

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



***“Caratteristiche cliniche, gestione e mortalità in una coorte di pazienti ospedalizzati con malattia da coronavirus 2019 a Genova, Italia”***

**Relatore:**

*C.mo Prof. Matteo Bassetti*

**Correlatore**

*Dott. Antonio Vena*

**Candidato:**

*Matteo Cerchiaro*

Anno accademico 2020-2021

<b>1.INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
1.1 Epidemiologia .....	4
1.2 Eziologia.....	6
1.3 Fisiopatologia .....	10
1.4 Diagnosi.....	12
<b>2.MATERIALI E METODI .....</b>	<b>14</b>
2.1 Disegno di studio.....	15
2.2 Setting.....	15
2.3 Raccolta dati e definizioni .....	16
2.4 Microbiologia .....	19
2.5 Analisi statistica .....	20
2.6 Considerazione etica.....	21
<b>3.RISULTATI .....</b>	<b>22</b>
<b>4.DISCUSSIONE .....</b>	<b>28</b>
4.1 Valutazione epidemiologica .....	29
4.2 Clinica, laboratorio e terapia .....	30
4.3 Mortalità .....	33
4.4 Limitazioni dello studio.....	35
<b>5.CONCLUSIONE .....</b>	<b>36</b>
<b>6.MATERIALE SUPPLEMENTARE.....</b>	<b>37</b>
<b>7.GECOVID-19 STUDY GROUP: .....</b>	<b>47</b>
<b>8.BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>50</b>
<b>9.RINGRAZIAMENTI .....</b>	<b>62</b>

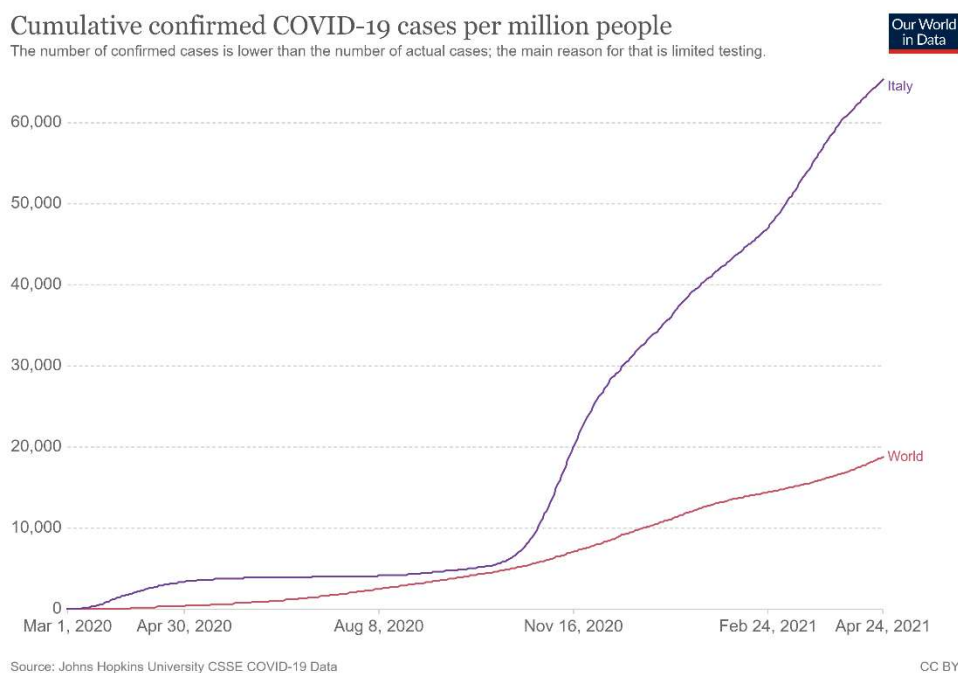
## 1.INTRODUZIONE

Con l'aumento dell'incidenza della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) [ 1, 2 ], anche la comprensione clinica della malattia è aumentata. Tuttavia, i dati iniziali sulla presentazione clinica, le complicanze, la gestione e l'evoluzione clinica dei pazienti sono stati ottenuti principalmente da serie di casi relativamente piccole [ 1, 3 e 9 ], raccolte principalmente in Cina [ 1, 3 e 5, 8, 10 e 17 ] o includendo gruppi selezionati di pazienti ricoverati in ambito intensivo [ 6, 7, 18 e 20 ]. Di conseguenza, non rappresentavano necessariamente la situazione negli ospedali europei. L'obiettivo principale di questo studio è quello di descrivere le caratteristiche cliniche, la gestione e l'esito di pazienti affetti da COVID-19 che sono stati ricoverati nel nostro ospedale di Genova nel corso della prima ondata. Abbiamo anche cercato di indagare i fattori di rischio associati alla mortalità in ospedale

## 1.1 Epidemiologia

È giusto ricordare che il nostro studio prende in considerazione il periodo compreso tra il 25 febbraio e il 25 marzo 2020, mentre la valutazione epidemiologica di questa patologia comprende un periodo che termina il 25 aprile 2021. Nel mondo ad oggi abbiamo un'incidenza di 18.789,66 casi per milione di abitanti per un totale di oltre 140 milioni di casi confermati, abbiamo avuto numero di morti confermate che ha superato i 3 milioni di casi rendendo il COVID-19 la principale causa di morte per malattia infettiva nel 2020. In Italia abbiamo avuto invece un'incidenza di 65.322,45 per milione di abitanti con circa 3,9 milioni di casi confermati e 119.000 morti confermate.

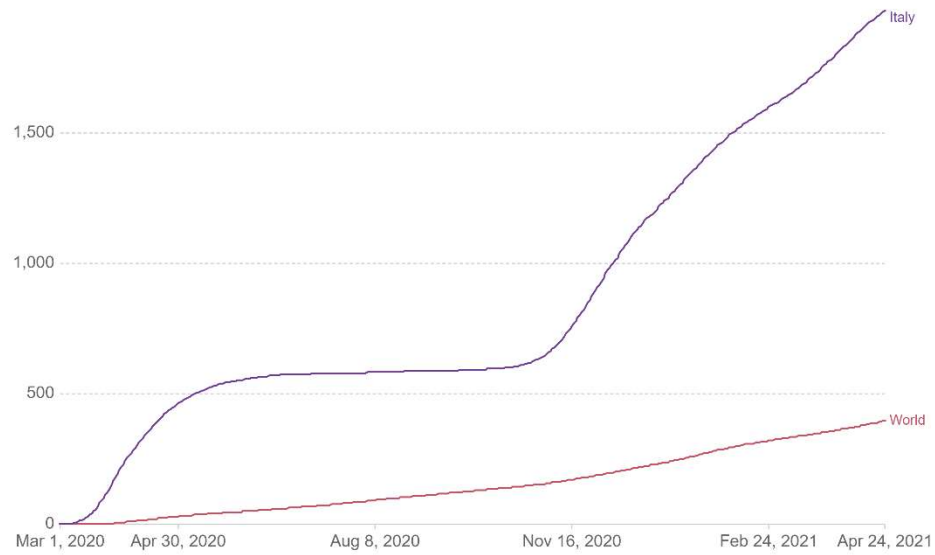
**Figura 1: casi confermati di COVID-19 per milione di abitanti**



## Figura 2: morti confermati di COVID-19 per milioni di abitanti

### Cumulative confirmed COVID-19 deaths per million people

Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the number of confirmed deaths may not be an accurate count of the true number of deaths from COVID-19.



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

## 1.2 Eziologia

L'agente eziologico del COVID-19, è il SARS-CoV-2. Questo è un virus appartenente ai ribovirus, ovvero quei virus caratterizzati dalla presenza di un materiale genetico a base di RNA. In particolare, appartiene alla famiglia dei coronavirus che appartiene all'ordine dei nidovirales [73]. La famiglia è ulteriormente suddivisa in diverse sottofamiglie e generi (fig. 1 materiali supplementari).

### 1.2.1 Famiglia coronavirusidae

Come tutta la famiglia, la struttura dei coronavirus (CoV) è formata da un virione rotondeggiante di circa 100nm di diametro, delimitato da un envelope al cui esterno è presente una "corona" di corte e tozze proiezioni (peplomeri o spikes). L'envelope è formato da un doppio strato lipidico, che il virione acquisisce gemmando attraverso la membrana intracellulare, nel quale sono inserite delle (glico)proteine virali, rappresentate da:

-Proteina S: polipeptide di 150 KiloDalton, la cui regione esterna è ripiegata a forma globulare e che, riunita in trimeri, forma la corona di spikes e rappresenta l'anti recettore virale in grado di legarsi allo specifico recettore cellulare rappresentato dall' acido sialico (nel qual caso il virione ha proprietà emoagglutinanti) o da una metalloproteina di membrana (aminopeptidasi N).

-Proteina HE(haemagglutin-esterase): responsabile in larga misura della varietà degli ospiti e del trofismo tissutale negli stessi [74], proteina di 65 kDa (presente solo in alcuni Coronavirus) che riunita in dimeri protrude

dall'envelope in forma di piccole spikes che presentano due domini (s1 amino, s2 carboxy). Mentre la s2 media la fusione tra il virus e la membrana cellulare, la s1 è periferica e associata ai receptor binding protein. Anch'essa in grado di legarsi all'acido sialico conferendo al virione proprietà emoagglutinanti) e che agisce soprattutto favorendo la liberazione dei virioni neoformati grazie all'attività esterasica (sialidasica).

-Proteina M (membrane): proteina di 65 kDa che attraversa la membrana lipidica tre volte, disegnandovi una sorta di S, e che favorisce l'attacco del nucleocapside alle membrane intracellulari (a livello dell'apparato di Golgi) consentendo l'acquisizione dell'envelope. Mediante questo meccanismo comprendiamo come questa proteina abbia una funzione centrale [74].

-Proteina E (envelope): rappresenta la più piccola (9-12 kDa) e misteriosa proteina strutturale. La proteina E è pienamente espressa all'interno della cellula infettata. Al contrario solo una piccola parte è incorporata all'interno dell'envelope, perché il resto della proteina è adesa all'apparato di Golgi e al reticolo endoplasmatico della cellula infettata. La proteina E ha tre ruoli: a) l'interazione tra il citoplasma e le code della proteina M che ci suggerisce una azione nell'assemblamento, b) i suoi domini idrofobici transmembrana sono essenziali per il rilascio dei virioni, c) implicato nella patogenicità del virus. [74].

### **1.2.2. Genere Betacoronavirus**

Il SARS-CoV-2 appartiene al genere delle Betacoronavirus. A questo genere appartengono anche altre zoonosi che hanno causato negli anni scorsi alcune

epidemie. In particolare, l'epidemia della SARS nel 2003 e la epidemia di MERS nel 2012.

