

**Premio Giovanni Maria Lancisi - Anno Accademico 2019-2020**

***Tesi di Laurea: “Analisi retrospettiva delle caratteristiche cliniche e di laboratorio di una coorte di pazienti con infezione da SARS-CoV-2” (Sintesi)***

**Autore: E. Rando**

**Relatore: C. M. Mastroianni**

**Correlatore: A. Oliva**

**Abstract**

**Introduzione:** dai primi mesi del 2020 la pandemia da SARS-CoV-2 continua a rappresentare un serio problema di salute pubblica.

**Obiettivo dello studio:** scopo primario dello studio era di contribuire ulteriormente al processo di conoscenza del nuovo agente virale, valutando le caratteristiche cliniche e di laboratorio di una coorte di pazienti affetti da SARS-CoV-2.

Obiettivo secondario era quello di valutare i fattori di rischio associati alla mortalità intraospedaliera.

**Materiali e metodi:** studio di tipo retrospettivo monocentrico su una coorte di pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 ricoverati nei reparti di Malattie Infettive del Policlinico Umberto I di Roma dal mese di marzo 2020 a maggio 2020. Sono stati raccolti in maniera anonima dati demografici, clinici, laboratoristici e di terapia che sono stati comparati tra deceduti e non deceduti. È stato realizzato un modello di regressione logistica multipla per valutare i fattori predittivi di mortalità intraospedaliera.

**Risultati:** 258 pazienti sono stati inclusi nello studio, 34 (13.2%) sono deceduti. L'età mediana della popolazione era di 62 anni (IQR, 52-74), 106 (40%) erano donne e 152

(60%) erano maschi, 172 (66.7%) avevano  $\geq 1$  comorbilità. I segni e i sintomi più comuni erano febbre (221 [85.6%]), tosse (135 [52.3%]) e dispnea (133 [51.5%]). Il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era spesso alterato (352 [IQR, 308-424]) e tra le alterazioni laboratoristiche sono state ritrovate la linfopenia (conta linfociti, 875/ $\mu$ L [IQR, 640-1250]) e i livelli elevati di D-dimero (mg/dL, 874 [IQR, 484-1518]). I deceduti rispetto ai non deceduti erano più anziani (età mediana, 74 [IQR, 67-85]) contro 61 [IQR, 51-72]), in maggioranza uomini (25 [73.5%]) e con più spesso  $\geq 2$  comorbilità (21 [61.8%] contro 94 [42.1%]), presentavano meno frequentemente febbre rispetto (22 [64.7%] contro 198 [88.8%]), un rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferiore (249 [IQR, 168-326] contro 367 [IQR, 314-438]) e avevano alterazioni di emoglobina (g/dL, 11.4 [IQR, 10.2-13.7] contro 13.9 [IQR, 12.8-14.9]), azotemia (mg/dL, 24 [IQR, 18-33] contro 13 [IQR, 11-19]), albumina (g/dL, 3.2 [IQR, 2.9-3.4] contro 3.8 [IQR, 3.4-4.1]), ferritina ( $\mu$ g/L, 1638 [IQR, 622-2371] contro 480 [IQR, 254-923]) e PCR (mg/L, 10.57 [IQR, 4.35-22.84] contro 3.37 [IQR, 402-556]). Nel modello di regressione logistica multipla le variabili associate alla mortalità intraospedaliera erano età (OR, 3.65 [95% CI, 1.22-10.89]), sesso maschile (OR, 2.99 [95% CI, 1.18-7.54]), azotemia (OR, 2.76 [95% CI, 1.20-6.35]) e basso rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (OR, 0.28 [95% CI, 0.12-0.62]).

**Conclusioni:** i fattori di rischio associati a mortalità intraospedaliera ritrovati sono stati l'età avanzata, il sesso maschile, l'azotemia aumentata e la riduzione del rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

### **Introduzione**

Nel dicembre del 2019 sono stati riportati numerosi casi di polmonite ad eziologia ignota nella città di Wuhan, capitale della provincia di Hubei in Cina<sup>1</sup>. Successivamente, l'origine di questo focolaio epidemico è stata riconosciuta grazie all'isolamento di un nuovo coronavirus chiamato SARS-CoV-2<sup>2</sup>, causa di una severa sindrome respiratoria acuta a cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel febbraio 2020 ha attribuito il nome di COVID-19<sup>3</sup>. L'epidemia si è rapidamente diffusa, dapprima all'interno dello Stato cinese e coinvolgendo in seguito un numero via via maggiore di Paesi fino al primo isolamento del virus in un paziente italiano il 20 febbraio 2020 nella regione Lombardia.

