane fragili con una produzione di cellule T già ridotta²⁹.

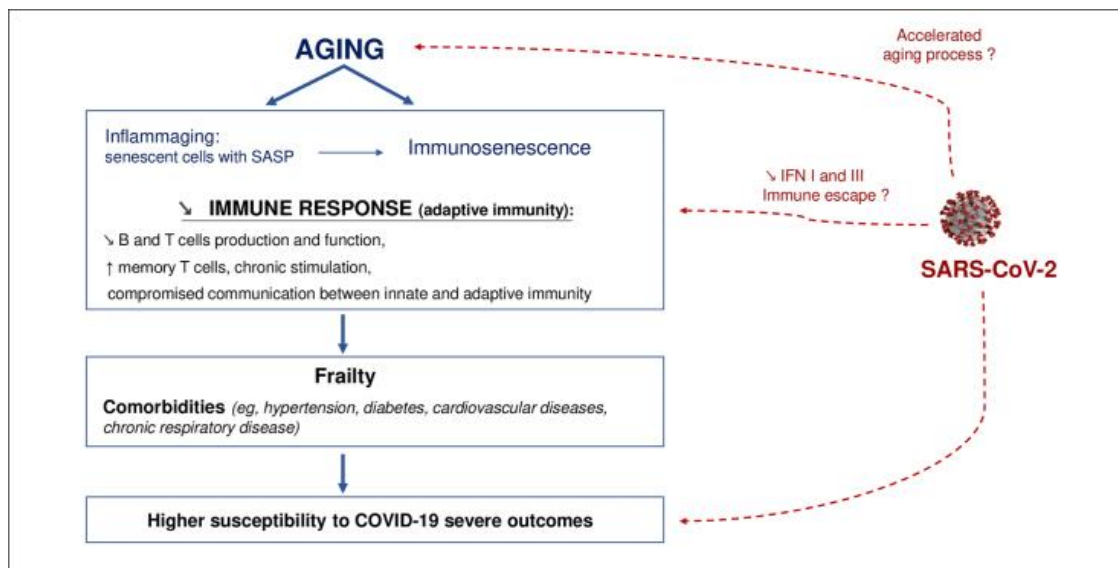


Figura 9: correlazione tra invecchiamento e infezione da SARS-CoV-2²⁹.

Prese insieme, l'infiammazione e l'immunosenescenza osservate negli adulti fragili, possono provocare una diminuzione della capacità del sistema immunitario di combattere nuove sfide (come l'infezione da SARS-CoV-2). D'altra parte, il SARS-CoV-2 può accentuare questo declino immunitario, grazie alla sua capacità di limitare la risposta dell'IFN di tipo I e forse di infettare le cellule T. Tutto ciò potrebbe provocare un'infezione da SARS-CoV-2 inarrestabile e portare a complicazioni da COVID-19 negli anziani fragili.

3.4 Manifestazioni atipiche dell'infezione da COVID-19 nell'anziano

3.4.1 Manifestazioni neurologiche

Le manifestazioni neurologiche sono sempre più descritte come parte integrante del quadro clinico dei pazienti con malattia da coronavirus moderata o grave, sia all'inizio sia durante il suo decorso⁸⁷.

Il SARS-CoV-2 e gli altri coronavirus umani sono neuroinvasivi, neurotropici e possono anche essere neurovirulenti, causando manifestazioni quali meningite ed encefalite. I virus respiratori possono entrare nel sistema nervoso centrale attraverso la diffusione ematogena o nel sistema nervoso periferico attraverso la trasmissione assonale⁸⁸.

I sintomi primari del COVID-19 includono febbre, tosse secca e affaticamento. Tuttavia alcuni pazienti con diagnosi di COVID-19 non hanno mostrato sintomi respiratori tipici, ma piuttosto sintomi di natura neurologica, come⁸⁸:

- Mal di testa, prostrazione, capogiri, deambulazione instabile e malessere
- Emorragia cerebrale
- Infarto cerebrale
- Disturbi dello stato di coscienza
- Ipogeusia, iposmia
- Nevralgia.

Il tessuto cerebrale presenta i recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE-2) utilizzato dal SARS-CoV-2 per l'ingresso nella cellula ospite. A seguito dell'infezione da SARS-CoV-2, l'espressione e la funzione delle proteine ACE2 sono ridotte. Poiché l'espressione di ACE2 in pazienti con ipertensione è già bassa, è più probabile che l'infezione da SARS-CoV-2 induca emorragia cerebrale in tali pazienti. Come seconda linea di prova che suggerisce come l'infezione da SARS-CoV-2 possa indurre emorragia cerebrale, i pazienti con COVID-19 spesso soffrono di coagulopatia associata a tempo di protrombina prolungato, entrambi fattori che contribuiscono anche all'emorragia cerebrale secondaria. Al contrario, non sono stati riportati casi di infarti cerebrali secondari in pazienti con COVID-19. Tuttavia, COVID-19 può causare un aumento del D-dimero, che porta facilmente ad eventi vascolari trombotici⁸⁹.

Un recente rapporto mostra inoltre che SARS-CoV-2 possa anche attaccare e danneggiare il sistema nervoso, dal momento che l'RNA di SARS-CoV-2 può essere rilevato nel liquido cerebrospinale.

3.4.2 Delirium

Il delirium rappresenta una potenziale manifestazione dell'infezione da SARS-CoV-2 e può essere anche l'unico sintomo di presentazione. Tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche per determinare se il delirium in corso di COVID-19 rappresenti un'encefalopatia primaria, che annuncia l'invasione del SNC da parte del virus, o un'encefalopatia secondaria correlata alla risposta infiammatoria sistemica o ad altri fattori⁹⁰.