Come nuovo Betacoronavirus, SARS-CoV-2 condivide il 79% di identità della sequenza genomica con SARS-CoV e il 50% con MERS-CoV [40]. La maggior parte delle proteine codificate da SARS-CoV-2 hanno una lunghezza simile alle proteine corrispondenti nella SARS-CoV. Dei quattro geni strutturali, sars-CoV-2 condivide più del 90% di identità amminoacido con SARS-CoV ad eccezione del gene S, che diverge [39,40]. La maggior parte di queste proteine non strutturali SARS-CoV-2 hanno un'identità di sequenza amminoacidica superiore all'85% con SARS-CoV [41]. L'analisi filogenetica per l'intero genoma mostra che la SARS-CoV-2 è raggruppata con coronavirus correlati alla SARS-CoV trovati nei pipistrelli, collocandolo nel sottogenere Sarbecovirus del genere Betacoronavirus. (Fig2, materiali supplementari). Un'altra caratteristica genomica specifica della SARS-CoV-2 è l'inserimento di quattro residui di amminoacidi (PRRA) alla giunzione delle subunità S1 e S2 della proteina S [42]. Questo inserimento genera un sito di scissione polibasico (RRAR), che consente una scissione efficace da parte di una furina (enzima appartenente alla classe delle idrolasi) e altre proteasi [43]. Uno studio strutturale ha suggerito che il sito di scissione della furina può ridurre la stabilità della proteina S e facilitare l'adattamento conformazionale necessario per il legame del receptor binding domain al suo recettore [44]. Per valutare la variazione genetica dei diversi ceppi SARS-CoV-2, il Nuovo Coronavirus Resource of China National Center for Bio information del 2019 ha allineato 77.801 sequenze genomiche di SARS-CoV-



2 rilevate a livello globale e identificato un totale di 15.018 mutazioni, tra cui 14.824 polimorfismi mono nucleotidici (BIGD) [46], ma i dati clinici non hanno suggerito alcun legame significativo tra l'alterazione D614G e la gravità della malattia [47].

### 1.3 Fisiopatologia

All'inizio dell'infezione, il SARS-CoV-2 prende di mira le cellule bersaglio, come le cellule epiteliali nasali e bronchiali o gli pneumociti, attraverso la proteina S che si lega al recettore dell'enzima che converte l'angiotensina 2 (ACE2) [48]. La proteasi della serina transmembrana di tipo 2 (TMPRSS2), presente nella cellula ospite, promuove l'assorbimento virale separando ACE2 e attivando la proteina S del SARS-CoV-2, che media l'ingresso del coronavirus nelle cellule ospiti [48]. ACE2 e TMPRSS2 sono espressi nelle cellule bersaglio ospiti, in particolare nelle cellule epiteliali alveolari di tipo II. [49-50]

Analogamente ad altre malattie virali respiratorie, come l'influenza, la linfopenia profonda può verificarsi in individui con COVID-19 quando SARS-CoV-2 infetta e uccide i linfociti T. Inoltre, la risposta infiammatoria all'infezione virale, che è costituita sia dalla risposta immunitaria innata sia da quella adattiva (che comprende l'immunità umorale e cellula mediata), compromette la linfopoiesi e aumenta l'apoptosi linfocitaria. Sebbene sia stata ipotizzata l'up regolazione dei recettori ACE2 da farmaci ACE inibitori e antagonisti dei recettori dell'angiotensina per aumentare la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2, le grandi coorti osservazionali non hanno trovato un'associazione tra questi farmaci e il rischio di infezione o mortalità ospedaliera a causa del virus. [51-52] Ad esempio, in uno studio di 4480 pazienti con COVID-19 in Danimarca, il trattamento precedente con ACE

inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina non era associato alla mortalità. [52]

Nelle fasi successive dell'infezione, quando la replicazione virale accelera, l'integrità della barriera epiteliale-endoteliale viene compromessa. Oltre alle cellule epiteliali, la SARS-CoV-2 infetta le cellule endoteliali capillari polmonari, accentuando la risposta infiammatoria e innescando una chemiotassi di monociti e neutrofilii. Gli studi autoptici hanno mostrato un ispessimento diffuso della parete alveolare con monociti e macrofagi che si infiltrano negli spazi aerei oltre che all'infiammazione dell'endotelio [53]. Gli infiltrati infiammatori interstiziali e l'edema si sviluppano e appaiono come opacità a vetro smerigliato sull'imaging tomografico. Segue l'edema polmonare che riempie gli spazi alveolari con formazione di membrana ialina, compatibile con la sindrome da distress respiratorio acuto in fase precoce (ARDS) [53]. L'angioedema polmonare dipendente dalla bradichinina può contribuire alla malattia [54]. Collettivamente, l'interruzione della barriera endoteliale, la trasmissione disfunzionale dell'ossigeno alveolare-capillare e la ridotta capacità di diffusione dell'ossigeno sono caratteristiche del COVID-19.

## 1.4 Diagnosi

La diagnosi precoce è fondamentale per controllare la diffusione del COVID-19. Il rilevamento molecolare dell'acido nucleico SARS-CoV-2 è il gold standard. Molti kit di rilevamento degli acidi nucleici virali destinati ai geni ORF1b (incluso RdRp), N, E o S sono disponibili in commercio [39-57-58-59-60]. Il tempo di rilevamento varia da diversi minuti a diverse ore a seconda della tecnologia [57-58-59-60-61-62]. Il rilevamento molecolare può essere influenzato da molti fattori. Sebbene il SARS-CoV-2 sia stato rilevato da una varietà di campioni respiratorie, tra cui tamponi alla gola, alla saliva, di origine orofaringea posteriore, tamponi nasofaringei, espettorato e liquido bronchiale, la carica virale è più alta nei campioni delle vie respiratorie inferiori [39-63-64-65-66]. Inoltre, l'acido nucleico virale è stato trovato anche in campioni del tratto intestinale o del sangue anche quando i campioni respiratori erano negativi [67]. Infine, la carica virale potrebbe già scendere dal suo livello massimo all'inizio della malattia [55-56]. Di conseguenza, i falsi negativi possono essere comuni quando sono utilizzati i tamponi orali, e quindi devono essere adottati più metodi di rilevamento per confermare una diagnosi di COVID-19 [68-69]. Altri metodi di rilevamento sono stati quindi utilizzati per superare questo problema. La TC toracica è stata utilizzata per identificare rapidamente un paziente quando la capacità di rilevamento molecolare è stata sovraccaricata. I pazienti con COVID-19 hanno mostrato caratteristiche tipiche sulla TC iniziale, tra cui opacità bilaterali multilobare a vetro smerigliato con distribuzione periferica o posteriore [69-70]. Pertanto,

è stato suggerito che la TC combinata con ripetuti tamponi dovrebbe essere utilizzata per individui con alto sospetto clinico di COVID-19, ma che mostrano il risultato negativo nello screening iniziale con l'acido nucleico [69]. Infine, i test sierologici per SARS-CoV-2 che rilevano anticorpi contro la proteina N o S potrebbero integrare la diagnosi molecolare, in particolare nelle fasi successive all'insorgenza della malattia o per studi retrospettivi [67-71-72]. Tuttavia, l'entità e la durata delle risposte immunitarie non sono ancora chiare e i test sierologici disponibili differiscono nella loro sensibilità e specificità, che devono essere prese in considerazione quando si decide su test sierologici e si interpretano i loro risultati.

## **2.MATERIALI E METODI**

Con il primo caso riportato di infezione da SARS-CoV-2, avvenuta a Genova il 25 Febbraio 2020, noi abbiamo creato un gruppo di studio collaborativo, che abbiamo nominato GECOV-19, con l'obiettivo di migliorare e, soprattutto, ottimizzare la cura dei pazienti malati di COVID-19. Inoltre, il GECOV-19 ha avuto l'importante funzione di condurre della ricerca nel nostro ospedale universitario, IRCCS AOU policlinico San Martino - IST. Durante il periodo di studio, questo gruppo ha registrato prospetticamente all'interno di una piattaforma informatizzata tutti i pazienti che sono stati consecutivamente ricoverati nel nostro ospedale per infezione da SARS-Cov-2. I pazienti venivano inclusi all'interno del database in maniera anonima. Per poter essere inclusi all'interno del presente studio i pazienti dovevano fornire consenso informato scritto, a meno che le loro condizioni cliniche di base non erano talmente gravi da non consentire la raccolta dello stesso

## **2.1 Disegno di studio**

Ai fini di questo studio, abbiamo stabilito una coorte retrospettiva comprendente tutti gli adulti ospedalizzati con COVID-19 durante il periodo compreso tra il 25 febbraio e il 25 marzo 2020. Il presente studio è stato disegnato in seguito alla raccolta dei dati.

## **2.2 Setting**

Questo studio è stato condotto in un ospedale affiliato all'università formato da 1200 posti letto a Genova, nel nord Italia, che presenta come bacino di utenza una popolazione di circa 400.000 persone, una età media di 49,2 anni e un indice di vecchiaia di 262,6. Durante il periodo di studio, le persone con COVID-19 sono state ricoverate in ospedale se presentavano una riduzione della PaO<sub>2</sub> (<60 mmHg) in aria ambiente, o se presentavano una esacerbazione delle patologie sottostanti, oppure se presentavano sintomi non gestibili al domicilio.

## 2.3 Raccolta dati e definizioni

I seguenti dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche dei pazienti al momento della diagnosi di COVID-19 (cioè il tempo del primo campione microbiologico clinico che ha documentato amplificazione per l' RNA di SARS-CoV-2). Per prima cosa abbiamo raccolto i dati riguardanti la demografia del paziente, nel rispetto della normativa europea sull'utilizzo dei dati personali. In secondo luogo, abbiamo raccolto i dati relativi alle malattie sottostanti sia come entità singole sia come indice predittivo sull'aspettativa di vita (Charlson Comorbidity Index). In particolare, abbiamo raccolto informazioni cliniche riguardo: *ipertensione arteriosa; malattie cardiovascolari* che sono state definite come una storia di malattia coronarica, insufficienza cardiaca congestiva, fibrillazione atriale, grave malattia cardiaca valvolare con o senza sostituzione della valvola; *Diabete mellito; patologie neurologiche* definite come pregressi accidenti cerebrovascolari e demenze, *insufficienza renale cronica* definita come una riduzione del filtrato glomerulare al di sotto di 60 ml/min, *broncopneumopatia cronica ostruttiva*. A seguire abbiamo analizzato il momento del ricovero basandoci sulle manifestazioni cliniche del paziente, i risultati di laboratorio e i reperti radiologici. Ai fini del presente studio, le seguenti variabili sono state definite come segue

- La data di insorgenza della malattia è stata definita come la data in cui sono stati notati in primo luogo segni o sintomi legati alla malattia,
- La febbre come temperatura maggiore di 37,3° C,



- la tachipnea è stata considerata come la frequenza respiratoria (RR) superiore a 20 respiri al minuto,
- La tachicardia è stata considerata come la frequenza cardiaca superiore a 100 battiti al minuto,
- L'ipotensione è stata considerata come la pressione sanguigna sistolica inferiore a 90 mmHg.
- La linfopenia è stata definita come il conteggio dei linfociti nel sangue inferiore a 1.000 /mmc<sup>3</sup>,
- La trombocitopenia è stata definita come un conteggio della conta piastrinica inferiore a 150.000 /mmc<sup>3</sup>,
- L'ipertransaminasemia AST e ALT sopra 40 U/L,
- L'ipokaliemia è stata definita come un livello sierico di potassio inferiore a 3,5 mEq/L,
- L'insufficienza respiratoria ipossiémica è stata definita da un PaO<sub>2</sub> di <60 mmHg nel paziente a riposo, respirando aria ambiente,
- L'insufficienza renale acuta è stata diagnosticata secondo le linee guida KDIGO [76]
- La sindrome da distress respiratorio acuto è stata definita secondo criteri proposti dalla definizione di Berlino [77]
- Lo shock settico è stato definito secondo la definizione del terzo consenso internazionale di sepsi e shock settico [75].

