

Diagnosi e gestione del COVID - 19: una revisione completa

[Giuseppe Pascarella](#) - [Alessandro Strumia](#) - [Chiara Piliago](#) - [Federica Bruno](#) - [Romualdo Del Buono](#)
[Fabio Costa](#) - [Simone Scarlata](#) - [Felice Eugenio Agrò](#) - Prima pubblicazione: 29 aprile 2020
<https://doi.org/10.1111/joim.13091>

Abstrat

Il coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS - CoV) -2, un nuovo coronavirus della stessa famiglia di SARS - CoV e coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale, si è diffuso in tutto il mondo portando l'Organizzazione mondiale della sanità a dichiarare una pandemia. La malattia causata da SARS - CoV - 2, malattia da coronavirus 2019 (COVID - 19), presenta sintomi simil-influenzali che possono diventare gravi in soggetti ad alto rischio. Di seguito forniamo una panoramica delle caratteristiche cliniche note e delle opzioni di trattamento per COVID - 19. Abbiamo effettuato una ricerca sistematica della letteratura utilizzando i principali database online (PubMed, Google Scholar, MEDLINE, UpToDate, Embase e Web of Science) con le seguenti parole chiave: 'COVID - 19', '2019 - nCoV', 'coronavirus' e 'SARS-CoV-2'. Abbiamo incluso pubblicazioni dal 1 ° gennaio 2019 al 3 aprile 2020 incentrate su caratteristiche cliniche e trattamenti. Abbiamo scoperto che l'infezione si trasmette da uomo a uomo e attraverso il contatto con superfici ambientali contaminate. L'igiene delle mani è fondamentale per prevenire la contaminazione. Si consiglia di indossare dispositivi di protezione individuale in ambienti specifici. I principali sintomi di COVID - 19 sono febbre, tosse, affaticamento, lieve dispnea, mal di gola, mal di testa, congiuntivite e problemi gastrointestinali. La PCR in tempo reale viene utilizzata come strumento diagnostico mediante tampone nasale, aspirato tracheale o campioni di lavaggio broncoalveolare. I risultati della tomografia computerizzata sono importanti sia per la diagnosi che per il follow-up. Ad oggi, non ci sono prove di alcun trattamento efficace per COVID - 19. Le principali terapie utilizzate per trattare la malattia sono i farmaci antivirali, la cloroquina / idrossicloroquina e la terapia respiratoria. In conclusione, sebbene siano state proposte molte terapie, la quarantena è l'unico intervento che sembra essere efficace nel diminuire il tasso di contagio. Sono necessari studi clinici randomizzati progettati specificamente per determinare la modalità di trattamento basata sull'evidenza più appropriata.



introduzione

La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus (SARS - CoV) -2, un nuovo coronavirus a RNA della stessa famiglia di SARS - CoV e coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale (MERS - CoV), è stata identificata all'inizio di gennaio 2020 come la causa di un'epidemia di polmonite colpendo la città di Wuhan, la capitale della provincia di Hubei, da dove si è rapidamente diffuso in tutta la Cina. Dopo aver contagiato e provocato la morte di migliaia di persone in Cina, il virus si è diffuso raggiungendo l'Italia e altri paesi europei [[1](#) - [3](#)] e gli Stati Uniti, con il numero di nuovi casi confermati attualmente in aumento ogni giorno.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha chiamato la malattia coronavirus disease 2019 (COVID - 19) e successivamente l'ha dichiarata pandemia a causa dell'infettività diffusa e dell'alto tasso di contagio. I coronavirus umani tipicamente causano infezioni respiratorie ed enteriche [[4](#)]. Il nuovo coronavirus è diventato una minaccia per la salute a livello mondiale [[5](#)]: fino al 28 marzo 2020, COVID - 19 ha causato la morte di 26 495 individui in tutto il mondo e ne ha infettati più di 570 000 [[6](#)]. L'infezione da SARS - CoV - 2 presenta principalmente sintomi simil-influenzali come febbre, tosse e astenia, simili ad altri coronavirus [[7](#)]. Sebbene una grave lesione polmonare sia stata descritta a tutte le età, in alcuni soggetti ad alto rischio, come gli anziani o quelli affetti da multimorbilità, è più probabile che il virus causi polmonite interstiziale grave, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e conseguente insufficienza multiorgano, responsabili di grave insufficienza respiratoria acuta e alti tassi di mortalità. Tipicamente, gli individui affetti mostrano un'entità variabile di dispnea e segni radiologici [[8](#), [9](#)]. Qui, riassumiamo i dati attualmente disponibili sulle caratteristiche cliniche e le opzioni di trattamento per COVID-19.

Metodi

Utilizzando database online, abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura delle caratteristiche cliniche e dei trattamenti per il nuovo COVID-19. Gli articoli chiave sono stati recuperati principalmente da PubMed, Google Scholar, MEDLINE, UpToDate, Embase e Web of Science, utilizzando i termini "COVID - 19", "2019 - nCoV", "coronavirus" e "SARS - CoV - 2" come parole chiave per la nostra ricerca. Sono state incluse pubblicazioni scientifiche dal 1 ° gennaio 2019 al 3 aprile 2020. Solo le pubblicazioni incentrate sulle caratteristiche cliniche e sui trattamenti per SARS - CoV - 2 erano idonee per l'inclusione. Abbiamo esaminato tutti gli elenchi di riferimento degli studi pertinenti al fine di identificare eventuali pubblicazioni mancanti.

Tutte le ricerche, lo screening del titolo e dell'abstract e la selezione degli studi sono state eseguite da due ricercatori che hanno lavorato in modo indipendente. Abbiamo risolto eventuali discrepanze attraverso il consenso. Tutti gli articoli ritenuti potenzialmente idonei sono stati recuperati per la revisione del testo completo. Abbiamo limitato i nostri risultati di ricerca alle pubblicazioni in inglese ed escluso abstract da conferenze e commenti.

Trasmissione di virus ed epidemiologia

Il meccanismo plausibile di trasmissione interspecie del virus non è ancora completamente compreso.

Diversi gruppi di ricerca hanno identificato in modo indipendente SARS - CoV - 2 come appartenente alla famiglia dei β - coronavirus, con un genoma quasi identico a quello del coronavirus pipistrello. Questi studi indicano che i pipistrelli possono fungere da ospite naturale del virus.

Il nuovo coronavirus utilizza lo stesso recettore di SARS - CoV [enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2)] e si diffonde principalmente attraverso le vie respiratorie. La trasmissione di aerosol da uomo a uomo è senza dubbio la principale fonte di contagio, che avviene principalmente attraverso goccioline, mani o superfici contaminate. Le particelle virali, che sono presenti nelle secrezioni del sistema respiratorio di una persona infetta, ne infettano altre attraverso il contatto diretto con le mucose [[10](#)] con un periodo di incubazione mediano compreso tra 2 e 12 giorni (mediana 5,1 giorni) [[11](#)]. Da notare, la trasmissione del

virus da parte di individui asintomatici o affetti durante il periodo di incubazione è stata descritta in dettaglio [[12](#) , [13](#)].

Un'analisi di 22 studi ha rivelato che i coronavirus umani, inclusi MERS - CoV e il coronavirus umano endemico, possono persistere su superfici come metallo, vetro o plastica fino a 9 giorni, ma possono anche essere inattivati in modo efficiente entro 1 minuto mediante una disinfezione della superficie utilizzando 62-71% di etanolo, 0,5% di perossido di idrogeno o 0,1% di ipoclorito di sodio [[14](#)]. Inoltre, la maggior parte delle prove disponibili supporta la tesi che una distanza sociale di 1,5 m è sufficiente per prevenire la trasmissione aerea.