Il delirium rappresenta una delle sindromi geriatriche più diffuse. In ospedale, circa 1 paziente anziano ogni 6 ne è affetto e nei reparti chirurgici-ortopedici tale percentuale

risulta ancora superiore (circa 1 paziente ogni 3), per arrivare ad interessare più della metà (1 su 2) dei pazienti in terapia intensiva, cardiocirurgia o unità per ustionati; ha un'elevata prevalenza anche negli anziani ospiti di strutture per anziani. Secondo il Diagnostic and Statistical Manual dell'American Psychiatric Association (DSM), V edizione, il delirium è definito dalla coesistenza di 5 condizioni⁹¹:

- Disturbo dell'attenzione (intesa come ridotta capacità di fissare, mantenere e spostare l'attenzione) e dello stato di consapevolezza di sé nell'ambiente
- Insorgenza acuta o subacuta (vi deve essere un cambiamento rispetto alle condizioni di base) e decorso fluttuante
- Coesistenza di altri deficit cognitivi (disorientamento spazio-temporale, disturbi del linguaggio, della memoria o della percezione)
- Assenza di severa compromissione del livello di coscienza (ad esempio il coma)
- Evidenza di patologia acuta in atto, intossicazione da farmaci, sindrome da astinenza, esposizione a tossine o eziologia multipla.

L'esordio del delirium è generalmente improvviso, ma può anche esservi una fase prodromica caratterizzata da irritabilità, ansia, alterazioni del tono dell'umore e del ciclo sonno-veglia e irrequietezza motoria. Il decorso è tipicamente fluttuante, caratterizzato da riesacerbazioni della sintomatologia specialmente notturne. Clinicamente il delirium ha andamento fluttuante e può presentarsi in tre differenti varianti⁹²:

- 1) Forma ipercinetica o iperattiva caratterizzata da agitazione psicomotoria, aumentata sensibilità agli stimoli esterni, stato di iper allerta, illusioni e allucinazioni.
- 2) Forma ipocinetica o ipoattiva caratterizzata da rallentamento psicomotorio, tendenza all'assopimento fino alla letargia e ridotta risposta agli stimoli esterni (forma più frequente nell'anziano, correlata ad una prognosi peggiore).
- 3) Forma mista caratterizzata dall'alternanza di fasi di tipo ipercinetico e ipocinetico.

4. Scopo dello studio

Questo studio si pone come primo scopo la descrizione clinico-epidemiologica della coorte e l'individuazione di fattori predittivi di outcome tramite la descrizione clinico-laboratoristica di pazienti di età geriatrica (over 65) affetti da COVID-19 afferenti al Policlinico San Martino durante la prima ondata della pandemia. Verranno analizzati i dati ottenuti da tali pazienti mediante indagini riguardanti anamnesi fisiologica, anamnesi patologica remota, anamnesi patologica prossima ed anamnesi farmacologica (terapia domiciliare). Verranno inoltre analizzati i parametri e le manifestazioni di tali pazienti nella fase di ingresso ospedaliero, degenza ed infine dimissione/decesso. Si cercherà di identificare se la presenza di particolari fattori sia associata ad un maggior rischio di mortalità ospedaliera, al fine di capire quali tra questi debbano essere attentamente valutati e monitorati per prevenire il decesso. Infine, verrà elaborato ed applicato uno score, al fine di stratificare i pazienti affetti da COVID-19 in 5 classi di rischio di letalità correlata alla malattia.

5. Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su pazienti di età geriatrica ricoverati all' IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova durante la prima ondata della pandemia di COVID-19, nel periodo compreso tra la fine di febbraio 2020 e maggio 2020. I pazienti inclusi in tale studio erano ricoverati in diversi reparti del Policlinico San Martino:

- U.O. Clinica Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
- U.O. Clinica di Medicina Interna a indirizzo oncologico
- U.O. Clinica Geriatrica
- U.O. Clinica Malattie Respiratorie e Allergologia
- U.O. Clinica di Medicina Interna 2
- U.O. Medicina di Emergenza ed Accettazione d'urgenza

I dati raccolti riguardanti l'anamnesi generale hanno esaminato: sesso, età, motivo di accesso ospedaliero, data di positività e di negativizzazione al SARS-CoV-2, numero di giorni di ospedalizzazione, data di dimissione o di eventuale decesso (in questo ultimo caso indicandone il motivo).

Per quanto riguarda l'anamnesi fisiologica sono stati valutati la presenza o meno nella storia clinica dei pazienti di: vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica, abitudine al fumo (pack year, anni di fumo) e il BMI.

Dal punto di vista dell'anamnesi patologica remota e prossima sono state valutate la presenza delle comorbilità maggiormente correlate all'insorgenza dell'infezione da SARS-CoV-2: malattie dell'apparato respiratorio (in particolare fibrosi polmonare, OSAS, asma e BPCO), malattie dell'apparato cardiovascolare (ipertensione, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale) malattie metaboliche (diabete mellito e dislipidemia), neoplasie, insufficienza renale cronica, evento ischemico cerebrale, pregressa TVP/TEP ed infine connettivite. Sono stati inoltre valutati i sintomi/segni manifestati dai pazienti al momento dell'ammissione ospedaliera riconducibili all'infezione da SARS-CoV-2 quali: tosse, dispnea, diarrea, nausea, astenia, faringodinia, delirium, anosmia ed ageusia per quanto riguarda i sintomi; febbre, frequenza cardiaca, saturazione dell'ossigeno, pressione arteriosa per quanto riguarda i segni.