Come quarta categoria di dati abbiamo raccolto le informazioni relative al trattamento durante il ricovero, i farmaci analizzati sono stati: l'idrossiclorochina, darunavir e ritonavir, oseltamivir, lopinavir, remdesivir,

corticosteroidi, tolicizumab, cefalosporine di quinta generazione e di terza generazione, macrolidi, betalattamici con inibitori delle beta-lattamasi, fluoroquinoloni e altri.

Infine, i dati sulle complicanze correlati al COVID-19 e il decorso clinico della malattia, sono stati raccolti durante la degenza presso il nostro ospedale.

I dati relativi al numero di pazienti morti, dimessi e ancora ricoverati in ospedale sono stati registrati e aggiornati al 19 aprile 2020. La misura del risultato primario è stata la mortalità ospedaliera.

## **2.4 Microbiologia**

I campioni respiratori, prelevati tramite un tampone nasofaringeo, sono stati testati per SARS-CoV-2 utilizzando un RT-PCR mirato ai geni dell'open reading frame 1ab e delle proteine nucleocapsidi. Un valore di soglia di ciclo (Ct) < 37 ha definito un test positivo, mentre un valore Ct 40 ha definito un risultato negativo. La possibile co-infezione con virus respiratori è stata esclusa attraverso l'utilizzo di multiplex RT-PCR sullo stesso campione respiratorio (Allplex™ Respiratory Panel Assay, Seoul, Corea del Sud). Le colture batteriche e/o fungine sono state raccolte secondo il giudizio dei medici e i microrganismi sono stati identificati con matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry e sono state testate per la suscettibilità antimicrobica con Vitek 2 automated system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia).

## 2.5 Analisi statistica

Non è stato eseguito alcun calcolo statistico delle dimensioni del campione. I dati sono stati recuperati da un database online per la raccolta anonima e automatica dei dati [21].

Le variabili quantitative sono state espresse come intervallo mediano e interquartile (IQR) e variabili qualitative come numero e percentuali. Le variabili qualitative sono state confrontate utilizzando i test esatti di  $\chi^2$  e Fisher, a caso. Le variabili quantitative sono state confrontate dal test della somma di rango di Wilcoxon. I dati mancanti per ogni variabile sono stati esclusi dal denominatore. L'analisi univariata è stata utilizzata per identificare potenziali predittori di tutte le cause di mortalità ospedaliera. Per il modello di regressione logistica nell'analisi multivariata sono stati presi in considerazione potenziali predittori di base significativi (cioè variabili raccolte al momento del primo campione clinico positivo per l'RNA SARS-CoV-2) su confronti univariati ( $p < 0,10$ ). Un approccio di selezione retrograda graduale è stato utilizzato per selezionare i predittori da includere nel modello multivariato finale. Per una più facile interpretazione grafica, l'età è stata raggruppata come segue: 31e40 anni, 41e50 anni, 51e60 anni, 61e70 anni, 71e80 anni e >80 anni. Le analisi sono state eseguite utilizzando SPSS Statistics versione 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

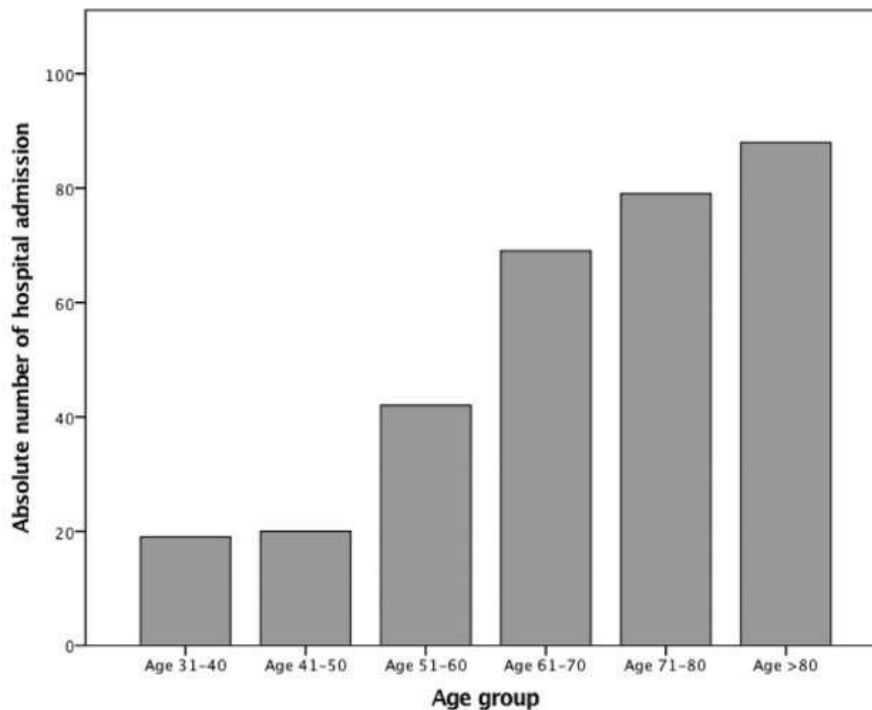
## **2.6 Considerazione etica**

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico della Regione Liguria (N.CER Liguria 114/2020-ID10420) e la necessità di un consenso informato scritto è stata revocata a causa del carattere retrospettivo dello studio.

### 3.RISULTATI

Complessivamente, nello studio sono stati inclusi trecento diciassette (317) pazienti malati di Covid-19. Il numero di ricoveri ospedalieri variava notevolmente a seconda della fascia d'età, con il numero più elevato osservato tra i pazienti di età superiore ai sessanta (60) anni (fig. 3).

**Figura 3: numero di ricoveri ospedalieri relazionati ai gruppi di età**



L'età media della popolazione era di settantuno (71) anni (IQR 60e82 anni) e 213/317 (67,2%) erano maschi. Complessivamente, il sessantacinque per cento (65%), ovvero cento dieci su trecento diciassette (110/317), dei pazienti aveva almeno una malattia sottostante (tabella 1). L'ipertensione è stata la malattia sottostante più frequente (149/317, 47,0%), seguita dalle

malattie cardiovascolari (63/317; 19,9%), dal diabete mellito (49/317; 15,5%) e dalle malattie neurologiche (28/317; 8,8%).

La durata mediana dei sintomi prima della diagnosi è stata di 5 giorni (IQR 2e8 giorni). Al momento della diagnosi di COVID-19, i sintomi più comuni includevano febbre (285/317; 89,9%), dispnea (167/317; 52,7%) e tosse secca (156/317; 49,2%). Complessivamente, il 16,7% dei pazienti (53/317) ha presentato manifestazioni cliniche atipiche consistenti in confusione mentale, diarrea e nausea o vomito nel 9,1% (29/317), 5,7% (18/317) e 4,4% (14/317), rispettivamente (3 pazienti su 317 (0,9%) presentate solo manifestazioni atipiche al momento della diagnosi di COVID-19). La linfopenia è stata l'anomalia ematologica più comune (198/281; 68,3%) seguita da trombocitopenia (114/272; 41,9%) e elevati livelli di transaminasi sieriche. Anche l'ipokaliemia è stata un riscontro comune, osservata nel 25,8% dei pazienti (78/302) al momento della diagnosi, così come l'insufficienza renale acuta (AKI) (56/303; 18,5%). Delle 294/317 (92,7%) radiografie toraciche eseguite, 259/294 (88,1%) sono risultate anomale. Il pattern più comune è stato il consolidamento polmonare in 200/294 (68,0%) pazienti, di cui 124/200 (62,0%) erano bilaterali. Centoventiquattro pazienti su 294 avevano un modello interstiziale (42,2%). Dei pazienti con COVID-19 confermato in laboratorio, quasi tre quarti (217/317; 68,5%) l'urina è stata inviata per testare gli antigeni *Streptococcus pneumoniae* e *Legionella pneumophila*, ma tutti erano negativi. Ottantasei dei 317 pazienti (25,8%) aveva colture di sangue eseguite al momento della diagnosi di COVID-19, ma non c'erano prove di co-infezione batterica in nessun paziente. Inoltre, nessuno dei 34 campioni

delle vie respiratorie (7 espettorato e 27 liquido di lavaggio broncoalveolare) testato per agenti patogeni batterici, virali o fungini era positivo al momento della diagnosi di infezione da SARS-CoV-2.

Per quanto riguarda il trattamento, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto idrossiclorochina (225/317; 71,0%) e un trattamento combinato con darunavir/ ritonavir (155/317; 48,9%) o oseltamivir (32/317; 10,1%). Centoventidue individui su 317 (38,5%) sono stati trattati con metilprednisolone e sessantuno su 317 (19,2%) ricevuto Tocilizumab (Tabella 2). Duecento tre pazienti su 317 (64,0%) sono stati trattati con antimicrobici per via endovenosa, più comunemente una cefalosporina di quinta generazione (in particolare la ceftarolina), una cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone) con un macrolide (azitromicina) o un fluorochinolone (levofloxacina o ciprofloxacina). La maggior parte dei pazienti ha ricevuto ossigenoterapia e per cento undici su 317 (35,0%) è stato necessario un supporto respiratorio non invasivo. Tra questi, il 47,8% (53/111) ha successivamente richiesto una ventilazione meccanica invasiva (tabella 2). Complessivamente, il 20,5% (65/317) dei pazienti ha avuto bisogno di cure intensive e il 18,9% (60/317) è stato sottoposto a ventilazione meccanica invasiva per una mediana di 9 giorni (IQR 4,5e16,5 giorni). Nessuno ha ricevuto ossigenazione extracorporea della membrana (ECMO). Durante il ricovero, 9/317 (2,8%) pazienti hanno sviluppato AKI che ha richiesto una terapia di sostituzione renale continua (CRRT).