Sembra che la trasmissione sia possibile per circa 8 giorni dopo la comparsa dei sintomi. I pazienti possono continuare a mostrare un tampone faringeo positivo per diverse settimane dopo la remissione dei sintomi [[15](#)]; tuttavia, un virus vitale non può essere rilevato dopo circa 8 giorni di malattia, suggerendo che la positività al test della reazione a catena della polimerasi prolungata (PCR) probabilmente non è correlata alla trasmissione clinica.

Le linee guida dei Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie non definiscono con precisione la durata dell'isolamento dei pazienti [[16](#)]. È ragionevole suggerire che l'isolamento non sia più necessario dopo due test PCR negativi in tempo reale (RT) consecutivi a un intervallo di almeno 24 ore e in assenza di criteri clinici o epidemiologici pertinenti. Tuttavia, considerando il tasso di risultati falsi negativi con i tamponi faringei [[17](#)], questa raccomandazione dovrebbe essere considerata con estrema cautela.

I seguenti suggerimenti pratici possono ridurre al minimo il rischio di errori diagnostici. In primo luogo, l'accuratezza diagnostica può essere migliorata combinando le prove cliniche con i risultati della tomografia computerizzata (TC) del torace e della RT-PCR. In secondo luogo, i risultati della RT-PCR dovrebbero essere interpretati in base a fattori epidemiologici, clinici e radiologici. Infine, i campioni del tratto respiratorio superiore (o inferiore) dovrebbero essere nuovamente testati in pazienti con RT-PCR negativa e alto sospetto o probabilità di infezione [[18](#)].

I dati attuali suggeriscono che il numero medio di individui che una persona affetta può infettare [cioè il numero di riproduzione (R_0)] è di circa 2,5-2,9 [[19](#)]. R_0 qui riflette sia la virulenza del virus che il numero di contatti sociali e modelli di mescolanza tra la popolazione rilevanti per la diffusione della malattia.

I contesti e gli ambienti specifici dovrebbero essere considerati a maggior rischio di diffusione del virus e, in particolare, la trasmissione nelle strutture sanitarie è una considerazione importante. Nella serie di casi riportata da Wang *et al.* [[20](#)], 57 delle 138 infezioni si sono verificate in strutture ospedaliere, 40 delle quali hanno coinvolto operatori sanitari. Allo stesso modo, le case residenziali e di cura, insieme ad altre strutture abitative della comunità, erano responsabili dei cluster epidemici locali in Italia, Spagna e Stati Uniti [[21](#)].

Le precauzioni igieniche generali sono fondamentali per ridurre al minimo il rischio di contaminazione. Si raccomanda inoltre di indossare maschere, camici, occhiali protettivi e guanti, soprattutto per il personale medico [[22](#)]. Poiché un operatore sanitario infetto è un potenziale veicolo per la diffusione del virus, è chiaro che è essenziale evitare il rischio di infezione tra gli operatori sanitari. Inoltre, un'improvvisa diminuzione del numero di operatori sanitari a causa della quarantena o dell'isolamento sovraccaricherebbe gravemente il sistema sanitario.

La presentazione clinica di COVID - 19 inizia entro 14 giorni dall'esposizione; tuttavia, nella maggior parte dei casi i sintomi si presentano dopo circa 5 giorni e l'insorgenza dei sintomi avviene entro 11,5 giorni nel 97,5% degli individui [[11](#)].

In Cina, questo focolaio ha mostrato un tasso di attacco cumulativo dello 0-11% [[7](#)]. Se confrontato con l'influenza H1N1, che condivideva le stesse vie di trasmissione, il tasso di attacco cumulativo di COVID-19 è 50 volte superiore. Ciò sottolinea la necessità di misure di quarantena e allontanamento sociale, che i

governi di tutto il mondo hanno scelto di adottare. In effetti, l'isolamento è ancora il metodo più efficace per contenere la diffusione di COVID - 19 [[23](#)].

Riteniamo che il contenimento dell'epidemia debba rimanere la pietra angolare del trattamento COVID - 19. Il costo delle misure di contenimento a breve termine sarebbe di gran lunga inferiore al costo della diffusione virale a lungo termine. Il contenimento dei singoli casi potrebbe rivelarsi impossibile o inefficace a lungo termine; tuttavia, le misure di salute pubblica sarebbero sicuramente efficaci nel ritardare l'inizio di una trasmissione diffusa nella comunità e ridurre il picco di incidenza e impatto sui servizi pubblici. Queste misure potrebbero anche dare ai sistemi sanitari il tempo di aumentare la loro risposta, ridurre i decessi diretti e indiretti e rallentare la diffusione globale fino a quando non saranno trovate terapie o vaccini efficaci [[24](#)].

COVID - 19 sintomi, decorso e prognosi

I sintomi di COVID - 19 variano da individuo a individuo, da un'infezione asintomatica a una grave insufficienza respiratoria [[25](#)]. Uno studio di coorte sulla popolazione italiana condotto nella città di Vò Euganeo dal dott. Lavezzo e colleghi, 2020 (dati non pubblicati) ha mostrato che circa il 50-75% delle persone con risultati positivi al tampone faringeo RT-PCR rimane asintomatico, mentre altri sviluppano un'influenza lieve sintomi simili e un'ulteriore piccola percentuale (circa il 10% di tutti i pazienti sintomatici) presentano dispnea, polmonite interstiziale grave, ARDS e disfunzione multiorgano. La stragrande maggioranza degli individui con sintomi e schemi clinici più gravi presentava una o più condizioni mediche coesistenti, come ipertensione, diabete e disturbi cardiovascolari, con elevati casi di decessi tra i pazienti anziani e fragili [[26](#), [27](#)]. I sintomi comuni della malattia sono febbre, tosse, affaticamento, lieve dispnea, mal di gola, mal di testa e congiuntivite. [[28](#), [29](#)] È quindi difficile differenziare COVID-19 da altre malattie respiratorie [[30](#) - [32](#)]. Il coinvolgimento gastrointestinale è stato segnalato in una percentuale inferiore di casi, con diarrea, nausea e vomito.

Li *et al.* [[33](#)] hanno ipotizzato che la SARS - CoV - 2 potrebbe avere un potenziale neuroinvasivo poiché l'ingresso virale nel sistema nervoso centrale può parzialmente contribuire allo sviluppo di insufficienza respiratoria in alcuni pazienti. L'iposmia e la disgeusia segnalate sperimentate da individui con COVID - 19 potrebbero anche indicare un potenziale neurotropismo di questo virus che può invadere il nervo olfattivo e il bulbo olfattivo, in alternativa, le fibre sensoriali del nervo vago, che dal tronco cerebrale innerva diversi organi del tratto respiratorio, inclusi laringe, trachea e polmoni [[34](#)]. Tuttavia, il potenziale neuroinvasivo della SARS-CoV-2 rimane scarsamente compreso e richiede ulteriori indagini [[35](#)].