Riguardo l'anamnesi farmacologica si sono ricercati i farmaci che venivano assunti dal paziente in terapia domiciliare, tra cui: antipertensivi (con particolare attenzione ai beta-bloccanti, che sembrerebbero correlati ad un maggior rischio di sviluppare la malattia),

antiaggreganti, anticoagulanti, statine, insulina, FANS. Inoltre dal punto di vista farmacologico sono stati evidenziati i farmaci anti-COVID somministrati ai pazienti durante il ricovero ospedaliero, per valutare quali tra questi fossero associati ad un outcome positivo o negativo (corticosteroidi, Plaquenil, antivirali, antibiotici, eparina e altri anticoagulanti)

Infine, sono stati raccolti i dati riferiti all'EGA all'ingresso, ossigenoterapia ed i parametri laboratoristici per quanto riguarda l'ingresso e la dimissione ospedaliera, per evidenziare quali tra questi fossero maggiormente alterati sia in fase di ammissione ospedaliera, sia in fase di dimissione. Tra questi sono stati valutati: profilo ematologico, fattori della coagulazione (con particolare attenzione al D-dimero), indici di funzionalità renale (in particolare creatinina), indici di funzionalità epatica, TnI, pro-BNP, glucosio, trigliceridi, PCR, PCT, IL-6 e ferritina.

Tutti coloro che hanno partecipato allo studio, sono stati affidati al Dipartimento di Igiene (DISSAL) per una valutazione generale e per effettuare le indagini epidemiologiche. I dati ottenuti fino a questo punto sono stati sottoposti ad analisi statistica.

Lo studio si è quindi concentrato, dopo una prima fase di raccolta dei dati, sulla rivalutazione dello stato delle condizioni cliniche dei pazienti, con eventuali modificazioni rispetto alle condizioni in fase di ammissione ospedaliera. In questo modo, grazie all'aggiornamento continuo dei dati, è stato possibile valutare quali fossero i fattori significativamente alterati nei pazienti COVID-19 rispetto alla popolazione generale.

Tutte le indagini quantitative permettono di descrivere l'età media e mediana; mentre le variabili qualitative sono state descritte con proporzioni e percentuali. La correlazione tra fattori associati all'infezione da SARS-CoV-2 e gli altri fattori è stata esaminata con il test esatto di Fisher (il risultato si considera significativo se $p < 0.05$) e il test chi quadrato, applicando quando necessario la correzione di Yates.

Successivamente abbiamo analizzato le diverse variabili per cercare una correlazione significativa (quindi con un valore $p < 0.05$) con l'uptake vaccinale da parte dei pazienti. In un primo momento è stato calcolato Raw Odds Ratio (ROR), in seguito è stato corretto e trasformato in Adjusted Odds Ratio (AOR) in modo da escludere l'influenza di eventuali fattori confondenti.

È stato quindi elaborato uno score che stratifica i pazienti in 5 classi di rischio di mortalità COVID-relata, evidenziando la presenza di 8 parametri riscontrabili con la semplice valutazione clinico-laboratoristica ed anamnestica dei pazienti affetti da COVID-19:

- Età maggiore di 80 anni
- Sesso maschile
- Malattia neoplastica in atto
- Insufficienza renale cronica
- SatO₂ < 95% al ricovero
- Conta leucocitaria <4.000 cellule/mm³ o >10.000 cellule/ mm³
- Alti valori di IL-6 (>35 pg/ml)
- Emoglobina <12 g/dl nelle donne o <14 g/dl negli uomini.

Questi parametri sono stati scelti sulla base della significatività statistica della correlazione con l'esito del ricovero e sulla base della praticità e della facile reperibilità dell'informazione.

6. Risultati

Caratteristiche clinico-demografiche

Nello studio sono stati reclutati in totale 278 pazienti, di cui 158 sono deceduti durante il ricovero ospedaliero. L'età media generale si assesta intorno agli 80 anni (dato in linea con il valore riportato in letteratura); quella dei pazienti deceduti si assesta intorno agli 82,5 anni, a differenza dei 77,5 anni dei soggetti guariti. L'età mediana è di 81 anni (83 quella dei deceduti contro 77 dei guariti). Dei 278 pazienti reclutati i maschi sono la maggioranza con un totale di 160 pazienti (57,55%) rispetto alle femmine che sono invece 118 (42,45%); tra i deceduti le femmine sono la minoranza con una percentuale pari al 36,7%, contro il 63,3 % dei deceduti rappresentato dai maschi.

I giorni di ospedalizzazione sono in media 27,6 con delle differenze tra deceduti (21,8 giorni) e guariti (35,2 giorni). Dal punto di vista anamnestico i pazienti fumatori o ex-fumatori sono il 30,57% (il 30,4% tra i deceduti e il 30,8% tra i guariti). Il BMI ha in media un valore di 25,33 (25,53 nei deceduti e 31,5 nei guariti).

I pazienti vaccinati in totale contro il virus influenzale sono il 10,4% (il 9,5% dei deceduti e il 5% dei guariti). Per quanto riguarda invece la vaccinazione anti pneumococcica sono stati vaccinati il 5% dei pazienti (il 5,1% dei deceduti e il 5% dei guariti).

Comorbilità

La maggior parte dei pazienti affetti da COVID-19 presentano in anamnesi una o più patologie che possono andare ad aggravare le manifestazioni cliniche della malattia.