Numerosi studi clinici condotti dai primi mesi del 2020 hanno messo in luce le principali caratteristiche della COVID-19, in particolare la notevole eterogeneità delle manifestazioni cliniche che possono variare da un'infezione asintomatica a una grave polmonite virale che può condurre a morte i pazienti colpiti<sup>4-21</sup>. Scopo del nostro studio è stato quello di contribuire ulteriormente alle attuali conoscenze sulle caratteristiche cliniche dell'infezione indagando il decorso clinico, i sintomi, le principali alterazioni laboratoristiche e analizzando secondariamente la relazione tra i suddetti fattori e l'esito clinico.

### **Obiettivi dello studio**

Alla luce delle attuali conoscenze sulla presentazione clinica dei soggetti affetti da COVID-19 e delle relazioni indagate tra mortalità e aspetti clinico-laboratoristici, scopo del nostro studio è quello di aggiungere ulteriori informazioni a un tema di così cruciale importanza come la pandemia da SARS-CoV-2. Pertanto, l'obiettivo primario è stato quello di descrivere le caratteristiche cliniche e laboratoristiche di presentazione di

una popolazione di 258 pazienti ospedalizzati presso le Malattie Infettive del Policlinico Umberto I di Roma tra i mesi di marzo e maggio 2020. Obiettivo secondario è stato quello di valutare i fattori di rischio associati alla mortalità intraospedaliera.

### **Materiali e metodi**

#### **Disegno dello studio**

Lo studio di tipo retrospettivo monocentrico è stato condotto da marzo a maggio 2020 reclutando tutti i pazienti affetti da SARS-CoV-2 ricoverati nei reparti di Malattie Infettive del Policlinico Umberto I di Roma. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del Policlinico (ID del protocollo: 109/2020).

#### **Raccolta dati**

I dati sono stati raccolti e inseriti in modo anonimo in un database elettronico che è stato usato per condurre le analisi finali. Le informazioni raccolte comprendevano dati demografici (età e sesso), comorbilità (ipertensione arteriosa, diabete, malattia coronarica, insufficienza cardiaca, vasculopatia, malattia cerebrovascolare, demenza, asma, BPCO, ulcera peptica, connettivopatia, epatopatia, emiplegia, tumore negli ultimi 5 anni, AIDS, malattia metastatica), data di esordio dei sintomi, segni e sintomi di presentazione (febbre, tosse, dispnea, astenia, diarrea, ageusia/anosmia, artromialgie, vomito e nausea, sincope e episodi lipotimici, cefalea), parametri vitali (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa sistolica e diastolica), Glasgow Coma Scale (GCS), valutazioni emogasanalitiche (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub>, lattati, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), dati laboratoristici (emoglobina, ematocrito, leucociti, polimorfonucleati, linfociti, monociti, piastrine, creatininemia, azotemia, glicemia, AST, ALT, bilirubina totale, albumina plasmatica, K<sup>+</sup> ematico, Na<sup>+</sup> ematico, LDH, troponina, INR, aPTT, ferritina, D-dimero, fibrinogeno, PCR, CPK). Sono stati inoltre calcolati Charlson Comorbidity Index, qSOFA, rapporto polimorfonucleati/linfociti e la stima del filtrato glomerulare (eGFR).

### *Analisi statistica*

Le variabili categoriche sono state analizzate riferendosi a frequenze e percentuali, le variabili continue a mediane e valori dello scarto interquartile. Nell'analisi primaria, per la comparazione dei non deceduti e deceduti, sono stati effettuati il test  $\chi^2$  e il test di Kruskal-Wallis quando appropriato.