Il decorso dell'infezione è lieve o asintomatico in circa l'80-90% dei casi. Diventa grave solo nel 10% circa dei casi, con dispnea, ipossiemia e coinvolgimento radiologico esteso (> 50%) del parenchima polmonare. Una condizione critica si sviluppa in circa il 5% dei casi, con insufficienza respiratoria, polmonite, shock, insufficienza multiorgano e, nei casi più gravi, morte, che è quasi sempre causata dalla progressione verso ARDS e insufficienza multiorgano [[25](#), [36](#), [37](#)]. È stato anche segnalato lo sviluppo di insufficienza respiratoria senza percezione soggettiva di dispnea ("ipossiemia silente") [[38](#)]. In questi casi, l'ipocapnia causata dall'iperventilazione compensatoria è un reperto di accompagnamento.

Il tasso di mortalità è variabile e va dal 2% al 5%; la variabilità tra i diversi studi è probabilmente dovuta alle diverse caratteristiche dei pazienti e / o ai tassi di prevalenza dell'infezione ed è influenzata dal numero relativo di test diagnostici eseguiti in individui sintomatici [[36](#)]. È anche possibile che la rapida saturazione delle strutture di terapia intensiva possa aver influenzato i tassi di mortalità, specialmente nei punti caldi dell'epidemia.

Il decorso tipico della patologia grave comprende la comparsa di dispnea palese 6 giorni dopo la comparsa dei sintomi simil-influenzali, il ricovero in ospedale dopo ulteriori 8 giorni e la necessità di intubazione tracheale 10 giorni dopo il ricovero [39]. La tabella 1 riassume la prevalenza dei sintomi riportati.

Tabella 1. Sintomi osservati in varie coorti di pazienti

	Guan <i>et al.</i> [40]	Chen <i>et al.</i> [28]	Shi <i>et al.</i> [67]	Huang <i>et al.</i> [47]	Yang <i>et al.</i> [29]
Pazienti (<i>n</i>)	1081	99	21	41	52
Febbre	473 (44%)	82 (83%)	18 (86%)	40 (98%)	46 (89%)
Dispnea	205 (19%)	31 (31%)	9 (43%)	22 (54%)	33 (64%)
Tosse	745 (69%)	81 (82%)	15 (71%)	31 (76%)	40 (77%)
Espettorato	370 (34%)	-	3 (14%)	11 (27%)	-
Rinorrea	53 (5%)	4 (4%)	5 (24%)	-	3 (6%)
Gola infiammata	153 (14%)	5 (5%)	-	-	-
Mal di testa	150 (14%)	8 (8%)	2 (10%)	2 (5%)	3 (6%)
Diarrea	42 (4%)	2 (2%)	1 (5%)	1 (2%)	-
Nausea	55 (5%)	1 (1%)	2 (10%)	-	2 (4%)
Mialgia	164 (15%)	11 (11%)	-	-	6 (12%)

Al momento, non è chiaro quante persone affette necessitino di ricovero in ospedale. Tra i pazienti ospedalizzati, circa il 10-20% viene ricoverato in unità di terapia intensiva (ICU), il 3-10% necessita di intubazione e il 2-5% muore [40].

È stato riportato che la mortalità dovuta a COVID - 19 è di circa il 3% [41], che appare quindi inferiore a quella di SARS - CoV (10%) e MERS - CoV (35%). Tuttavia, considerando la recente e rapida diffusione del COVID-19, è ancora troppo presto per determinare l'effettivo tasso di mortalità della condizione. Le prove attuali indicano che i principali fattori di rischio per un esito negativo includono età, cardiopatia ischemica, ipertensione, diabete mellito e malattia polmonare cronica [42].

Diagnosi

RT - PCR è un test diagnostico che utilizza campioni di tampone nasale, aspirato tracheale o lavaggio broncoalveolare (BAL). Il metodo principale e preferito per la diagnosi è la raccolta di campioni delle vie respiratorie superiori tramite tamponi nasofaringei e orofaringei. L'uso della broncoscopia come metodo diagnostico per COVID - 19 non è raccomandato poiché l'aerosol che viene generato rappresenta un rischio sostanziale sia per i pazienti che per il personale sanitario. La broncoscopia può essere presa in considerazione solo per i pazienti intubati quando i campioni delle vie respiratorie superiori sono negativi e altri strumenti diagnostici cambierebbero significativamente la gestione clinica. Tuttavia, la broncoscopia può essere indicata quando i criteri clinici e di sicurezza sono soddisfatti e in caso di diagnosi incerta [43]. In alternativa, l'aspirazione tracheale e il BAL non broncoscopico possono essere utilizzati per raccogliere campioni respiratori in pazienti intubati [44].

L'RNA di SARS - CoV - 2 è stato estratto da campioni del tratto respiratorio superiore e inferiore e il virus è stato isolato in una coltura cellulare di secrezioni del tratto respiratorio superiore e campioni di BAL; tuttavia, sono disponibili dati limitati sull'RNA. In una serie di casi, Zou *et al.* ha scoperto che i livelli di SARS - CoV - 2 RNA erano più alti nei campioni raccolti dal tratto respiratorio superiore (come dimostrato dai valori di soglia del ciclo inferiori nel naso) e nei primi 3 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e alti livelli

di SARS - CoV -2 RNA sono stati trovati anche in campioni raccolti da campioni del tratto respiratorio superiore di un paziente asintomatico [45].

Diversi studi hanno dimostrato che SARS - CoV - 2 RNA può essere rilevato anche in campioni di sangue e feci [46 - 49]. Per quanto tempo SARS - CoV - 2 RNA è presente nel tratto respiratorio superiore e inferiore e nei campioni extrapolmonari rimane indeterminato. È plausibile che l'RNA virale sia rilevabile per settimane, come osservato in alcuni casi di infezione da SARS - CoV o MERS - CoV. La SARS - CoV vitale è stata isolata da campioni respiratori, sangue, urina e feci [50 - 58].

La specificità del test RT-PCR sembra essere molto alta, sebbene possano esserci risultati falsi positivi a causa della contaminazione del tampone, specialmente nei pazienti asintomatici. Il tasso di sensibilità non è chiaro, ma si stima che si aggiri intorno al 66-80% [59]. La validità del test in soggetti asintomatici che sono stati a stretto contatto con persone sintomatiche è ancora meno chiara; il tasso di positività potrebbe raggiungere il 50% senza alcuna evidenza di sintomi o accertata infezione [60].

Un singolo test negativo non esclude l'infezione da SARS - CoV - 2, specialmente in persone altamente esposte, se il test viene eseguito utilizzando un campione di tampone rinofaringeo e all'inizio dell'infezione. In questo caso, potrebbe essere consigliabile ripetere il test o raccogliere un campione di tratto respiratorio più profondo, come BAL.