I pazienti con malattie polmonari (inclusa la fibrosi polmonare, OSAS, asma e BPCO) sono il 26,46% (il 25,26% dei deceduti e il 22,5% dei guariti); i pazienti con neoplasie pregresse o in atto sono il 22,66% (il 24,7% dei deceduti e il 20% dei guariti); i pazienti con ipertensione sono la maggioranza con una percentuale che si assesta intorno al 59,7% (il 62% dei deceduti e il 56,7% dei guariti); i pazienti affetti da diabete mellito sono il 23,38% (il 22,2% dei deceduti e il 25% dei guariti); i pazienti con malattie cardiovascolari (incluso lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale e la cardiopatia ischemica) sono il 35,97% (il 44,3% dei deceduti e il 25% dei guariti); infine i pazienti affetti da insufficienza renale cronica sono il 18,34% (il 24,7% dei deceduti e il 10% dei guariti).

Quanto citato è riassunto nella tabella 1.

Tabella 1. Riassunto delle caratteristiche clinico-demografiche della coorte in esame.

	TOTALE	DECEDUTI	VIVI
età media	80,3	82,4	77,46
età mediana	81	83	77
1 quartile	75	77	70
3 quartile	87	88	84
% femmine	42,45%	36,70%	50%
media ospedalizzazione	27,6	21,8	35,2
mediana	20	15	26
1 quartile	11	6,64	17,81
3 quartile	37,75	28,57	44,3
vaccinati flu	10,4%	9,5%	11,7%
vaccinati pneumo	5%	5,1%	5%
fumatori ed ex fumatori	30,57%	30,4%	30,8%
BMI media	25,33	25,53	31,49
malattia polmonare	24,46%	25,26%	22,5%
neoplasia	22,66%	24,7%	20%
ipertensione	59,7%	62%	56,7%
diabete mellito	23,38%	22,2%	25%
cardiopatìa	35,97%	44,3%	25%
insufficienza renale	18,34%	24,7%	10%

Correlazioni significative

Sono state ricercate correlazioni statisticamente significative tra l'esito del ricovero, ovvero l'eventuale decesso, e le caratteristiche clinico-demografiche indagate nella nostra coorte.

Il calcolo dell'Odds Ratio ha evidenziato un rischio 6 volte superiore nei pazienti affetti da patologia neoplastica, 5,6 volte superiore nei pazienti con conta leucocitaria maggiore di 10000 o minore di 4000 cellule/mm³. Un'età superiore ad 80 anni comporta invece un rischio 4,2 volte maggiore; l'insufficienza renale cronica 3,8 volte maggiore; la desaturazione (SatO₂ < 95% al ricovero) 3,9 volte maggiore; infine la conta leucocitaria <4.000 cellule/mm³ o >10.000 cellule/mm³ comporta un rischio 5,6 volte maggiore (IL-6 e anemia non sono ritenute significative).

Utilizzando la regressione logistica binomiale sono stati calcolati gli Odds Ratio corretti (adjusted Odd Ratio, aOR) per ciascuna variabile. È stato trovato un valore significativo per quanto riguarda la correlazione tra esito negativo e: età maggiore di 80 anni (aOR = 66;

IC 1,2-3653,7; p= 0,04), sesso maschile (aOR = 2; IC 1,3-3,3; p= 0,012), neoplasia in atto (aOR = 110,8; IC 2,5-4829,3; p= 0,014), insufficienza renale cronica (aOR = 141,4; IC 1,1-1992,7; p= 0,05), desaturazione (aOR = 45,1; IC 1,1-2059,9; p= 0,049) e infine conta leucocitaria (aOR = 2; IC 1,1-3,7; p= 0,018).

Selezionando i parametri con significatività statistica maggiore e di più facile applicazione nella pratica clinica, sono stati scelti 8 parametri al fine di redigere un questionario in grado di stratificare il rischio di decesso nei nostri pazienti. I parametri scelti sono: età maggiore di 80 anni, sesso maschile, malattia neoplastica in atto, insufficienza renale cronica, SatO₂ < 95% al ricovero, IL-6 >35 pg/ml, emoglobina <12 g/dl nelle donne o <14 g/dl negli uomini ed infine conta leucocitaria <4.000 cellule/mm³ o >10.000 cellule/ mm³.

Il livello di significatività statistica dei parametri è riassunto in tabella 2.

Tabella 2. Significatività statistica dei parametri considerati in esame.

PARAMETRO	OR	aOR	IC	p
ETÀ > 80 ANNI	4,2	66,0	1,2-3653,7	0,04
SESSO MASCHILE	3,3	2,0	1,3-3,3	0,012
NEOPLASIA	6,0	110,8	2,5-4829,3	0,014
IRC	3,8	141,4	1,1-1992,7	0,05
DESATURAZIONE	3,9	45,1	1,1-2059,9	0,049
ANEMIA	2,8	1,6	0,9-3,0	0,097
IL6 >35	3,4	9,2	0,9-96,6	0,064
LEUCOCITI	5,6	2,0	1,1-3,7	0,018

Lo score

Applicando il questionario ai pazienti in esame è stato associato a ciascuno di essi un punteggio variabile da 0 (assenza di fattori di rischio) a 8 (presenza di tutti i fattori di rischio), il quale è stato successivamente convertito in uno score con punteggio variabile da 1 (rischio minimo) a 5 (rischio massimo) secondo le modalità riassunte in tabella 3.

Tabella 3. Sistema di assegnazione del livello di rischio partendo dal risultato ottenuto dal questionario.