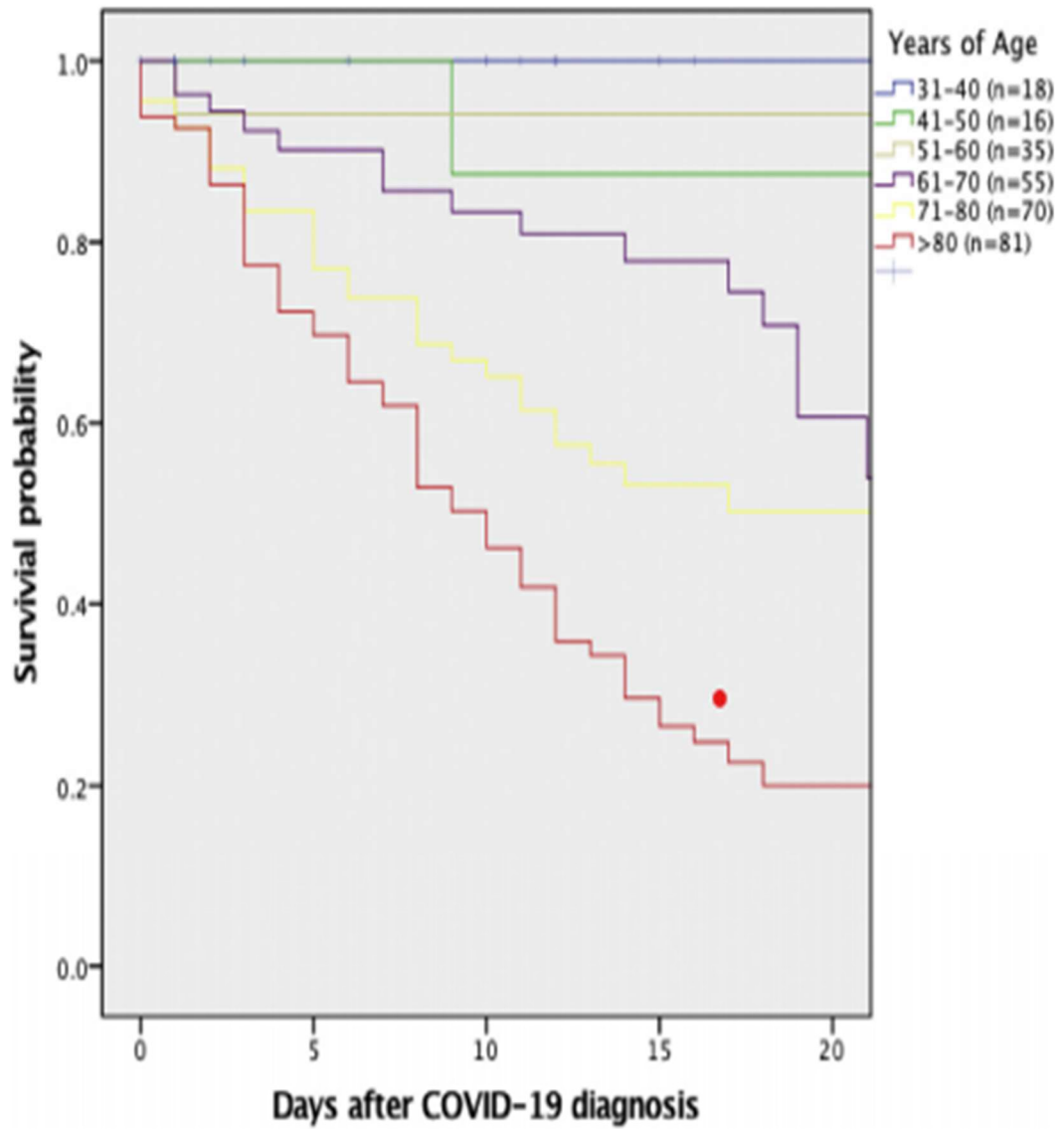
Al 19 aprile 2020, un totale di duecento settantacinque su 317 (86,7%) pazienti non sono più ricoverati in ospedale: cento venti su 275 (43,6%) è



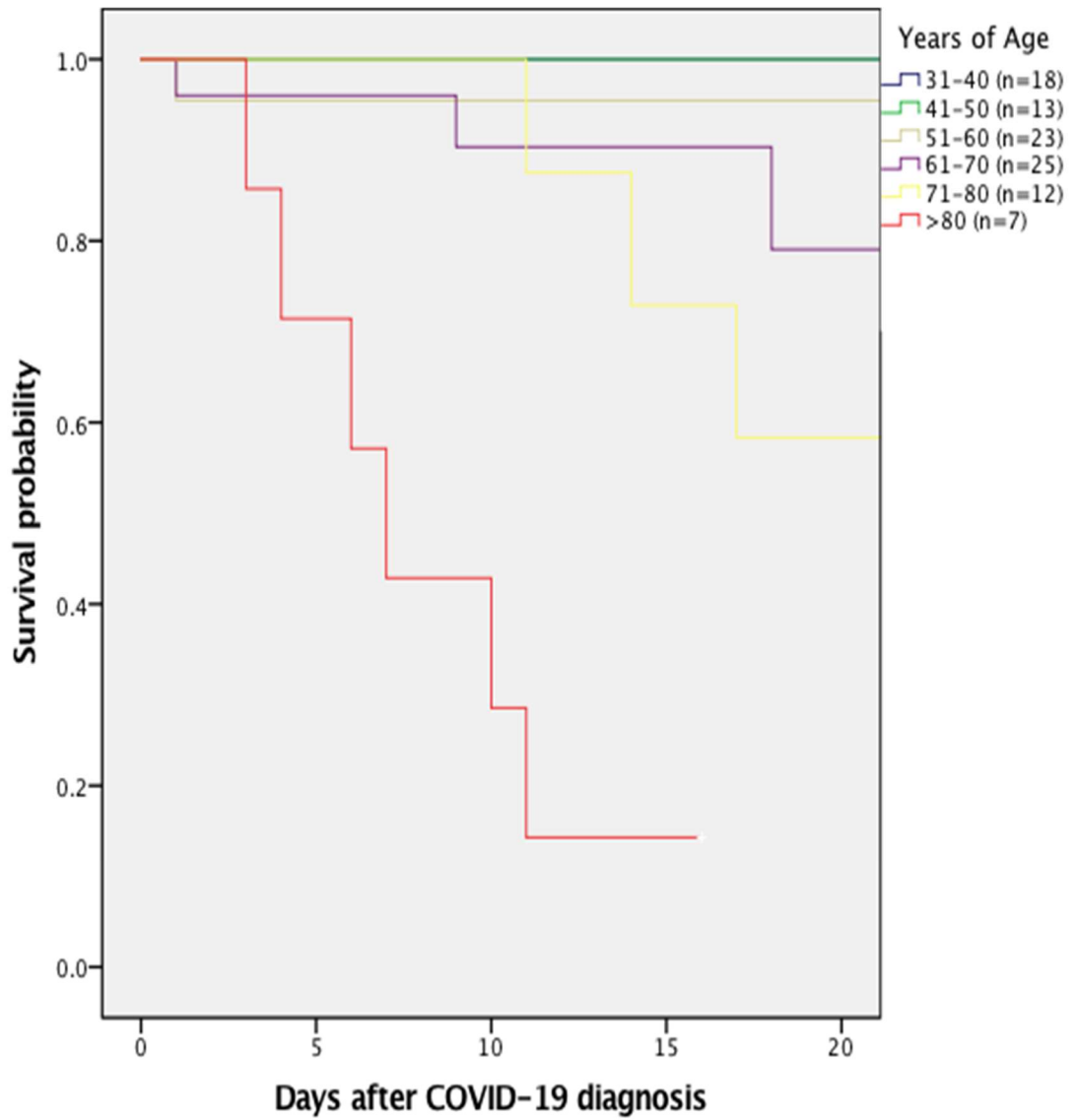
morto durante la degenza ospedaliera e cento cinquantacinque su 275 (56,4%) è stato dimesso. Nella mortalità ospedaliera è stato il seguente: 5,6% (1/18) nel gruppo 31-40 anni; 0% (0/13) nel gruppo da 41 a 50 anni; 4,3% (1/23) nel gruppo da 51 a 60 anni; 20% (5/25) nel gruppo 61-70 anni, 41,7% (5/12) nel gruppo 71-80 anni; e l'85,7% (6/7) nelle persone di età superiore agli 80 anni. Il confronto tra superstiti e non superstiti è riportato nella tabella 3. Sull'analisi multivariata, solo l'età (odds ratio preso in incremento per anno OR 1,07; CI 95% 1,04e1,10;  $p < 0,001$ ), le malattie cardiovascolari (OR 2,58; 95% CI 1,07e6,25;  $p 0,03$ ) e i livelli di proteina C reattiva (PCR) (odds ratio valutato come aumento per punto OR 1.009; 95% CI 1.004e1.014;  $p 0,001$ ) hanno mantenuto un'associazione indipendente con la mortalità ospedaliera presa in relazione a tutte le cause (tabella 4). Un ulteriore modello multivariato escludendo PCR e IL-6 (cioè quelle variabili con il maggior numero di valori mancanti) ha suggerito che l'insufficienza renale acuta (AKI) al momento della diagnosi di COVID-19 era un possibile predittore aggiuntivo e indipendente dell'aumento della mortalità ospedaliera (OR 3.31; 95% CI 1.53e7.16;  $p 0,002$ ; risultati completi del modello sono disponibili nel materiale supplementare, tabella 5).

Le curve di sopravvivenza in base alle fasce d'età per l'intera popolazione relativa allo studio e per i pazienti che non hanno precedenti malattie sottostanti sono indicate rispettivamente nella fig. 4 e nella figura 5.

**Figura 4: Tutte le cause di mortalità ospedaliera per fascia d'età dei pazienti COVID-19 del nostro studio**



**Figura 5: Tutte le cause di mortalità ospedaliera per fascia d'età dei pazienti covid-19 senza precedenti malattie sottostanti**



## **4.DISCUSSIONE**

I risultati del presente studio di coorte condotto nell'ospedale universitario IRCCS AOU policlinico San Martino – IST situato a Genova, nel nord d'Italia possono essere riassunti come segue:

- (a) COVID19 è principalmente una malattia degli anziani, con molteplici condizioni sottostanti e frequenti presentazioni atipiche;
- (b) la mortalità ospedaliera complessiva è particolarmente elevata (120/275; 43,6%) e le complicanze sono comuni;
- (c) l'età, le malattie cardiovascolari e l'aumento della proteina C reattiva (PCR) sono stati associati a mortalità ospedaliera per tutte le cause nel nostro studio.