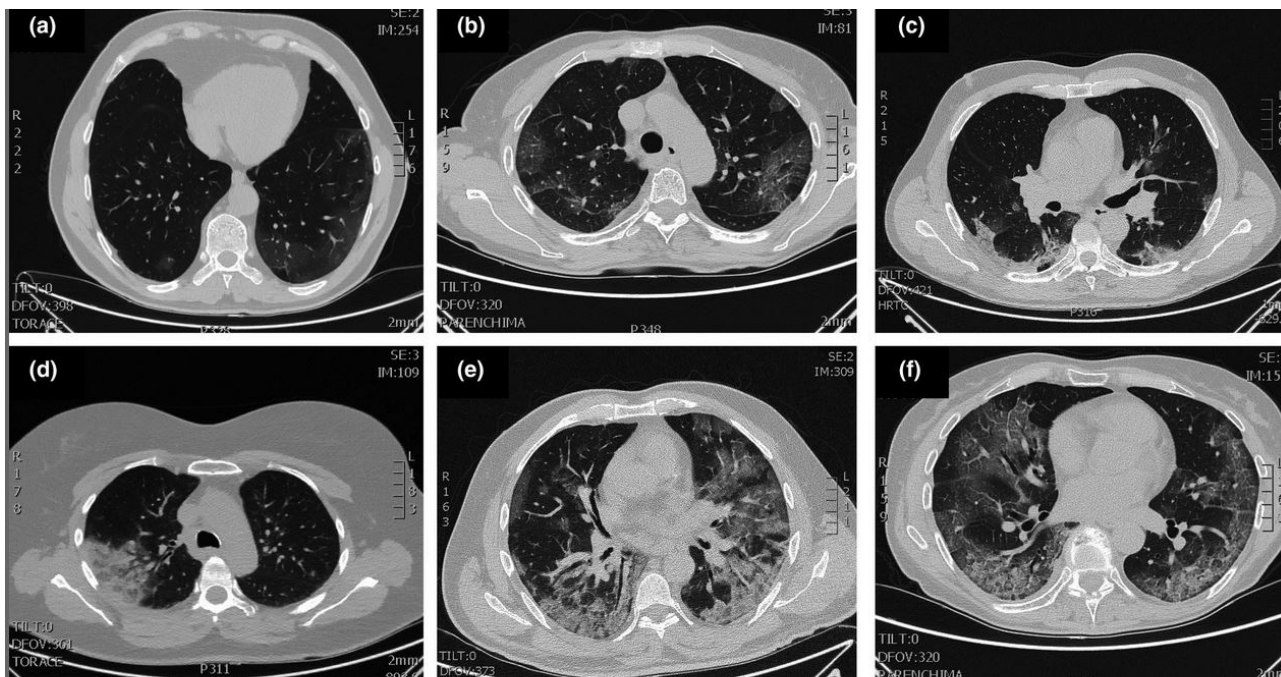
Risultati dei test di laboratorio

Le anomalie di laboratorio più comuni riportate al momento del ricovero tra i pazienti ospedalizzati con polmonite includevano leucopenia (9-25%) o leucocitosi (24-30%), linfopenia (63%) e livelli elevati di alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi (37%) [46 , 48]. Tra 1099 pazienti COVID-19, la linfocitopenia era presente nell'83%; inoltre, il 36% aveva trombocitopenia e il 34% aveva leucopenia [40]. Sono stati segnalati anche una lieve trombocitopenia, ipertransaminasemia e un aumento della lattato deidrogenasi [47].

L'aumento degli indici di infiammazione, che di solito include una riduzione della procalcitonina e un aumento dei livelli di proteina C-reattiva (PCR), sono associati alla gravità clinica. Young *et al* . hanno osservato un livello medio di CRP di 1,1 mg / dL in pazienti con normale percentuale di saturazione di ossigeno (SatO₂) e di 6,6 mg / dL in pazienti ipossiemicici [48]. Inoltre, Ruan *et al* . hanno osservato una correlazione tra PCR e rischio di mortalità [61]. Un aumento della troponina è stato segnalato anche nel 7% dei pazienti che successivamente sono deceduti a causa di miocardite fulminante [62]. La troponina sembra essere un forte indicatore prognostico di mortalità. Infine, è stato notato che i livelli di D-dimero e ferritina erano generalmente alti nei pazienti ospedalizzati.

Risultati radiologici

I risultati tipici della TC negli individui con COVID-19 erano opacità a vetro smerigliato, in particolare sui lobi periferici e inferiori, e aree di consolidamento bilaterali multiple lobulari e subsegmentali, specialmente nei pazienti in terapia intensiva [10]. Il numero di segmenti polmonari coinvolti è risultato correlato alla gravità della malattia. Queste opacità tendevano a fluire insieme e ad addensarsi con la progressione della malattia. I reperti TC non tipici includevano versamento pleurico (solo circa il 5%), masse, cavitazioni e linfoadenopatie; quindi, questi suggerirebbero diagnosi alternative [63]. La Figura 1 illustra i tipici pattern TC nei pazienti COVID-19.

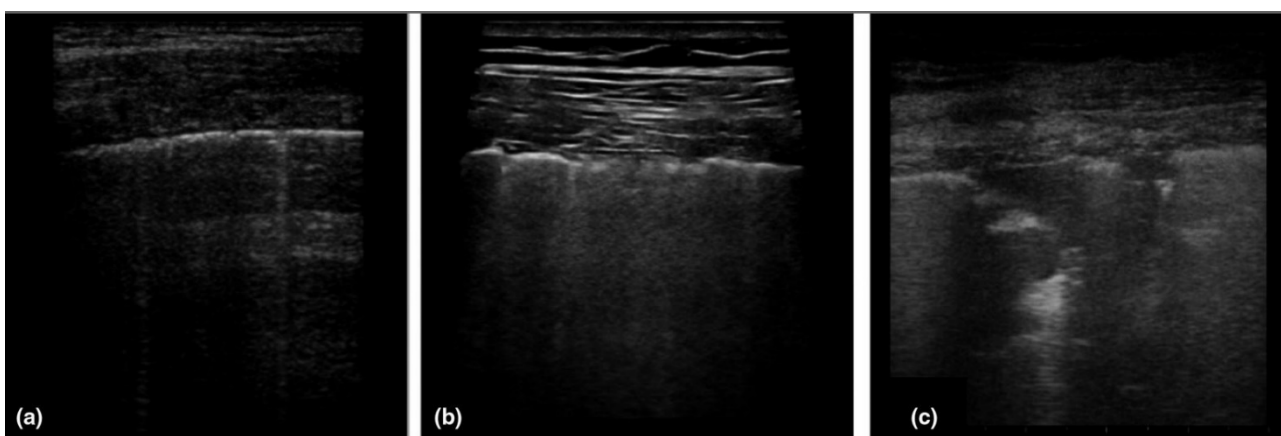


PATTERN TIPICI di COVID-19 ALL'IMAGING TC. >>> Ombre di vetro smerigliato (fase iniziale). Opacità del vetro smerigliato. Noduli di vetro smerigliato e consolidamento subpleurico. Consolidamento focale. Consolidamento multifocale. Consolidamento multifocale con nido d'ape (stadio finale).

Fig. 1

In uno studio, è stato valutato il periodo di tempo dall'insorgenza dei sintomi alla TC iniziale e gli autori hanno scoperto che il 56% dei pazienti che presentavano sintomi entro 2 giorni aveva immagini TC normali [64]. La sensibilità TC sembra essere alta nei pazienti con RT - PCR positiva (86-97% in diversi casi di studio) [60] e inferiore nei pazienti con solo sintomi costituzionali e non respiratori (circa 50%) [63].

La sensibilità radiografica convenzionale del torace è inferiore a circa il 59% [64]. L'ecografia è stata utilizzata come strumento diagnostico in un numero molto limitato di casi. L'ecografia ha una specificità molto bassa e, nonostante sia influenzata da fattori quali la gravità della malattia, il peso del paziente e l'abilità dell'operatore, la sensibilità è stimata intorno al 75% [65]. Tuttavia, gli ultrasuoni possono svolgere un ruolo nel monitoraggio della progressione della malattia attraverso la rilevazione di caratteristiche della malattia polmonare interstiziale, come le linee B e i consolidamenti subpleurici. La Fig. 2 mostra tre diverse presentazioni interstiziali sugli ultrasuoni in pazienti COVID-19.