Punteggio assegnato dal questionario	Livello di rischio
0 , 1	1
2 , 3	2
4	3
5	4
6 , 7 , 8	5

I grafici 1 e 2 rappresentano la distribuzione dei pazienti, suddivisi in base all'esito del loro ricovero, nelle classi assegnate dallo score. In blu sono rappresentati i pazienti vivi e in rosso i deceduti; si può notare come all'aumentare del valore dello score aumentino i pazienti deceduti rispetto ai pazienti vivi.

Grafico 1. Distribuzione dei pazienti nelle diverse classi dello score (1/2).

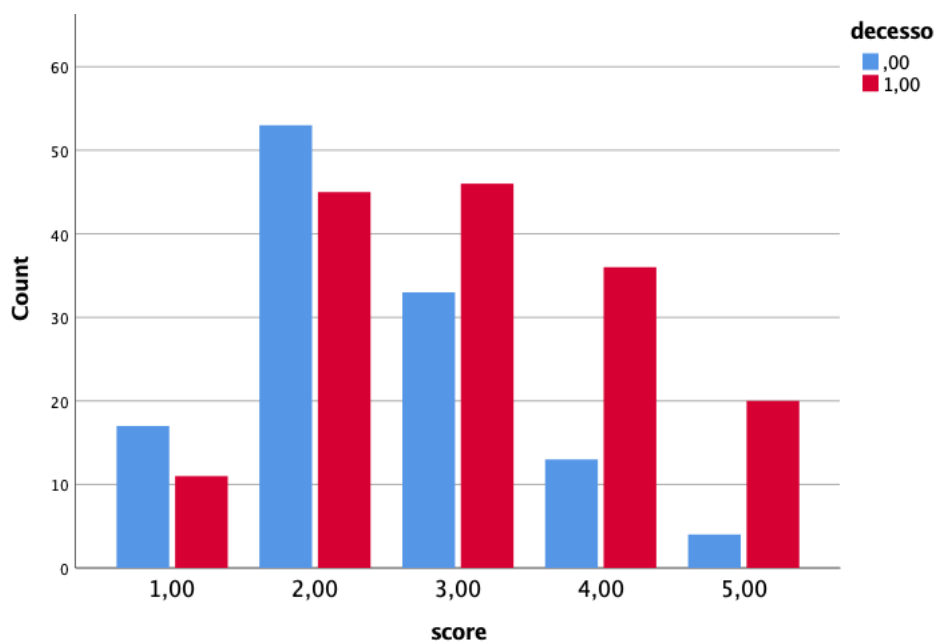


Grafico 2. Distribuzione dei pazienti nelle diverse classi dello score (2/2).