È stato realizzato anche un modello di regressione logistica multipla per valutare l'effetto di 5 variabili di tipo demografico (età e sesso), emogasanalitico (rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) e laboratoristico (emoglobina e azotemia). Tali variabili sono state identificate, a partire da un primo insieme, sulla base del processo di selezione del modello come quelle costituenti il miglior sottoinsieme per la costruzione dello stesso, riferendosi all'errore predittivo del modello come metrica della sua efficienza. Sono stati calcolati gli odds ratio standardizzati e gli intervalli di confidenza (CI) per ciascuna variabile. Gli intervalli di confidenza non sono stati costruiti tenendo conto del processo di selezione del modello e pertanto non possono essere considerati sufficientemente affidabili. Le analisi sono state condotte con Python, i grafici sono stati realizzati su R, partendo dai dati categorici relativi ai trattamenti farmacologici.

### **Risultati**

La popolazione in esame era composta da 258 pazienti che sono stati ospedalizzati al Policlinico Umberto I di Roma tra i mesi di febbraio e maggio 2020.

#### *Caratteristiche della popolazione*

Dei 258 pazienti arruolati nello studio, 106 (40%) di essi erano donne, mentre gli uomini erano 152 (60%). L'età mediana era di 62 anni (IQR, 52-74). Complessivamente, 172 (66.7%) di essi presentava una o più comorbilità, 115 (44.6%) ne presentava invece due o più (Tab. 1). Di queste le più frequenti erano: ipertensione arteriosa (114 [44.2%]), vasculopatia (52 [20.2%]), malattia coronarica (38 [14.7%]), BPCO (33 [12.8%]), cancro negli ultimi 5 anni (25 [9.7%]), insufficienza cardiaca (24 [9.3%]) e demenza (22 [8.5%]). Il Charlson Comorbidity Index mediano della popolazione totale era di 1 (IQR, 0-3).

I casi di decesso riportati sono stati 34 (13.2%), questi erano più anziani rispetto ai non deceduti (età mediana, 74 [IQR, 67-85]) contro 61 [IQR, 51-72];  $P < 0.001$ ). Inoltre, gli uomini ne rappresentavano la maggior parte (25 [73.5%]). I deceduti avevano più spesso una o più o due o più comorbilità quando comparati ai sopravvissuti (28 [82.3%] contro 144 [64.6%]), tra cui demenza (12 [35.3%] contro 10 [4.5%];  $P < 0.001$ ) e insufficienza cardiaca (7 [20.6%] contro 17 [7.6%];  $P = 0.04$ ). Infine, il CCI dei deceduti era maggiore dei non deceduti (6 [IQR, 4-7] contro 3 [IQR, 1-5];  $P < 0.001$ ) (Tab. 1).

Caratteristiche popolazione, n (%)	Totale (n=258)	Deceduti (n=34)	Non deceduti (n=224)	P Value
<b>Età</b>	<b>62 (52-74)</b>	<b>74 (67-85)</b>	<b>61 (51-72)</b>	<b>0.001</b>
Maschi	152 (60)	25 (73.5)	127 (57)	0.15
Femmine	106 (40)	9 (26.5)	96 (43)	
Comorbidità ≥1	172 (66.7)	28 (82.3)	144 (64.6)	0.1
<b>Comorbidità ≥2</b>	<b>115 (44.6)</b>	<b>21 (61.8)</b>	<b>94 (42.1)</b>	<b>0.048</b>
Diabete	46 (17.8)	7 (23.5)	39 (17.5)	0.62
Ipertensione arteriosa	114 (44.2)	14 (41.2)	100 (44.8)	0.92
Malattia coronarica	38 (14.7)	9 (26.5)	29 (13)	0.06
<b>Insufficienza cardiaca</b>	<b>24 (9.3)</b>	<b>7 (20.6)</b>	<b>17 (7.6)</b>	<b>0.04</b>
Vasculopatia	52 (20.2)	8 (23.5)	44 (19.7)	0.54
Malattia cerebrovascolare	16 (6.2)	3 (8.8)	13 (5.8)	NS
<b>Demenza</b>	<b>22 (8.5)</b>	<b>12 (35.3)</b>	<b>10 (4.5)</b>	<b>0.001</b>
Asma	10 (3.9)	0 (0.0)	10 (4.5)	NS
BPCO	33 (12.8)	6 (17.6)	27 (12.1)	0.38
Ulcera peptica	5 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.2)	NS
Epatopatia	10 (3.9)	4 (11.8)	6 (2.7)	NS
Emiplegia	7 (2.7)	3 (8.8)	4 (1.8)	NS
Tumore (ultimi 5 anni)	25 (9.7)	5 (14.7)	20 (8.9)	0.39
AIDS	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	NS
Metastasi	5 (1.9)	2 (5.9)	3 (1.3)	NS
CCI	3 (1-6)	6 (4-7)	1 (1-5)	0.001