PATTERN di COVID - 19 all'ECOGRAFIA DEL TORACE
Prime aree multifocali bilaterali di sindrome interstiziale. Polmonite Interstiziale con sindrome interstiziale con linee B e segno di scorrimento conservato.
Polmonite avanzata e organizzata con sindrome interstiziale associata a molteplici consolidamenti subpleurici e ridotto segno di scivolamento

Fig. 2

I reperti TC e ecografici sembrano essere sovrapponibili; La TC sembra essere più precisa nel rilevare le lesioni intraparenchimali apicali, mentre gli ultrasuoni possono identificare le più piccole lesioni subpleuriche e versamenti pleurici. La sensibilità per le lesioni subpleuriche aumenta quando viene utilizzata una sonda lineare. I principali reperti ecografici includono linee B isolate o confluenti e ispessimento della linea pleurica irregolare o interrotta con broncogramma aereo dinamico [65]. La maggior parte di questi reperti patologici si trova nelle aree inferiori e posteriori. È possibile eseguire la scansione in modalità color Doppler per rilevare un ridotto apporto di sangue nelle lesioni (solitamente aumentato in altre malattie infiammatorie).

Al momento, la migliore strategia radiologica rimane indefinita. L'uso della TC per tutti i pazienti sembra essere irragionevole in termini di tempo, costo ed esposizione alle radiazioni, soprattutto perché la gestione e l'approccio terapeutico non dipenderebbero sostanzialmente dai risultati. Sugeriamo che la TC dovrebbe essere riservata ai pazienti con un quadro clinico indefinito, così come una diagnosi differenziale [66 , 67].

Gestione clinica

Attualmente, non ci sono farmaci registrati per trattare la malattia COVID-19 e non è disponibile un vaccino [68 - 70]. La gestione si basa principalmente sulla terapia di supporto e sul trattamento dei sintomi e sul tentativo di prevenire l'insufficienza respiratoria.

È fondamentale garantire l'isolamento dei pazienti per evitare la trasmissione ad altri pazienti, familiari e operatori sanitari. Devono essere prese misure di quarantena per isolare gli individui infetti, sia sintomatici che asintomatici, e chiunque possa essere stato in contatto con loro [71]. Intere popolazioni devono limitare i contatti sociali e ridurre al minimo il tempo trascorso fuori [72]. Nei casi lievi, l'autoisolamento a casa è l'opzione migliore, pur mantenendo un'adeguata idratazione e nutrizione e trattando sintomi come febbre, mal di gola o tosse. Pertanto, i letti ospedalieri possono essere disponibili per i casi gravi [31].

La maggior parte dei dati disponibili per i trattamenti farmacologici derivano da farmaci utilizzati durante le pandemie di SARS - CoV o MERS - CoV o da osservazioni *in vitro* [73 , 74]. Sono in corso diversi studi clinici di possibili trattamenti per COVID-19, basati su farmaci antivirali, antinfiammatori e immunomodulatori, terapia cellulare, antiossidanti e altre terapie [75]. La via infiammatoria coinvolta in COVID-19 è mostrato in Fig. 3 , e la Tabella 2 fornisce una panoramica dei trattamenti attualmente disponibili per gestire la malattia.

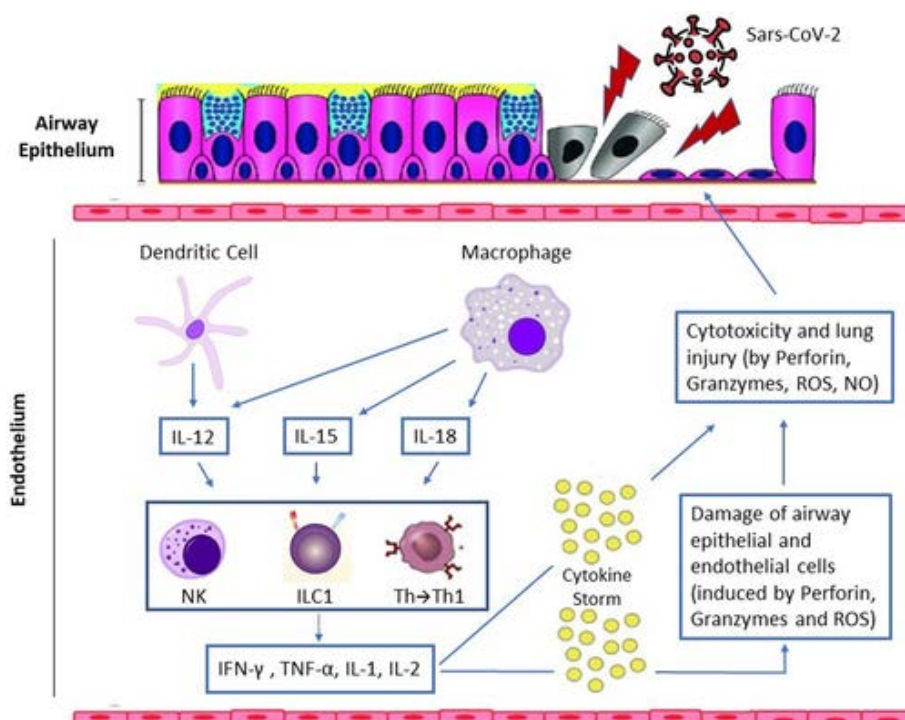
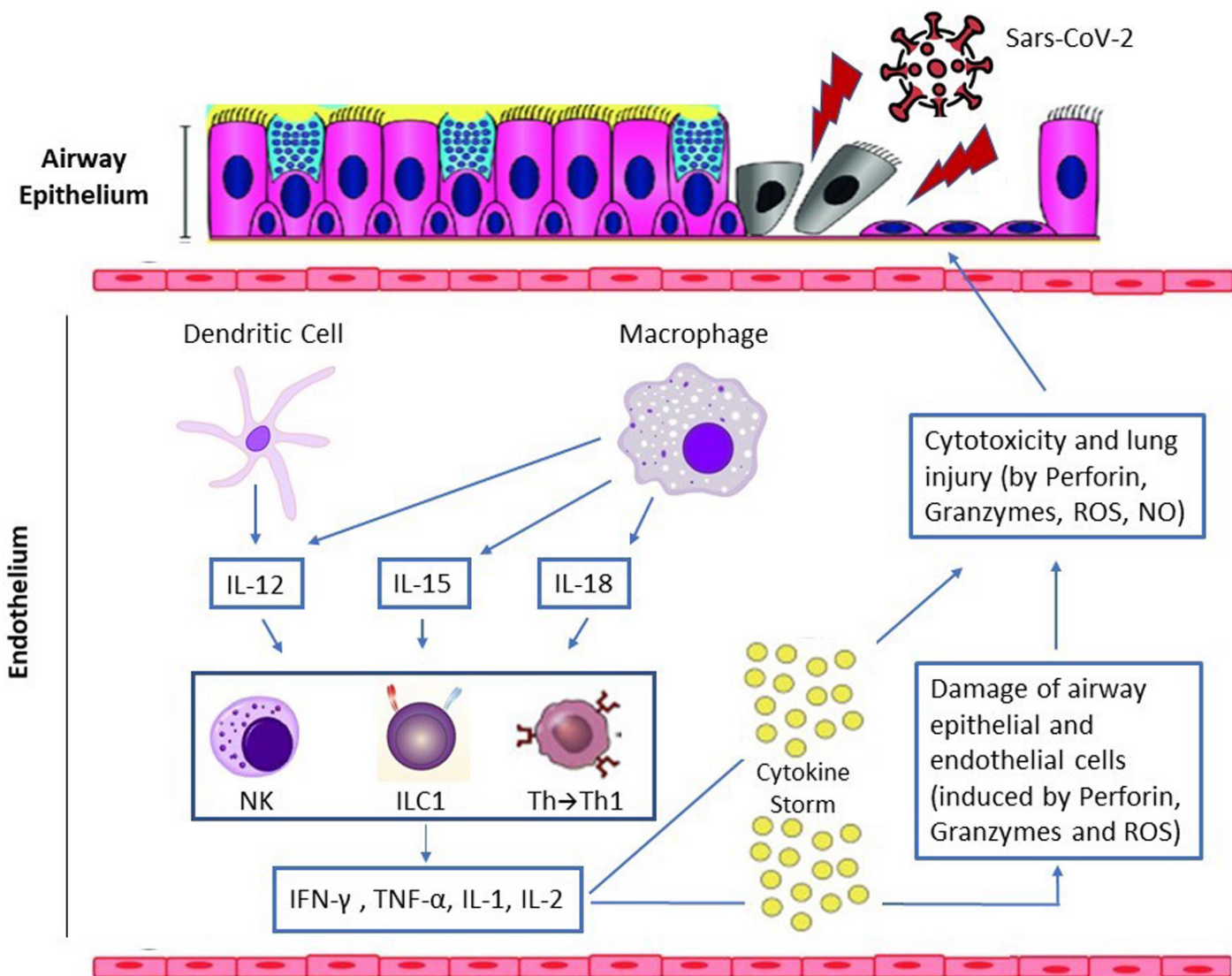