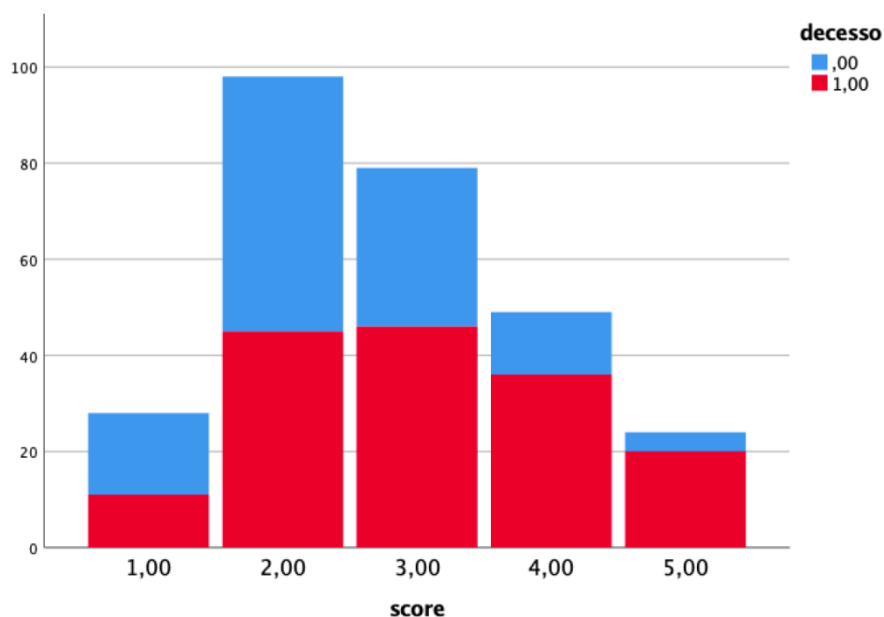


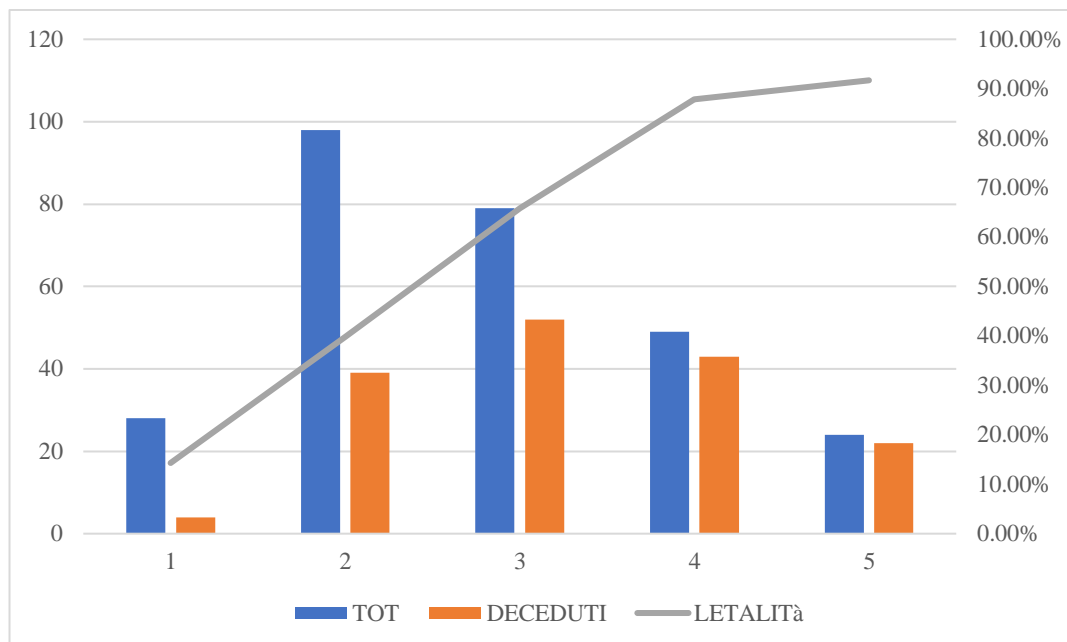
Tabella 4. Tasso di letalità. La tabella dimostra come il tasso di letalità sia basso per la classe 1 (rischio minimo) dello score (14,3%), per poi salire gradualmente per gli altri valori dello score, fino ad arrivare ad una letalità del 91,7% per la classe 5 dello score (rischio massimo).

Tabella 4. Tassi di letalità.

	TOT	DECEDUTI	LETALITÀ
1	28	4	14,3%
2	98	39	39,8%
3	79	52	65,8%
4	49	43	87,8%
5	24	22	91,7%
Totale	278	160	57,6%

Le informazioni dei due grafici e della tabella precedentemente citati sono rappresentate nel grafico 3.

Grafico 3. Distribuzione dei pazienti nelle classi dello score e tasso di letalità.



Ciascuna classe è stata confrontata con la precedente al fine di valutare eventuali correlazioni significative tra l'appartenenza ad una classe e l'esito del ricovero.

Il calcolo dell'Odds Ratio ha evidenziato un rischio 4 volte superiore nel confronto tra classe 1 e 2 (IC 1,3-12,3; $p=0,0172$), di 2,9 volte nel confronto tra classe 2 e 3 (IC 1,6-5,4; $p=0,0007$) e di 3,7 volte nel confronto tra classe 3 e 4 (IC 1,4-9,8; $p=0,0081$). Il confronto tra classi 4 e 5 non è invece risultato significativo ($p=0,6173$).

Tabella 5. Confronto dell'Odds Ratio tra le diverse classi.

CONFRONTO	OR	IC	P
1 VS 2	4,0	1,3-12,3	0,0172
2 VS 3	2,9	1,6-5,4	0,0007
3 VS 4	3,7	1,4-9,8	0,0081
4 VS 5	1,5	0,3-8,2	0,6173

7. Conclusioni

Le caratteristiche del paziente affetto da COVID-19 sono fattori determinanti riguardo l'andamento della malattia. Tra i principali rischi già evidenziati in letteratura troviamo in primis l'età avanzata, dove evidenze scientifiche da tutto il mondo suggeriscono come questa rappresenti il fattore di rischio più significativo per la malattia COVID-19 grave e per i suoi esiti avversi per la salute (a causa delle condizioni di fragilità, immunosenescenza, inflamming e comorbilità tipiche dell'anziano)^{29 28}.

Tra gli altri fattori di rischio troviamo: il sesso maschile, l'obesità, il fumo e la presenza di patologie croniche come per esempio l'ipertensione, il diabete mellito di tipo 2^{12 19}, l'insufficienza renale cronica⁹³. Per quanto riguarda le patologie acute bisogna invece ricordare come fattore di rischio la presenza di malattia neoplastica in atto⁹⁴. Infine condizioni come ipercoagulabilità, attivazione endoteliale e infiammazione, coinvolte nella patogenesi della malattia possono essere evidenziate nei pazienti affetti da COVID-19 grazie a semplici valutazioni clinico-laboratoristiche⁹⁵.

Il nostro lavoro ci ha permesso di identificare diversi fattori, in linea con i dati presenti in letteratura, che correlano in modo significativo con il decesso a seguito di ricovero ospedaliero. Essi sono:

- Età maggiore di 80 anni
- Sesso maschile
- Malattia neoplastica in atto
- Insufficienza renale cronica
- SatO2 < 95% al ricovero
- Conta leucocitaria <4.000 cellule/mm3 o >10.000 cellule/ mm3

Nella decisione delle domande che compongono il nostro score sono stati inoltre aggiunti i livelli di IL-6 >35pg/ml e la presenza di valori di emoglobina <12 g/dl nei pazienti di sesso femminile e <14 g/dl nei pazienti di sesso maschi, i quali però non sono risultati significativi.

La suddivisione della coorte in esame in cinque classi di rischio crescente ha permesso di stratificare i pazienti in base alla letalità. Si può quindi affermare come l'appartenenza ad una classe di rischio superiore sia un fattore significativamente correlato all'eventuale insorgenza del decesso, mentre l'appartenenza ad una classe di rischio inferiore sembra correlata ad un esito positivo.