## 4.1 Valutazione epidemiologica

Nella nostra serie, abbiamo osservato una distribuzione irregolare dell'età tra i pazienti ricoverati per COVID-19, con oltre il 50% di età superiore ai 70 anni. Questa percentuale è significativamente superiore a quella osservata in Cina all'inizio di questa pandemia come dimostrano gli stessi studi cinesi [1, 3, 4, 8, 10 e 17]. In effetti, l'età media raggruppata dei pazienti ricoverati con COVID-19 in 14 precedenti studi cinesi che includevano pazienti non selezionati era di soli 50 anni [1, 3, 4, 8, 10 e 17]. Le ragioni della predominanza di pazienti anziani nel nostro studio non sono chiare, anche se possono essere attribuibili all'invecchiamento della popolazione italiana [22], o al fatto che, rispetto ai giovani pazienti, quelli più anziani hanno un rischio crescente di comorbilità croniche che li predispongono a forme più gravi di COVID-19 [4,6] e quindi alla conseguente ospedalizzazione.

## 4.2 Clinica, laboratorio e terapia

Le manifestazioni cliniche più comunemente osservate nel nostro studio includevano febbre, mancanza di respiro e tosse secca. Febbre e mancanza di respiro sono stati anche risultati comuni nei casi di serie di pazienti COVID-19 provenienti da Cina e Stati Uniti [1, 3, 4, 8, 10 e 17, 23, 24], e questi risultati sono stati considerati indicatori prognostici per la sindrome da distress respiratorio nell'adulto e quindi di una mortalità più elevata [18]. Sorprendentemente, i nostri dati mostrano che il 16,7% dei pazienti (53/317) con COVID-19 aveva manifestazioni cliniche "atipiche" come confusione mentale, diarrea o nausea e vomito. Sebbene queste manifestazioni atipiche possano potenzialmente portare a un ritardo nella diagnosi [25] con una possibile trasmissione incontrollata dell'infezione, va chiarito che nella nostra coorte c'erano solo 3/317 pazienti (0,9%) che si presentava solo con manifestazioni atipiche. Di conseguenza, anche nella nostra regione epidemica, il livello di sospetto COVID-19 dovrebbe essere basso in assenza di febbre, tosse o mancanza di respiro. Questo ultimo dato può essere molto importante, soprattutto per quello che riguarda la sorveglianza sanitaria e una diagnosi precoce

Per quanto riguarda i risultati di laboratorio, abbiamo osservato un'alta percentuale di pazienti con AKI al momento della diagnosi di COVID-19. Questo riscontro è stato riportato solo occasionalmente nelle serie precedenti [6, 12]; crediamo che i probabili fattori che contribuiscono all'insorgenza di insufficienza renale acuta possano includere: 1) la disidratazione dovuta alla

diarrea, 2) alla scarsa alimentazione orale e 3) agli effetti collaterali dei farmaci sintomatici (cioè farmaci antinfiammatori non steroidei). Se il coronavirus SARS-CoV-2 abbia un effetto patogeno diretto sui reni meriterebbe ulteriori indagini [26]. Contrariamente a quanto ci si aspettava, anche il tasso di ipokaliemia nella nostra popolazione è stato elevato, raggiungendo il 25,8% (78/ 302). Ciò è coerente con quanto precedentemente riportato per l'epidemia di SARS-CoV nel 2003 a Singapore [27]. Sebbene il meccanismo dell'ipokaliemia sia ancora sconosciuto, un ruolo di diarrea o vomito potrebbe essere postulato. Da notare che l'ipokaliemia potrebbe predisporre i pazienti a sviluppare aritmie cardiache, che gli autori precedenti hanno osservato in circa il 7%e16% degli individui con COVID-19 [5,24].

Nella nostra coorte, il numero di antibiotici prescritti ai pazienti COVID-19 era particolarmente elevato, suggerendo una sostanziale prescrizione inappropriata di antibiotici. Questo riscontro potrebbe riflettere la mancanza di prove scientifiche su come gestire correttamente i pazienti con COVID-19 nelle prime fasi della pandemia. Inoltre, l'elevato numero di pazienti che presentano immagini radiologiche suggestive per il consolidamento polmonare (200/294; 68,0%), avrebbe potuto aumentare il sospetto di co-infezione batterica. Tuttavia, nel nostro studio, che si basava sulla pratica clinica di routine, non siamo stati in grado di documentare alcuna co-infezione batterica. Sulla base di questi risultati, riteniamo che migliorare la diagnosi differenziale tra SARS-CoV-2 e agenti patogeni respiratori batterici dovrebbe diventare una priorità di ricerca critica, per ridurre, in linea con i principi di gestione antimicrobica (antimicrobial stewardship), i tassi di

prescrizioni antibiotiche non necessarie in individui con COVID-19. Ad eccezione di remdesivir [28], finora non è stata trovata altra terapia antivirale specifica che fornisca benefici per COVID-19 e il trattamento consiste principalmente in cure di supporto [5,19,29,30]. Nel presente studio, il 71,0% (225/317) e il 48,9% (155/317) dei pazienti hanno ricevuto rispettivamente idrossiclorochina e darunavir/ritonavir. Sebbene non siano stati osservati risultati efficaci per l'idrossiclorochina [31] e gli inibitori della proteasi [32] in due studi recenti, dovrebbero essere eseguiti futuri studi randomizzati per chiarire l'impatto dei farmaci antivirali sulla storia naturale della malattia.



### 4.3 Mortalità

Nonostante il trattamento aggressivo di supporto alle complicanze respiratorie e renali, abbiamo osservato una mortalità ospedaliera sorprendente per tutte le cause del 43,6% (120/275), che è maggiore dei tassi precedentemente segnalati da pazienti cinesi e dai pazienti ricoverati negli Stati Uniti d'America [1, 3, 4, 8, 10 e 17, 23, 24]. La nostra ipotesi principale era che l'elevata mortalità associata al COVID-19 riflettesse probabilmente l'età avanzata dei nostri pazienti e la gravità delle malattie sottostanti. Tuttavia, l'aumento dei livelli di proteina C reattiva (PCR) era anche associato alla morte intraospedaliera. Alti livelli di proteina C reattiva (PCR) sono stati anche associati alla gravità della malattia [18], suggerendo probabilmente il coinvolgimento della tempesta di citochine nell'esito clinico dei pazienti [18, 33, 34]. L'implicazione della risposta immunitaria dell'ospite nel COVID-19 suggerisce un potenziale ruolo dei farmaci antinfiammatori come terapia aggiuntiva. Tuttavia, il ruolo dei corticosteroidi o degli anticorpi monoclonali ricombinanti umanizzati, come ad esempio il tocilizumab, che inibiscono i recettori interleuchina-6 legati alla membrana e solubili [35] rimane controverso [29], anche se i rapporti sui casi [36, 37] e le serie di casi [38] hanno riportato benefici. Sebbene non possiamo sostenere l'uso universale di corticosteroidi e tocilizumab in individui con COVID-19, sono giustificati studi di follow-up che valutino il ruolo dei farmaci antinfiammatori [30].

Infine, l'associazione indipendente che abbiamo trovato tra l'AKI e l'aumento della mortalità nel modello multivariato aggiuntivo può riflettere l'effetto

prognostico sfavorevole della disfunzione degli organi e / o della  
presentazione di malattie gravi.

#### **4.4 Limitazioni dello studio**

Il nostro studio ha diversi limiti. In primo luogo, si tratta di un'analisi retrospettiva e non abbiamo esaminato tutti gli aspetti delle cure che potenzialmente potrebbero influenzare il risultato. Ad esempio, mancano dati su alcune importanti caratteristiche cliniche che sono state trovate associate alla gravità COVID-19, come peso, indice di massa corporea (BMI) e rilievi anamnestici relativi al fumo di sigarette. In secondo luogo, questo studio è stato effettuato in un'unica istituzione dell'Italia settentrionale e i risultati potrebbero non essere rappresentativi di altri centri italiani o europei. In terzo luogo, mancavano alcuni dati per alcuni pazienti inclusi in questo studio, come ad esempio alcuni parametri vitali, o indagini laboratoristiche o ancora esami radiologici. Pertanto, sarebbero necessari studi con l'inclusione di più pazienti per aumentare il potere statistico e fornire supporto ai marcatori infiammatori (ad esempio PCR, interleuchina-6) come rischio di morte in ospedale. Infine, tra la nostra popolazione di studio, 42/317 erano ancora ricoverati in ospedale al momento della stesura di questo rapporto. Pertanto, la mortalità ospedaliera per tutte le cause potrebbe essere sottovalutata e sottostimata.

## **5.CONCLUSIONE**

In conclusione, nella nostra coorte, il COVID-19 ha colpito principalmente individui anziani con condizioni predisponenti e ha causato gravi complicazioni che spesso richiedevano supporto respiratorio non invasivo o ammissione in terapia intensiva. Nonostante le cure di supporto, il COVID-19 rimane associato a un rischio sostanziale di mortalità ospedaliera.

## 6.MATERIALE SUPPLEMENTARE

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche dei pazienti al basale

Caratteristiche	Pazienti N. 317
<b>Età, anni (mediana, IQR)</b>	71 (60-82)
<b>Sesso, maschio</b>	213 (67.2)
<b>Malattia di base</b>	
Ipertensione	149 (47.0)
Malattie cardiovascolari	63 (19.9)
Diabete mellito	49 (15.5)
Malattia neurologica	28 (8.8)
Malattia renale cronica	22 (6.9)
Malattia polmonare cronica ostruttiva	18 (5.7)
Tumore solido	12 (3.8)
Neoplasie ematologiche	11 (3.5)
<b>Charlson comorbidity index (media ± SD)</b>	4.0 ± 2.7
<b>Tempo dall'inizio della malattia al ricovero in ospedale, giorni, mediana (IQR)</b>	5 (2-8)
<b>Segni e sintomi</b>	
Febbre (Tc>37,3)	285 (89.9)
Dispnea	167 (52.7)
Tosse secca	156 (49.2)
Astenia	57 (18.0)
Confusione mentale	29 (9.1)
Diarrea	18 (5.7)
Mialgia	18 (5.7)
Mal di testa	14 (4.4)
Nausea e vomito	14 (4.4)
Espettorato	9 (2.8)
<b>Esame fisico</b>	
Tachipnea	140 (44.2)d
Tachicardia	89 (28.1)

Ipotensione	3 (0.9)
<b>Risultati di laboratorio</b>	
Linfopenia	245/281(87.2)
Trombocitopenia	114/ 272 (41.9)
ALT >40 U/L	105/303 (34.7)
AST >40 U/L	102 /300 (32.2)
Ipokaliemia	78/302 (25.8)
Leucopenia (WBC<4.000/mmc <sup>3</sup> )	53/303 (17.4)
<b>Marcatori infiammatori *</b>	
Proteina c-reattiva, mg/L, mediana (IQR)	79.3 (33.7-132.5)
D-dimero, µg /L, mediana (IQR)	1050 (630.7-1565.7)
IL-6, mediana, ng/L (IQR)	46.7 (20.0-97.9)
<b>Insufficienza respiratoria ipossiémica</b>	199/310 (64.2)
<b>Insufficienza renale acuta</b>	34/303 (10.7)
<b>Risultati radiologici</b>	
Consolidamento polmonare	200 (68.0)
Bilaterali	124/200 (62.0)
Monolaterale	76/200 (38.0)
Schema interstiziale	124/294 (42.2)
Assenza di lesioni	35/294 (11.9)
Effusione pleurica	11/294 (3.7)

**ARDS:** Sindrome da distress respiratorio acuto; **ALT** Alanina aminotransferasi **AST** Aspartato aminotransferasi **HR** Frequenza cardiaca, **ICU:** Terapia intensiva; **IQR:** Gamma interquartile; **RR:** Frequenza respiratoria.