Fig. 3



VIA DELL'INFIAMMAZIONE INDOTTA DA VIRUS.

Le cellule immunitarie vengono attivate in sequenza per limitare la diffusione del virus.

Le cellule dendritiche e i macrofagi agiscono come cellule presentanti l'antigene di prima linea che, dopo il riconoscimento dell'antigene del virus, producono citochine, tra cui l'interleuchina (IL) -12, IL -15 e IL -18.

La loro interazione determina la chemiotassi e l'attivazione delle cellule natural killer (NK), il reclutamento di cellule linfoidi innate del gruppo 1 (ILC1) e la differenziazione dei linfociti T helper (Th) in cellule helper di tipo 1 (Th1).

Questi ultimi sono associati ad una maggiore espressione di citochine, tra cui interferone (IFN) - γ , fattore di necrosi tumorale (TNF) - α , IL -1 e IL -2, con conseguente attivazione di cellule NK, perforina secernente, granzimi, ossigeno reattivo specie (ROS), ossido nitrico (NO) e linfociti T citotossici per uccidere il virus.

I neutrofili in eccesso e i macrofagi attivati in modo persistente causano danni estesi all'epitelio polmonare e all'endotelio, determinando una barriera capillare alveolare.

L'interruzione di questa barriera consente al fluido ricco di proteine di entrare negli alveoli, provocando un accumulo di fluido negli spazi alveolari (edema polmonare non cardiogeno) che interferisce con lo scambio di gas.

L'interruzione di questa barriera consente al fluido ricco di proteine di entrare negli alveoli, provocando un accumulo di fluido negli spazi alveolari (edema polmonare non cardiogeno) che interferisce con lo scambio di gas.

Via dell'infiammazione indotta da virus. Le cellule immunitarie vengono attivate in sequenza per limitare la diffusione del virus. Le cellule dendritiche e i macrofagi agiscono come cellule presentanti l'antigene di prima linea che, dopo il riconoscimento dell'antigene del virus, producono citochine, tra cui l'interleuchina (IL) -12, IL -15 e IL -18. La loro interazione determina la chemiotassi e l'attivazione delle cellule natural killer (NK), il reclutamento di cellule linfoidi innate del gruppo 1 (ILC1) e la differenziazione dei linfociti T helper (Th) in cellule helper di tipo 1 (Th1). Questi ultimi sono associati ad una maggiore espressione di citochine, tra cui interferone (IFN) - γ , fattore di necrosi tumorale (TNF) - α , IL -1 e IL -2, con conseguente attivazione di cellule NK, perforina secernente, granzimi, ossigeno reattivo specie (ROS), ossido nitrico (NO) e linfociti T citotossici per uccidere il virus. I neutrofili in eccesso e i macrofagi attivati in modo persistente causano danni estesi all'epitelio polmonare e all'endotelio, determinando una barriera capillare alveolare. L'interruzione di questa barriera consente al fluido ricco di proteine di entrare negli alveoli, provocando un accumulo di fluido negli spazi alveolari (edema polmonare non cardiogeno) che interferisce con lo scambio di gas.

Tabella 2. Protocollo dipendente dalla gravità per gestire COVID - 19

Fenotipo n.	1	2	3	4	5
Sintomi e caratteristiche cliniche	Febbre; sintomi respiratori lievi (se presenti); SpO ₂ ≥ 93% su ABG; nessun reperto radiografico del torace	Febbre + SpO ₂ <93% su ABG O opacità ai raggi X.	Febbre; ipossia grave (SpO ₂ <88%) su ABG MA il paziente risponde a un flusso elevato di O ₂ (SpO ₂ ≥ 93% con O ₂ 10-15 L / min)	Alta probabilità di evoluzione dell'ARDS; NIV necessaria per mantenere livelli accettabili di SpO ₂	Sindrome da distress respiratorio acuto
Gravità della malattia	Malattia lieve	Malattia moderata	Malattia pre-critica		Malattia critica
Allocazione	Autoisolamento a casa	Ricovero	Ricovero in unità di terapia sub-intensiva	Ricovero in unità di terapia sub-intensiva o intensiva	Ricovero in terapia intensiva
Supporto vitale / trattamento respiratorio	Trattamento sintomatico	Trattamento sintomatico; ossigenazione tramite cannula nasale, maschera facciale o cannula nasale ad alto flusso	Ossigenazione attraverso cannule nasali, maschera facciale o cannule nasali ad alto flusso per raggiungere il target SpO ₂ ≥ 93%	Inizia CPAP / NIV con target SpO ₂ > 93% EVIDENZA: Efficace nel mantenere la spO ₂ ≥ 93% [103 - 107]	Intubazione tracheale; ventilazione meccanica con valori di PEEP elevati e posizionamento ripetuto
Terapia antivirale	Nessuna	PROVE: efficace nel mantenere SpO ₂ ≥ 93% [103 - 107] Lopinavir / ritonavir 400/100 mg BID per via orale (durata: secondo l'evoluzione clinica)	Se il target non viene raggiunto dopo 30 min, evoluzione in FENOTIPO 4	Se il target non viene raggiunto dopo 2 h, evoluzione in FENOTIPO 5 Lopinavir / ritonavir 400/100 mg BID per via orale (durata: secondo l'evoluzione clinica) OPPURE Remdesivir 200 mg iv seguito da 100 mg OD (5-10 giorni secondo l'evoluzione clinica)	EVIDENZA: efficace nell'aumentare l'ossigenazione [104 - 108]
Other treatments	Self-isolation at home EVIDENCE: reduces and slows viral spread [71 , 72]	Chloroquine 500 mg BID orally (5–20 days according to clinical evolution) OR Hydroxychloroquine 200 mg BID orally (5–20 days according to clinical evolution). EVIDENCE: reduces viral load (low-quality evidence) [93-100 , 102]		EVIDENCE: reduces viral load (low-quality evidence) [81-83]	

- SpO₂, saturazione dell'ossigeno periferico; BID, due volte al giorno; OD, una volta al giorno; iv, endovenoso; ABG, gas nel sangue arterioso; ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto; CPAP,

pressione positiva continua delle vie aeree; NIV, ventilazione non invasiva; PEEP, pressione positiva di fine espirazione.