8. Bibliografia

1. Dopo la malattia anche il coronavirus ha un nome, Sars-CoV-2 - Scienza & Tecnica. ANSA.it. Published February 12, 2020. Accessed November 9, 2020. http://www.ansa.it/canale_scienza_tecnica/notizie/biotech/2020/02/12/dopo-la-malattia-anche-il-coronavirus-ha-un-nome-sars-cov-2-_827d301b-9dfa-441a-a734-a00e1aef0777.html
2. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
3. L'OMS ha chiamato COVID-19 la sindrome causata dal nuovo coronavirus - Il Post. Published November 9, 2020. Accessed November 9, 2020. <https://www.ilpost.it/2020/02/11/covid-19-nome-sindrome-nuovo-coronavirus-oms/>
4. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. doi:10.1111/joim.13091
5. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372. doi:10.3390/v12040372
6. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020;30(3):313-324. doi:10.4014/jmb.2003.03011
7. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
8. Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, Bagdasarian N, Quek SC. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):776-777. doi:10.1016/S1473-3099(20)30244-9
9. Coronavirus/ Altems: diminuisce il tasso di mortalità ma si riempiono le terapie intensive. Sanità24. Published November 11, 2020. Accessed November 11, 2020. <http://s24ore.it/UBaWco>
10. EpiCentro. Coronavirus - Cosa sono i coronavirus. Accessed November 9, 2020. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/cosa-sono>
11. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
12. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(5):766-788. doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008
13. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
14. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.abb2507
15. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
16. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4). doi:10.1183/13993003.00607-2020

17. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020;69(3):379-388. doi:10.33549/physiolres.934492
18. Cytokine and Chemokine Responses Study in Animal Models of SARS-CoV-2 Infection - Creative Biolabs. Published November 12, 2020. Accessed November 12, 2020. https://sars-cov-2.creative-biolabs.com/cytokine-and-chemokine-responses-study-in-animal-models-of-sars-cov-2-infection.htm?gclid=CjwKCAiA17P9BRB2EiwAMvwNyFzxlwKR1kvIEcF5IZ_n-dHmYWOZDY_4FqsyCHOnY0JFeROX8je1gxocLwMQAvD_BwE
19. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
20. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173375. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173375
21. meoni barbara. Coronavirus: sintomi, trasmissione, incubazione, prevenzione. ARS Agenzia Regionale di Sanità Toscana. Published November 13, 2020. Accessed November 13, 2020. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4247-coronavirus-2019-ncov-cina-cosa-e-trasmissione-incubazione-sintomi-assistenza-clinica-prevenzione.html>
22. Trasmissione – COVID Reference. Published November 13, 2020. Accessed November 13, 2020. https://covidreference.com/transmission_it
23. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
24. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol Ser A.* 2020;75(11):2224-2230. doi:10.1093/gerona/glaa183
25. Ecco i fattori di rischio aggiornati per il coronavirus. Wired. Published July 2, 2020. Accessed November 17, 2020. <https://www.wired.it/scienza/medicina/2020/07/02/coronavirus-fattori-rischio-aggiornati/>
26. Fattori di rischio per mortalità fra i pazienti ospedalizzati con COVID-19. News-Medical.net. Published September 27, 2020. Accessed November 17, 2020. <https://www.news-medical.net/news/20200927/9/Italian.aspx>
27. sossanita R. COVID-19 E PATOLOGIE CRONICHE PREGRESSE: studio ISS sulla prognosi dei pazienti. sossanita. Published June 16, 2020. Accessed February 12, 2021. <http://www.sossanita.org/archives/10466>
28. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. Accessed March 11, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604159/>
29. Vellas C, Delobel P, De Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging.* Published online June 18, 2020:1-7. doi:10.1007/s12603-020-1416-2
30. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):303-310. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.004
31. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142
32. Pranata R, Soeroto AY, Huang I, et al. Effect of chronic obstructive pulmonary disease and smoking on the outcome of COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(8):838-843. doi:10.5588/ijtld.20.0278
33. COVID-19 and COPD | European Respiratory Society. Accessed November 20, 2020. <https://erj.ersjournals.com/content/56/2/2002108>

34. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
35. Gansevoort RT, Hilbrands LB. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):705-706. doi:10.1038/s41581-020-00349-4
36. D'Marco L, Puchades MJ, Romero-Parra M, et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2020;13(3):297-306. doi:10.1093/ckj/sfaa104
37. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373-374. doi:10.1093/ajh/hpaa057
38. Gori T, Lelieveld J, Münzel T. Perspective: cardiovascular disease and the Covid-19 pandemic. *Basic Res Cardiol*. 2020;115(3):32. doi:10.1007/s00395-020-0792-4
39. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
40. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. doi:10.1186/s40249-020-00646-x
41. I sintomi di COVID-19. Humanitas News. Published November 13, 2020. Accessed November 20, 2020. <https://www.humanitas.it/news/27151-sintomi-covid-19>
42. COVID-19 and Cardiovascular Disease | Circulation. Accessed November 19, 2020. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
43. Revzin MV, Raza S, Warshawsky R, et al. Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular System Complications. *RadioGraphics*. 2020;40(6):1574-1599. doi:10.1148/rg.2020200149
44. (Released by National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3 2020). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1087–1095. doi:10.1097/CM9.0000000000000819
45. Lang M, Som A, Carey D, et al. Pulmonary Vascular Manifestations of COVID-19 Pneumonia. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(3):e200277. doi:10.1148/ryct.2020200277
46. Li G, Hu R, Gu X. A close-up on COVID-19 and cardiovascular diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(7):1057-1060. doi:10.1016/j.numecd.2020.04.001
47. Zheng KI, Feng G, Liu W-Y, Targher G, Byrne CD, Zheng M-H. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol*. n/a(n/a). doi:https://doi.org/10.1002/jmv.26294
48. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504-1507. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048
49. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
50. Schmulson M, Dávalos MF, Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. 2020;85(3):282-287. doi:10.1016/j.rgmexen.2020.04.001
51. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2323-2332. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2323
52. Esami e procedure diagnostiche – COVID Reference. Accessed December 16, 2020. https://covidreference.com/diagnosis_it