\*PCR: intervallo normale: 0,0-0,5 mg/L

D-Dimer: intervallo normale: 0,0-500,0 µg /L

IL-6: intervallo normale:0.0-3.5 ng/L

**Tabella 2** Trattamenti ed esiti di 317 pazienti ricoverati con COVID-19

Caratteristiche	Pazienti N. 317
<b>Farmaci antivirali</b>	
Idrossiclorochina	225 (71.0)
Darunavir -ritonavir	155 (48.9)
Oseltamivir	32 (10.1)
<b>Farmaci antinfiammatori</b>	
Corticosteroidi	122 (38.5)
Tocilizumab	61 (19.2)
<b>Antibiotici</b>	203 (64.0)
<b>Complicazioni durante il ricovero</b>	
Sviluppo ARDS	116 (36.6)
Ventilazione meccanica non invasiva	111 (35.0)
Ammissione in terapia intensiva	65 (20.5)
Ventilazione meccanica invasiva	60 (18.9)
Shock settico	15 (4.7)
CRRT	9 (2.8)
<b>Durata del ricovero in terapia intensiva, giorni, mediana (IQR)</b>	12.0 (6.5-21.5)
<b>Durata della degenza ospedaliera, giorni, mediana (IQR)</b>	12.0 (5.0-19.0)
<b>Mortalità ospedaliera</b>	120/275 (43.6)

**ARDS Sindrome** respiratoria acuta da distress; **CRRT** Terapia sostitutiva renale continua; **UTI** intensiva in terapia intensiva

**Tabella 3.** Confronto delle caratteristiche cliniche di base e dei risultati di laboratorio dei pazienti deceduti (n=120) o sopravvissuti (n=155)

Caratteristiche	Sopravvissuti N. 155 (%)	Deceduti N. 120, (%)	<i>P</i>
<b>Età, anni (mediana, IQR)</b>	63.5± 16.0	78.9 ± 10.7	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Sesso, maschio</b>	98 (63.2)	85 (70.8)	0.20
<b>Malattia di base</b>			
Ipertensione	57 (36.8)	75 (62.5)	<b>&lt;0,001</b>
Diabete mellito	16 (10.3)	26 (21.7)	<b>0.01</b>
Malattie cardiovascolari	16(10.3)	39 (32.5)	<b>&lt;0,001</b>
Malattia renale cronica	5 (3.2)	14 (11.7)	<b>0.01</b>
Malattia neurologica	6 (3.9)	20 (16.7)	<b>&lt;0,001</b>
BPCO	4 (2.6)	11 (9.2)	<b>0.03</b>
Tumore solido	3 (1.9)	7 (5.8)	0.11
Neoplasie ematologiche	3 (1.9)	6 (5.0)	0.19
<b>CCI (media ± SD)</b>	2.8 ± 2.3	5.5 ± 2.6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tempo dall'inizio della malattia alla diagnosi, giorni media (SD)</b>			
	6.6 ± 4.1	4.5 ± 3.7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Segni e sintomi</b>			
Febbre (Tc>37,3)	146 (94.2)	104 (86.7)	<b>0.04</b>
Tosse secca	86 (55.5)	50 (41.7)	<b>0.03</b>
Dispnea	67 (43.2)	79 (65.8)	<b>&lt;0,001</b>
Astenia	34 (21.9)	16 (13.3)	0.08
Mialgia	15 (9.7)	3 (2.5)	<b>0.03</b>
Mal di testa	12 (7.7)	2 (1.7)	<b>0.03</b>
Diarrea	8 (5.2)	6 (5.0)	1.00
Nausea e vomito	8 (5.2)	3 (2.5)	0.36
Espettorato	7 (4.5)	1 (0.8)	0.14
Confusione mentale	3 (1.9)	22 (18.3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Esame fisico</b>			
Tachipnea	55 (32.9)	71 (59.2)	<b>0.01</b>



Tachicardia	36 (23.2)	37 (30.8)	0.14
Ipotensione	1 (0.6)	2 (1.7)	0.59
<b>Risultati di laboratorio</b>			
Linfopenia	113/137 (82.5)	96/104 (92.3)	0.34
IR	72/152(47.4)	104/116(89.7)	<b>&lt;0,001</b>
ALT >40 U/L	49/145 (33.8)	38/114 (33.3)	1.00
AST >40 U/L	45/131 (34.4)	54/103 (52.4)	<b>0.01</b>
Leucopenia	38 /145 (26.2)	25/116 (21.6)	0.47
Ipokalemia	33/146 (22.6)	56/116 (48.3)	<b>&lt;0,001</b>
Trombocitopenia	23/146 (15.8)	19/116 (16.4)	1.00
<b>Marcatori infiammatori</b>			
PCR, mg/L, mediana (IQR)	57.2 (20.0- 111.5)	109.0 (73.1-169.0)	<b>0.001</b>
D-dimero, µg /L, mediana (IQR)	867.0 (480.6-1330.5)	1317.0 (935.9-2284.0)	0.22
IL-6, mediana, ng/L (IQR)	27.4 (15.0-54.3)	74.0 (43.8-142.0)	<b>0.02</b>
<b>Trattamenti</b>			
Idrossiclorochina	109 (70.3)	78 (65.0)	0.36
Antibiotici	86 (55.5)	81 (67.5)	<b>0.05</b>
Darunavir -ritonavir	80 (51.6)	52 (43.3)	0.18
Corticosteroidi	54 (34.8)	40 (33.3)	0.90
Tocilizumab	33 (21.3)	17 (14.2)	0.16
Oseltamivir	20 (12.9)	9 (7.5)	0.17
<b>Complicazioni nosocomiali</b>			
NIV	47 (30.3)	39 (32.5)	0.79
Sviluppo ARDS	31 (20.0)	63 (52.5)	<b>&lt;0,001</b>
Ammissione ICU	16 (10.3)	30 (25.0)	<b>&lt;0,001</b>
IOT	14 (9.0)	28 (23.3)	<b>&lt;0,001</b>
Shock settico	2 (1.3)	8 (6.7)	<b>0.02</b>
CRRT	1 (0.6)	2 (1.7)	0.58
<b>Durata del soggiorno ICU</b>	15.4 ± 8.6	10.2 ± 7.7	<b>0.05</b>
<b>Durata della degenza</b>	13.9 ± 9.3	12.0 ± 9.9	0.10

**ARDS:** Sindrome da distress respiratorio acuto; **ALT** Alanina aminotransferasi **AST** Aspartato aminotransferasi, **BPCO:** broncopneumopatia cronica ostruttiva, **CCI:** Charlson Comorbidity Index, **HR** Frequenza cardiaca, **ICU:** Terapia intensiva; **IOT:** intubazione orotracheale, **IQR:** Gamma interquartile; **IR:** insufficienza respiratoria ipossiémica, **NIV:** ventilazione non invasiva, **PCR:** proteina C reattiva **RR:** Frequenza respiratoria.

\*PCR: intervallo normale: 0,0-0,5 mg/L

D-Dimero: intervallo normale: 0,0-500,0 µg /L

IL-6: intervallo normale:0.0-3.5 ng/L

**Tabella 4** Analisi multivariata dei fattori di rischio associati alla mortalità ospedaliera

Caratteristiche	ODDS RATIO	95% c.i.	Valore P
<b>IL-6 (ng/L)</b>	4.41	1.93-10.09	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sviluppo ARDS</b>	4.38	1.96-9.79	<b>&lt;0,001</b>
<b>Insufficienza renale acuta</b>	3.46	0.96-12.52	0.06
<b>Malattie cardiache</b>	3.17	1.13-8.92	<b>0.03</b>
<b>Proteina C reattiva (mg/L)</b>	1.009	1.004-1.014	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabete mellito</b>	1.37	0.49-3.80	0.55
<b>Età</b>	1.07	1.03-1.11	<b>&lt;0,001</b>

**Tabella 5** Modello multivariato aggiuntivo per i fattori di rischio associati alla mortalità per tutte le cause ed escludendo i marcatori infiammatori.