Non ci sono prove che la profilassi antibiotica possa prevenire la superinfezione batterica, e infatti nessuna evidenza di un ruolo diagnostico della procalcitonina nei pazienti COVID-19. È più probabile che le superinfezioni si sviluppino in un ambiente ospedaliero che a casa. Ruan et al. ha riportato un tasso di mortalità del 16% nei pazienti COVID-19 che avevano contratto infezioni secondarie [[61](#)].

Non ci sono nemmeno prove conclusive sull'uso degli steroidi. La maggior parte dei dati disponibili proviene da studi descrittivi ed esperienze condivise. L'uso di steroidi per trattare i casi di SARS - CoV e MERS - CoV è stato associato ad un aumento della mortalità, infezioni secondarie e complicazioni come psicosi, iperglicemia, clearance virale ritardata e aumento del tasso di mutazione del patogeno. Poiché non ci sono prove conclusive a sostegno dell'uso di steroidi, è necessario valutare con cautela l'uso di steroidi caso per caso, bilanciando rischi e benefici. Qualora si rendesse necessaria una terapia a base di steroidi, è obbligatorio utilizzare il dosaggio più basso possibile e solo per un breve periodo di tempo [[76](#) - [79](#)].

La terapia anticoagulante è raccomandata nei pazienti con COVID - 19 in stadio iniziale, specialmente quando il valore di D - dimero è 4 volte superiore al normale. Infezione, infiammazione e altri fattori correlati alla malattia possono causare un'iperattivazione della coagulazione, aumentando il rischio di eventi ischemici aumentati e coagulazione intravascolare disseminata [[80](#)].

Farmaci antivirali

L'efficacia di agenti antivirali specifici per il trattamento del COVID - 19 è stata dimostrata sia *in vitro* che in modelli animali, nonché da prove aneddotiche su pazienti umani. Questi studi si basano quasi esclusivamente sull'esperienza con SARS - CoV e MERS - CoV [[81](#) - [87](#)]. La Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali raccomanda di somministrare agenti antivirali a pazienti con una diagnosi provata di COVID-19 e sintomi lievi [[88](#)]. Tuttavia, gli agenti antivirali devono essere evitati in presenza di comorbidità e aumento del rischio di mortalità o in soggetti con sintomi moderati o gravi di COVID-19.

Remdesivir è stato utilizzato con successo in diversi pazienti COVID-19 in Cina [[81](#)]. Come analogo nucleotidico, remdesivir agisce attraverso l'incorporazione nella catena nascente dell'RNA virale e successivamente provoca la sua terminazione prematura. È stato riportato che remdesivir è attivo negli studi preclinici sulle infezioni da SARS - CoV e MERS - CoV agendo sulla polimerasi virale dei coronavirus [[82](#)]. Uno studio nordamericano di MERS - CoV nei topi ha dimostrato l'efficacia di remdesivir nel ridurre la carica virale e migliorare i parametri della funzione polmonare [[83](#)]. Sono attualmente in corso studi clinici sull'efficacia dell'uso di remdesivir nei pazienti COVID - 19, sia in Cina che negli Stati Uniti.

La combinazione di farmaci antiretrovirali di seconda generazione lopinavir / ritonavir inibisce la proteasi virale. La combinazione è ampiamente disponibile e l'interazione farmacologica ei profili di sicurezza sono ben stabiliti. L'efficacia di lopinavir / ritonavir contro SARS - CoV è stata dimostrata [[84](#)] e questi farmaci sembrano anche ridurre la carica virale nei pazienti COVID-19 [[85](#) , [86](#)]. Tuttavia, l'evidenza clinica di questa terapia di combinazione rimane limitata, come suggerito dai case report [[48](#) , [85](#) , [87](#)]; inoltre, Cao *et al.* [[89](#)] non ha osservato alcun beneficio clinico di lopinavir / ritonavir oltre la cura standard. Tuttavia, in Cina sono in corso più studi randomizzati controllati. Il dosaggio suggerito è di 400/100 mg due volte al giorno (BID); non è richiesto un aggiustamento basato sulla velocità di filtrazione glomerulare, ma spesso è utile il monitoraggio delle transaminasi. Gli effetti collaterali comuni di lopinavir / ritonavir includono nausea, diarrea e insonnia e sono state segnalate numerose interazioni farmacologiche.

Cloroquina / idrossicloroquina

La cloroquina e l'idrossicloroquina sono utilizzate per il trattamento della malaria e dell'amebiasi. Entrambi mostrano un buon profilo di tollerabilità. Vari studi hanno dimostrato l'attività della cloroquina *in vitro* e in modelli animali contro la SARS-CoV [[90](#) , [91](#)] e l'influenza aviaria [[92](#)]. La loro efficacia antivirale sembra essere spiegata da un aumento del pH endosomiale necessario per la fusione tra il virus e la cellula

ospite; sembrano anche interferire con il recettore delle cellule ACE2 e avere attività immunomodulante. Abbiamo anche trovato prove della loro efficacia in COVID-19 pazienti [[87](#) , [93](#) - [98](#)]. I dosaggi suggeriti sono 500 mg BID per la cloroquina e 200 mg BID per l'idrossicloroquina. Per un trattamento ottimale, deve essere somministrata una dose di carico seguita da una dose di mantenimento [[99](#)]. Yao *et al.* ha dimostrato che, *in vitro* , l'idrossicloroquina è più potente della cloroquina nell'inibire la SARS - CoV - 2 [[100](#)]. Gli effetti collaterali comuni di questi farmaci sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, mal di testa e disturbi visivi ed extrapiramidali. Il monitoraggio della conta ematica e dell'intervallo QT è obbligatorio, a causa della loro ben nota cardiotoxicità aritmogena [[101](#)]. I dati sull'efficacia della cloroquina e dell'idrossicloroquina rimangono inconcludenti e sono necessari ulteriori studi. Diverse questioni devono essere chiarite come lo stadio della malattia COVID-19 in cui questi farmaci potrebbero fornire il miglior beneficio terapeutico o se possono svolgere un ruolo nella profilassi della malattia per i pazienti ad alto rischio e gli operatori sanitari [[102](#)]. Infine, sembra che i farmaci antimalarici possano agire sinergicamente con i macrolidi (ad es. Azitromicina) per un maggiore effetto antivirale ma, ancora una volta, l'evidenza esistente è limitata [[97](#)] e gli studi presentavano diversi limiti (ad es. Mancanza di randomizzazione e analisi aggiustata per covariata, e potenziale bias di selezione).

La Tabella [2](#) mostra un protocollo terapeutico dipendente dalla gravità per il trattamento della malattia COVID-19.

Terapia respiratoria

L'ossigenoterapia sarà necessaria se è presente ipossia ($\text{SatO}_2 < 93\%$) o se i sintomi di distress respiratorio diventano evidenti. L'ossigenoterapia viene generalmente somministrata attraverso una cannula nasale (ad alto flusso), una maschera facciale o una ventilazione non invasiva (preferibilmente utilizzando un casco a pressione positiva continua o un'interfaccia a pieno facciale, evitando una maschera nasale e un cuscino nasale a causa del rischio di aerosol infetto spread) [[103](#) - [107](#)]. Il SatO_2 arterioso deve essere costantemente monitorato durante l'ossigenoterapia.