53. Tan AS, Nerurkar SN, Tan WCC, Goh D, Lai CPT, Poh Sheng Yeong J. The Virological, Immunological, and Imaging Approaches for COVID-19 Diagnosis and Research. *SLAS Technol Transl Life Sci Innov.* 2020;25(6):522-544. doi:10.1177/2472630320950248
54. Caraglia A, D'Alisera A, Iera J, et al. Aggiornato al 23 ottobre 2020. :15.
55. Tampone, test rapido e test sierologico: a cosa servono? Humanitas News. Published November 3, 2020. Accessed December 16, 2020. <https://www.humanitas.it/news/27109-tampone-test-rapido-test-sierologico-cosa-servono>
56. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid-Based Med.* Published online September 15, 2020:bmjebm-2020-111536. doi:10.1136/bmjebm-2020-111536
57. Chen J, Xia L, Liu L, et al. Antiviral Activity and Safety of Darunavir/Cobicistat for the Treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(ofaa241). doi:10.1093/ofid/ofaa241
58. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID19 | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed December 17, 2020. <https://aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
59. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
60. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID19 | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed December 17, 2020. <https://aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
61. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 | NEJM. Accessed December 17, 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2019014>
62. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):269-270. doi:10.1038/s41577-020-0308-3
63. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID19 | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed December 17, 2020. <https://aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
64. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report | NEJM. Accessed December 17, 2020. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
65. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814-818. doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
66. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020;92(10):2042-2049. doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.25964>
67. CoVid, coagulopatia ed eparina. EMPills - Pillole di medicina d'urgenza. Published June 5, 2020. Accessed December 17, 2020. <https://www.empillsblog.com/covid-coagulopatia-ed-eparina/>
68. Redazione. Covid-19 e cure al plasma iperimmune: riscontri e risultati. SISMED - Società Italiana Scienze Mediche. Published December 19, 2020. Accessed February 12, 2021. <https://www.sismed-it.com/covid-19-e-cure-al-plasma-iperimmune-riscontri-e-risultati/>
69. Salute M della. Covid-19 - Situazione nel mondo. Accessed November 8, 2020. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5338&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>

70. Vaccini a mRNA | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed February 20, 2021. <https://aifa.gov.it/vaccini-mrna>
71. Covid V. Vaccinazione anti COVID-19 con vaccino Pfizer mRNA BNT162b2 (Comirnaty) FAQ AIFA. :8.
72. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
73. Vaccini a vettore virale | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed February 20, 2021. <https://aifa.gov.it/vaccini-vettore-virale>
74. L'anziano fragile. DOTT.SSA MARIA LUISA ABBINANTE PSICOLOGA PSICOTERAPEUTA. Accessed March 10, 2021. <http://www.psico-milano.org/11/post/2012/12/lanziano-fragile-estratto-della-relazione-del-festival-della-cultura-psicologica.html>
75. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-263. doi:10.1093/gerona/59.3.m255
76. Salvioli G. Liberalizzazione, farmaci e geriatria. :76.
77. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(6):623-627. doi:10.1097/BOR.0b013e328358d59b
78. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):177-180.
79. Nutrition and chemosensory perception in the elderly: Critical Reviews in Food Science and Nutrition: Vol 33, No 1. Accessed December 20, 2020. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408399309527607>
80. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition: The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(4):737-757. doi:10.1016/S0749-0690(02)00059-9
81. Agnello E, Amerio ML. La malnutrizione nell'anziano. :5.
82. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15(2):116-122. doi:10.1016/S0899-9007(98)00171-3
83. Health (UK) NCC for M. *DEMENTIA*. British Psychological Society; 2007. Accessed December 20, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55480/>
84. Pawelec G, Akbar A, Caruso C, Solana R, Grubeck-Loebenstien B, Wikby A. Human immunosenescence: is it infectious? *Immunol Rev*. 2005;205(1):257-268. doi:<https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00271.x>
85. Caruso C, Buffa S, Candore G, et al. Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing*. 2009;6(1):10. doi:10.1186/1742-4933-6-10
86. Immunosenescence of ageing - Gruver - 2007 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library. Accessed December 20, 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.2104>
87. Ticinesi A, Cerundolo N, Parise A, et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(10):2159-2166. doi:10.1007/s40520-020-01699-6
88. Lopez M, Bell K, Annaswamy T, Juengst S, Ifejika N. COVID-19 Guide for the Rehabilitation Clinician: A Review of Non-Pulmonary Manifestations and Complications. *Am J Phys Med Rehabil*. Published online May 26, 2020. doi:10.1097/PHM.0000000000001479

89. Wang H-Y, Li X-L, Yan Z-R, Sun X-P, Han J, Zhang B-W. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420917830. doi:10.1177/1756286420917830
90. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;65:47-53. doi:10.1016/j.genhosppsy.2020.05.008
91. Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):362-367. doi:10.1136/jnnp.2003.023366
92. Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ*. 2002;325(7365):644-647. doi:10.1136/bmj.325.7365.644
93. COVID-19 and the Kidneys: An Update - PubMed. Accessed March 11, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793615/>
94. van Dam PA, Huizing M, Mestach G, et al. SARS-CoV-2 and cancer: Are they really partners in crime? *Cancer Treat Rev*. 2020;89:102068. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102068
95. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine - PubMed. Accessed March 11, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920811/>