<b>Caratteristiche</b>	<b>ODDS RATIO</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>Malattie cardiovascolari</b>	2.10	1,004-4.40	<b>0.04</b>
<b>Insufficienza renale acuta</b>	3.31	1.53-7.16	<b>0.002</b>
<b>Età</b>	1.07	1.05-1.10	<b>&lt;0.001</b>

Nel complesso, 262/275 pazienti sono stati inclusi nel modello multivariato

**Figura 1.** Suddivisione famiglia coronavirusidae [78]

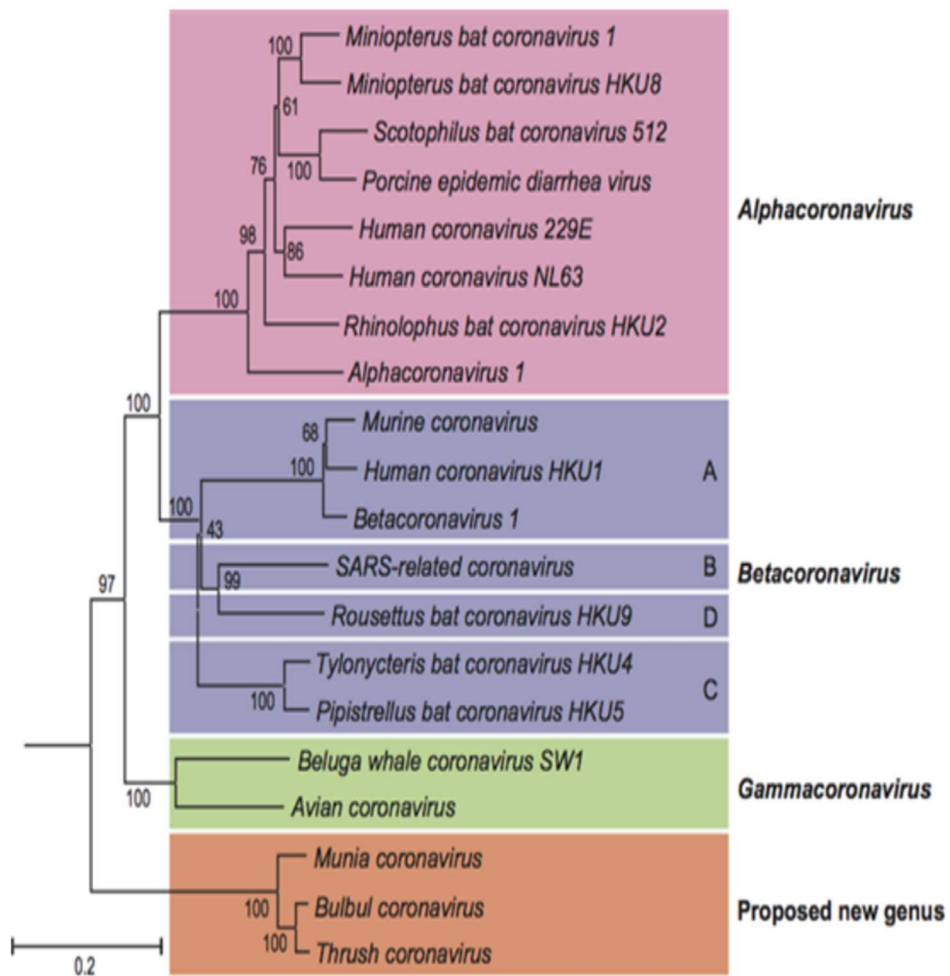
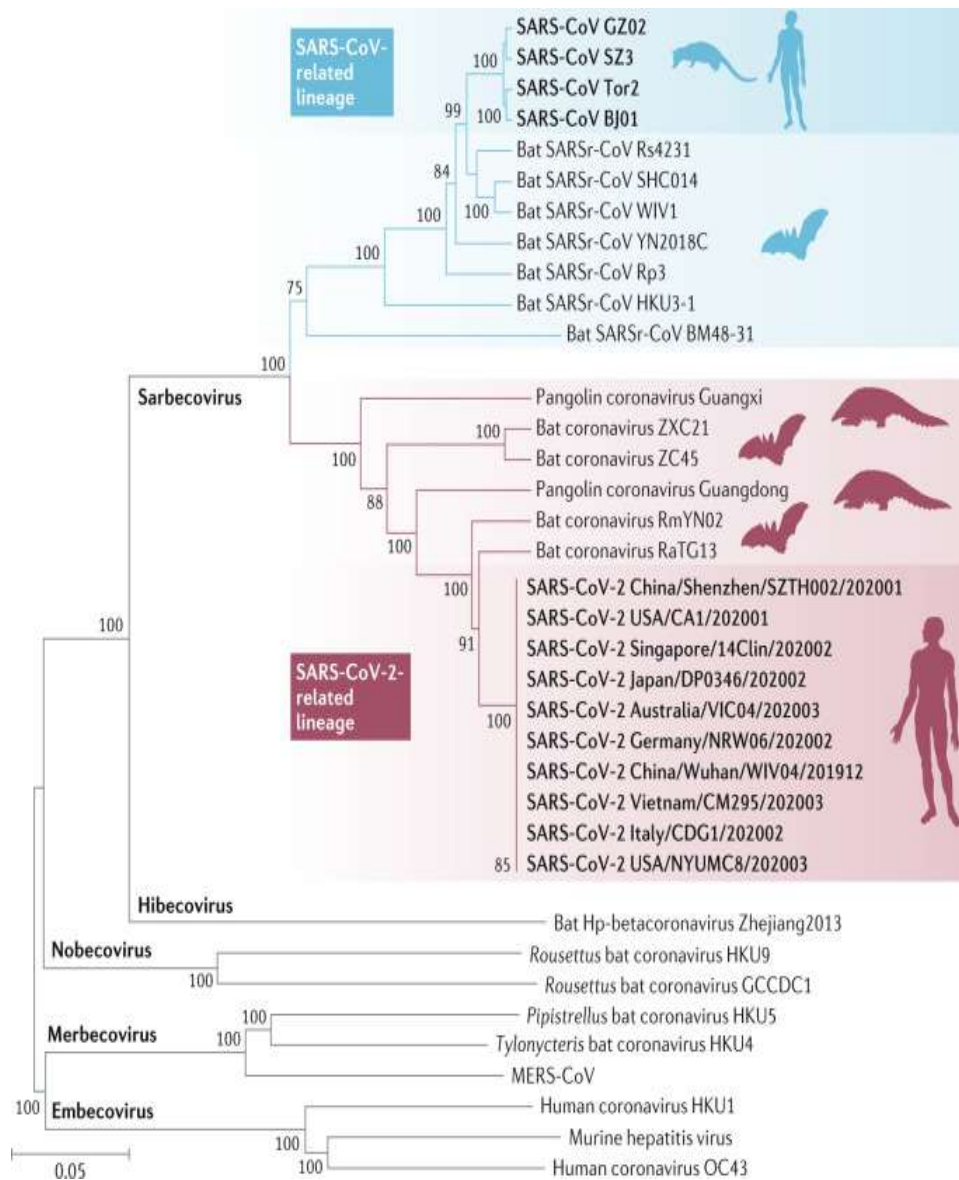


Figura 2. Suddivisione sottofamiglia Betacoronavirus [79]



## **7.GECOVID-19 STUDY GROUP:**

Contributi degli autor: *Concettualizzazione* è di A. Vena, D.R. Giacobbe, A.Di Biagio, M. Mikulska, L. Taramasso,A. De Maria, L. Ball, I. Brunetti, M. Loconte, N. A. Patroniti, C.Robba,E. Delfino, C. Dentone e L. Magnasco; *metodologia* è stata di A. Vena, D.R. Giacobbe, M. Bavastro, M. Cerchiaro, P. Pelosi e M. Bassetti; *la programmazione software* è stata di M. Giacomini e S. Mora. *Furono responsabili della convalida* A.Di Biagio, M. Mikulska, L. Taramasso,A. De Maria, L. Ball, I. Brunetti, M. Loconte, N. A. Patroniti, C.Robba,E. Delfino, C. Dentone, L. Magnasco, P. Pelosi, M. Bassetti, L. Nicolini, F.Toscanini,E. Barisione, F. Baldi, E. Balletto, M. Berruti, F. Briano, C. Sepulcri,S. Dettori, L. Labate, M. Mirabella, F. Portunato, R. Pincino, C. Russo e S. Tutino. *L'analisi formale* fu di A. Vena, D.R. Giacobbe, M. Bavastro, M. Cerchiaro, M. Giacomini e S. Mora. *Hanno contribuito all'indagine* A. Vena, D.R. Giacobbe, M. Bavastro, M. Cerchiaro, M. Giacomini e S. Mora e *la cura dei dati* è stata di A. Vena, D.R. Giacobbe, A.Di Biagio, M. Mikulska, L. Taramasso,A. De Maria, L. Ball, I. Brunetti, M. Loconte, N. A. Patroniti, C.Robba,E. Delfino, C. Dentone, L. Magnasco, L. Nicolini, F.Toscanini,E. Barisione, F. Baldi, E. Balletto, M. Berruti, F. Briano, C. Sepulcri,S. Dettori, L. Labate, M. Mirabella, F. Portunato, R. Pincino, C. Russo, S. Tutino. *La bozza originale fu scritta* da A. Vena e D.R. Giacobbe, e *la recensione e il montaggio furono* di A. Vena, D.R. Giacobbe, P. Pelosi, M. Bassetti A., Di Biagio, M. Mikulska, L. Taramasso,A. De Maria, L. Ball, I. Brunetti, M. Loconte, N. A. Patroniti, C.Robba,E. Delfino, C.

Dentone e L. Magnasco. P. Pelosi e M. Bassetti *hanno supervisionato lo studio.*

Riconoscimenti: Gli autori ringraziano Alessio Signori per l'analisi statistica

Appendix. GECOVID-19 Study group Anna Alessandrini, Marco Camera, Emanuele Delfino, Andrea De Maria, Chiara Dentone, Antonio Di Biagio, Ferdinando Dodi, Antonio Ferrazin, Giovanni Mazzarello, Malgorzata Mikulska, Laura Nicolini, Federica Toscanini, Daniele Roberto Giacobbe, Antonio Vena, Lucia Taramasso, Elisa Balletto, Federica Portunato, Eva Schenone, Nirmala Rosseti, Federico Baldi, Marco Berruti, Federica Briano, Silvia Dettori, Laura Labate, Laura Magnasco, Michele Mirabella, Rachele Pincino, Chiara russo, Giovanni Sarteschi, Chiara sepulcri, Stefania Tutino (Clinica di Malattie Infettive); Roberto Pontremoli, Valentina Beccati, Salvatore Casciaro, Massimo Casu, Francesco Gavaudan, Maria Ghinatti, Elisa Gualco, Giovanna Leoncini, Paola pitto, Kassem salam (Clinica di Medicina interna 2); Angelo Gratarola, Mattia Bixio, Annalisa Amelia, Andrea Balestra, Paola Ballarino, Nicholas Bardi, Roberto Boccafogli, Francesca Caserza, Elisa Calzolari, Marta Castelli, Elisabetta Cenni, Paolo Cortese, Giuseppe Cuttone, Sara Feltrin, Stefano Giovinazzo, Patrizia Giuntini, Letizia Natale, Davide Orsi, Matteo Pastorino, Tommaso Perazzo, Fabio Pescetelli, Federico Schenone, Maria Grazia Serra, Marco Sottano (Anestesia e Rianimazione, Emergenza Covid padiglione 64 “Fagiolone”); Roberto Tallone, Massimo Amelotti, Marie Jeanne Majabo, Massimo Merlini, Federica Perazzo (Cure intermedie); Nidal Ahamd, Paolo Barbera, Marta Bovio, Paola Campodonico, Andrea Collida, Ombretta Cutuli, Agnese