Se non viene raggiunto un livello arterioso di O_2 sufficientemente alto (SatO_2 93-96%) e se si sviluppa un danno polmonare acuto (rapporto tra pressione parziale arteriosa di ossigeno e ossigeno inspirato frazionario ≤ 200 mmHg), sono necessarie ventilazione meccanica invasiva e intubazione [[104](#)]. L'intubazione tracheale non deve essere ritardata nei pazienti con un basso indice di ossigenazione, peggioramento dei sintomi di distress respiratorio o insufficienza multiorgano durante la somministrazione di una terapia non invasiva con O_2 [[104](#) - [108](#)]. Devono essere prese in considerazione tecniche avanzate per la ventilazione meccanica invasiva, come ventilazione a pressione e volume limitati, pressione positiva di fine espirazione, uso di agenti bloccanti neuromuscolari e posizionamento prono [[106](#)]. La maggior parte dei pazienti critici può rispondere bene al posizionamento prono, con un rapido aumento dell'ossigenazione e della meccanica polmonare [[107](#) , [108](#)]. L'ossigenazione extracorporea della membrana potrebbe essere un'opzione di trattamento praticabile [[109](#)] per i pazienti COVID-19 affetti da ARDS grave e che non rispondono ai protocolli sopra menzionati.

Possibili target terapeutici futuri

Vi è un crescente interesse per l'uso di molecole antinfiammatorie specifiche come tocilizumab, un anticorpo monoclonale contro IL-6R. Tocilizumab è stato utilizzato a Wuhan per trattare 272 pazienti COVID-19 ed è attualmente oggetto di studio in uno studio clinico multicentrico nazionale in corso in Italia. Sebbene promettenti, i dati attualmente disponibili sono ancora troppo limitati per trarre conclusioni sulla fattibilità di queste terapie.

Altre potenziali terapie antinfiammatorie potrebbero includere anti-IL-17, interferone e trattamento con cellule stromali mesenchimali che riducono l'infiammazione e stimolano la rigenerazione dei tessuti affetti da ARDS [[110](#)].

L'amplificazione dei linfociti T specifici anti - 2019nCoV potrebbe essere un'altra opzione fattibile [[111](#)]. Altre opzioni potenzialmente interessanti ma puramente speculative al momento includono molecole che

agiscono sulla cascata infiammatoria mediata da Th1, come canakinumab (un anticorpo monoclonale umano che prende di mira IL-1 β) o roflumilast (un inibitore selettivo a lunga durata dell'enzima fosfodiesterasi-4 che è già utilizzato per controllare l'infiammazione neutrofila in pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica) [[112](#) , [113](#)].

Lo sviluppo di anticorpi terapeutici si sta sempre più dirigendo verso la mimica delle normali risposte anticorpali protettive indotte nel contesto del coinvolgimento innato dei recettori (compresi i recettori Fc, Toll-like e del complemento). Si stanno prendendo in considerazione trattamenti con più anticorpi monoclonali e immunostimolanti per la neutralizzazione di ceppi varianti, che possono includere SARS - CoV - 2 [[114](#)]. Alcuni studi si sono concentrati sugli inibitori del legame tra la proteina spike (S) del virus e ACE2 [[115](#) - [118](#)]: bloccanti del recettore 1 dell'angiotensina (sartanici) [[119](#)], emodina, promazina [[120](#) , [121](#)], furina (a endoproteasi serina) e anticorpi monoclonali contro il dominio S1 della proteina S [[122](#)].

Una strategia interessante sarebbe quella di prendere di mira i geni strutturali per la proteina S o le proteine dell'involucro o della membrana con piccoli RNA interferenti [[123](#)]. È noto che gli agenti antivirali ad ampio spettro, come l'oligomerizzatore della caspasi attivato da dsRNA, causano l'apoptosi selettiva delle cellule ospiti contenenti virus; questa può essere un'altra strategia promettente, ma solo se associata ad altre terapie in quanto tali antivirali non possono impedire al virus di entrare nella cellula né interrompere l'acido nucleico virale. Questo percorso dovrebbe essere valutato in combinazione con composti di tiopurina, inibitori del naftalene, inibitori della proteasi, zinco o mercurio [[123](#)].

Inoltre, l'uso di antagonisti del recettore della bradichinina B1 e B2 può essere una nuova strategia per il trattamento dell'angioedema polmonare locale dipendente dalla bradichinina causato da COVID-19. Inoltre, questo percorso può rispondere indirettamente ad agenti antinfiammatori o strategie neutralizzanti per gli effetti indotti da anticorpi anti-S, ma è improbabile che questi antagonisti da soli invertano tutto l'edema polmonare [[124](#)].

Un'altra opzione interessante attualmente in corso di valutazione è l'immunoterapia passiva con l'utilizzo del plasma di pazienti convalescenti [[125](#)]; tuttavia, è necessaria cautela. È stato riscontrato che i pazienti che hanno sviluppato l'anticorpo anti - S - neutralizzante nelle prime fasi del decorso della malattia hanno un rischio di mortalità più elevato per COVID - 19 e un peggioramento della malattia polmonare è già stato dimostrato nell'infezione da SARS - CoV [[126](#) , [127](#)].

Si spera che un vaccino diventi disponibile, ma lo sviluppo di successo e l'approvazione normativa di un vaccino richiederanno molti mesi.

Conclusione

Le conseguenze sanitarie ed economiche globali della pandemia di SARS - CoV - 2 sono gravi. Sebbene siano state suggerite molte terapie, al momento non ci sono opzioni specifiche in grado di trattare la malattia COVID - 19 o prevenire l'infezione da SARS - CoV - 2. L'unico intervento attualmente praticabile e provato per ridurre il tasso di contagio sembra essere misure di quarantena rigorose per la popolazione generale.

Sono urgentemente necessari studi clinici randomizzati progettati specificamente per determinare la modalità di trattamento basata sull'evidenza più appropriata per ridurre la diffusione di questa malattia e prevenire il peso di qualsiasi futuro focolaio.

Contributo dell'autore

Giuseppe Pascarella: Concettualizzazione (uguale); Cura dei dati (uguale); Metodologia (uguale); Supervisione (uguale); Scrittura-bozza originale (uguale); Scrittura, revisione e modifica (uguale).

Alessandro Strumia: Concettualizzazione (uguale); Metodologia (uguale); Scrittura-bozza originale (uguale); Scrittura, revisione e modifica (uguale). **Chiara Piliago:** Data curation (pari); Analisi formale

(uguale); Investigazione (uguale); Metodologia (uguale); Scrittura-bozza originale (uguale); Scrittura, revisione e modifica (uguale). **Federica Bruno:** Data curation (uguale); Investigazione (uguale); Risorse (uguali); Scrittura-bozza originale (uguale). **Romualdo Del Buono:** Cura dei dati (uguale); Metodologia; Risorse (uguali); Supervisione; Validazione (uguale); Scrittura, revisione e modifica. **Fabio Costa:** Concettualizzazione; Cura dei dati (uguale); Amministrazione del progetto (uguale); Risorse (uguali); Supervisione. **Simone Scarlata:** Concettualizzazione; Cura dei dati (uguale); Investigazione (uguale); Metodologia; Risorse (uguali); Supervisione; Convalida (uguale). **Felice Eugenio Agrò:** Concettualizzazione; Cura dei dati; Analisi formale (uguale); Amministrazione del progetto (uguale); Risorse; Supervisione; Validazione.