Lomeo, Francesca Fezza, Nicola Gentilucci, Nadia Hussein, Emanuele Malvezzi, Laura Massobrio, Giulia Motta, Laura Pastorino, Nicoletta Pollicardo, Stefano Sartini, Paola Vacca, Valentina Virga (Dipartimento di Emergenza ed accettazione); Italo Porto, Giampaolo Bezante, Roberta Della Bona, Giovanni La Malfa, Alberto Valbusa, Vered Gil Ad (Clinica Malattie Cardiovascolari); Emanuela Barisione, Michele Bellotti, Aloe' Teresita, Alessandro Blanco, Marco Grosso, Maria Grazia Piroddi, Maria Grazia Piroddi (Pneumologia ad Indirizzo Interventistico); Paolo Moscatelli, Paola Ballarino, Matteo Caiti, Elisabetta Cenni, Patrizia Giuntini, Ottavia Magnani (Medicine d'Urgenza); Samir Sukkar, Ludovica Cogorno, Raffaella Gradaschi, Erica Guido, Eleonora Martino, Livia Pisciotta (Dietetica e nutrizione clinica); Bruno Cavagliere, Rossi Cristina, Farina Francesca (Direzione delle Professioni sanitarie); Giacomo Garibotto, Pasquale Esposito (clinica nefrologica, dialisi e trapianto); Carmen Bellezza, Emirjona Harusha, Francesca Rossi, Eleonora Arboscello, Laura Arzani, Laura De Mattei; Marzia Spadaro (Area medica critica, Pronto Soccorso); Giovanni Passalacqua, Diego Bagnasco, Fulvio Braidò, Annamaria Riccio, Elena Tagliabue (Clinica Malattie Respiratorie ed Allergologia); Claudio Gustavino, Antonella Ferraiolo (Ostetricia e Ginecologia); Fiammetta Monacelli, Mona Mahmoud, Luca Tagliafico, Armando Napolitano, Maria Fiorio, Monica Pizzonia, Chiara Giannotti, Alessio Nencioni (Geriatrics); Salvatore Giuffrida, Nicola Rosso (Direzione Amministrativa); Alessandra Morando, Riccardo Papalia, Donata Passerini, Gabriella Tiberio (Direzione di presidio); Giovanni Orengo, Alberto Battaglini

## **8.BIBLIOGRAFIA**

[1] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395: 497e506.

[2] Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest* 2020;50:e13209.

[3] Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al. Clinical features and shortterm outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:748e55.

[4] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507e13.

[5] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061e9.

[6] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a singlecentered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8: 475e81.

[7] Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012e22.

[8] Wang R, Pan M, Zhang X, Fan X, Han M, Zhao F, et al. Epidemiological and clinical features of 125 hospitalized patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *Int J Infect Dis* 2020;95:421e8.

[9] Godaert L, Proye E, Demoustier-Tampere D, Coulibaly PS, Hequet F, Drame M. Clinical characteristics of older patients: the experience of a geriatric shortstay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J Infect* 2020;81: e93e4.

[10] Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1063e8.

[11] Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020;80:639e45.

[12] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054e62.

[13] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in China. Reply. *N Engl J Med* 2020;382:1708e20. A. Vena et al. / *Clinical Microbiology and Infection* 26 (2020) 1537e1544 1543

[14] Liang WH, Guan WJ, Li CC, Li YM, Liang HR, Zhao Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): a Nationwide Analysis of China. *Eur Respir J* 2020. epub ahead of print.

[15] Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1380e8.

[16] Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81:e6e12.

[17] Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol* 2020;127:104364.

[18] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:1e11.

[19] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Network, baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region. Italy *JAMA* 2020;323: 1574e81.

[20] Wang Y, Lu X, Chen H, Chen T, Su N, Huang F, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1430e4.

[21] Giannini B, Riccardi N, Cenderello G, Di Biagio A, Dentone C, Giacomini M from Liguria HIV Web to Liguria Infectious Diseases Network: how a digital platform improved doctors' work and patients' care. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018;34:239e40.

[22] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. epub ahead of print.

[23] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052e9.

[24] Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372e4.

[25] Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004;4: 112e24.

[26] Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care* 2020;24:155.

[27] Leong HN, Chan KP, Oon LL, Koay E, Ng LC, Lee MA, et al. Clinical and laboratory findings of SARS in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35: 332e9.

[28] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 e preliminary report. *N Engl J Med* 2020. epub ahead of print.

[29] Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020.

[30] Bassetti M, Giacobe DR, Aliberti S, Barisione E, Centanni S, De Rosa FG, et al. Balancing evidence and frontline experience in the early phases of the COVID19 pandemic: current position of the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Clin Microbiol Infect* 2020;26:880e94.

[31] Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Harnd JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med NY*. 2020. epub ahead of print.

[32] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787e99.

[33] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846e8.

[34] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. UK Hlh across Speciality Collaboration. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033e4.

[35] Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, G. Pediatric Rheumatology Collaborative Study, Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1110e7.

[36] Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv* 2020;4:1307e10.

[37] Mihai C, Dobrota R, Schroder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann Rheum Dis* 2020;79:668e9.

[38] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117: 10970e-5

[39] Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020).

[40] Lu, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395, 565–574 (2020).

[41] Chan, J. F. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.* 9, 221–236 (2020).

[42] Anderson, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 26, 450–452 (2020).

[43] Coutard, B. et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 176, 104742 (2020).

[44] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 e preliminary report. *N Engl J Med* 2020. epub ahead of print.

[45] Wrobel, A. G. et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 27, 763–767 (2020)



[46] Su, Y. C. F. et al. Discovery and genomic characterization of a 382-nucleotide deletion in ORF7b and ORF8 during the early evolution of SARS-CoV-2. *mBio* 11, e01610-20 (2020)

[47] Zhao, W. M. et al. The 2019 novel coronavirus resource. *Yi Chuan* 42, 212–221 (2020).

[48] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020

[49] Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5): 681-687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6

[50] Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-192. doi:10.1007/s11684-020-0754-0

[51] Mancía G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431-2440. doi:10.1056/NEJMoa2006923

[52] Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with

COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*. Published online June 19, 2020.  
doi:10.1001/jama.2020.11301

[53] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4): 420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

[54] van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. Published online April 27, 2020. doi:10.7554/eLife.57555

[55] Zou, L. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N. Engl. J. Med.* 382, 1177–1179 (2020).

[56] Wolfel, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [https://doi.org/ 10.1038/s41586-020-2196-x](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x) (2020).

[57] Bordi, L. et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill.* 25, 2000170 (2020).

[58] Chan, J. F. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the Novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcriptionPCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 58, e00310-20 (2020).

[59] Corman, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 25, 2000045 (2020).

[60] Konrad, R. et al. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro Surveill.* 25, 2000173 (2020).

[61] Lu, R. et al. Development of a novel reverse transcription loop-mediated isothermal amplification method for rapid detection of SARS-CoV-2. *Viol. Sin.* 35, 344–347 (2020).

[62] Cordes, A. K. & Heim, A. Rapid random access detection of the novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2, previously 2019-nCoV) using an open access protocol for the panther fusion. *J. Clin. Virol.* 125, 104305 (2020).

[63] Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L. L. M. & Wang, Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect. Dis.* 20, 411–412 (2020).

[64] To, K. K. et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin. Infect. Dis.* 71, 841–843 (2020).

[65] Wang, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 323, 1843–1844 (2020).

[66] Han, H., Luo, Q., Mo, F., Long, L. & Zheng, W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *Lancet Infect. Dis.* 20, 655–656 (2020).

[67] Zhang, W. et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg. Microbes Infect.* 9, 386–389 (2020).

[68] Li, T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg. Microbes Infect.* 9, 582–585 (2020).

[69] Xie, X. et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 296, E41–E45 (2020).

[70] Kanne, J. P. & Chest, C. T. Findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology* 295, 16–17 (2020).

[71] Guo, L. et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 71, 778–785 (2020).

[72] To, K. K. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 20, 565–574 (2020).

[73] Contini C, Di Nuzzo M, Barp N, Bonazza A, De Giorgio R, Tognon M, Rubino S. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global

health concern. *J Infect Dev Ctries.* 2020 Mar 31;14(3):254-264. doi: 10.3855/jidc.12671. PMID: 32235085.]

[74] Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):549-556. doi: 10.3906/sag-2004-127. PMID: 32293832; PMCID: PMC7195990.

[75] M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G.R. Bernard, J.D. Chiche, C.M. Coopersmith, R.S. Hotchkiss, M.M. Levy, J.C. Marshall, G.S. Martin, S.M. Opal, G.D. Rubenfeld, T. van der Poll, J.L. Vincent, D.C. Angus, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA* 315(8) (2016) 801-10.

[76] A. Khwaja, linee guida per la pratica clinica KDIGO per l'insufficienza renale acuta, *Nephron Clin Pract* 120(4) (2012) c179-84.

[77] A.D.T. Force, V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson, N.D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, L. Camporota, A.S. Slutsky, Sindrome da distress respiratorio acuto: la Definizione di Berlino, *JAMA* 307(23) (2012) 2526-33.

[78] Andrew M.Q. King, Michael J. Adams, Eric B. Carstens, Elliot J. Lefkowitz, *Virus Taxonomy*, Elsevier, 2012,

[79] Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141–154 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

## 9.RINGRAZIAMENTI

Al termine di questo percorso lungo sei anni vorrei prendermi alcune righe per ringraziare tutte le persone che mi hanno accompagnato in questo cammino.

Innanzitutto, vorrei ringraziare il Prof. M. Bassetti e il Dott. A. Vena per avermi concesso la possibilità di confrontarmi con il mondo della ricerca clinica e per avermi accompagnato nella stesura di questo lavoro, tappa conclusiva del mio percorso universitario. Vorrei anche ringraziare Martina per aver condiviso con me la fatica del percorso e la gioia del traguardo.

Ai miei genitori, che mi hanno permesso di vivere questi anni con la libertà e la tranquillità di cui avevo bisogno, per aver gioito dei miei risultati e per aver sempre rispettato e condiviso le mie scelte. A mia sorella Marika che ha portato gioia nella nostra famiglia. A Francesco, Costanza, Angela e Gaetano.

Voglio ringraziare Lorenzo, Lorenzo, Marta, Nicolò e Vittorio che non sono stati semplici compagni di università, ma grandi compagni di viaggio prima e famiglia dopo. Voglio ringraziarli perché mi hanno trainato nei momenti di difficoltà e sopportato in quelli di entusiasmo.

A Riccardo, Marco, Davide, Lorenzo e Giacomo voglio solo dire grazie per esserci da sempre.

A Pietro, Giacomo, Lorenzo, Gian, Luca e Monica grazie di condividere seriamente la vita.

A Sergio, Gaia, Daniela grazie per essere amici e guide sapienti.

A tutti gli amici che ho nel cuore.

A Germana, Matteo, Teresa, Albina e Nikola che mi hanno salvato la vita.

Il ringraziamento finale a Ida con cui cresco ogni giorno e con cui ancora spero di camminare a lungo. Grazie per avermi accompagnato in questi sei lunghi anni e per aver condiviso le ansie, le preoccupazioni e le gioie.