**Tab. 1:** Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione.

#### Presentazione clinica

La durata mediana dei giorni intercorsi dall'insorgenza dei sintomi e l'ospedalizzazione era di 6 (IQR, 3-9). I segni e sintomi di presentazione più frequenti erano febbre (221 [85.6%]), tosse (135 [52.3%]), dispnea (133 [51.5%]) seguiti da astenia (41 [15.9%]), diarrea (33 [12.8%]), ageusia e/o

anosmia (29 [11.2%]) e artromialgie (23 [8.9%]).

Rispetto ai non deceduti, i deceduti andavano incontro a ricovero ospedaliero precoce (3 [IQR, 1-4] contro 7 [IQR, 3-10];  $P < 0.001$ ). In aggiunta questi presentavano meno spesso febbre all'esordio (22 [64.7%] contro 198 [88.8%];  $P = 0.04$ ) (Tab. 2).

Segni e sintomi, n (%) e mediana (IQR)	Totale (n=258)	Deceduti (n=34)	Non deceduti (n=224)	P Value
<b>Febbre</b>	<b>221 (85.6)</b>	<b>22 (64.7)</b>	<b>198 (88.8)</b>	<b>0.04</b>
Tosse	135 (52.3)	12 (35.3)	123 (55.1)	0.23
Dispnea	133 (51.5)	19 (55.9)	114 (51.1)	0.45
Astenia	41 (15.9)	6 (17.6)	35 (15.7)	NS
Diarrea	33 (12.8)	1 (2.9)	32 (14.3)	NS
Ageusia/Anosmia	29 (11.2)	0 (0.0)	28 (12.6)	NS
Artromialgie	23 (8.9)	0 (0.0)	23 (10.3)	NS
Altro GI	16 (6.2)	1 (2.9)	15 (6.7)	NS
Altro SNC	15 (5.8)	3 (8.8)	12 (5.4)	NS
Cefalea	6 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.2)	NS
<b>Durata esordio - ricovero</b>	<b>6 (3-9)</b>	<b>3 (1-4)</b>	<b>7 (3-10)</b>	<b>&lt;0.001</b>

**Tab. 2:** Segni e sintomi di presentazione all'ingresso ospedaliero.

### Parametri vitali e respiratori

Nella popolazione, il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era frequentemente inferiore ai limiti della norma (352 [IQR, 308-424]). All'ingresso in ospedale non vi erano differenze tra i deceduti e non deceduti per quanto riguardava la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa sistolica e diastolica, la frequenza respiratoria, il Glasgow Coma Scale e il qSOFA. Per contro, i pazienti deceduti mostravano all'ingresso un rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferiore rispetto ai non deceduti (249 [IQR, 168-326] contro 367 [314-438]; *P*<0.001), così come una SpO<sub>2</sub> minore (92 mmHg [IQR, 87-97] contro 97 mmHg [IQR, 94-98]; *P*<0.001) (Tab. 3).

### Analisi di laboratorio

Globalmente, le alterazioni laboratoristiche più spesso ritrovate sono state la linfopenia (conta linfociti, 875/μL [IQR, 640-1250]), i livelli elevati di D-dimero (mg/dL, 874 [IQR, 484-1518]) e di ferritina(μg/L, 518 [IQR,254-1027]).

Quando comparati ai non deceduti, i deceduti sperimentavano più spesso alterazioni di laboratorio (Tab. 4), nello specifico mostravano diminuzione dell'emoglobina (11.4 g/dL [IQR, 10.2-13.7] contro 13.9 g/dL [IQR, 12.8-14.9]; *P*<0.001) e dell'ematocrito (34.4% [IQR, 30.7-41.1] contro 40.6% [IQR, 37.7-43.4]; *P*<0.001), aumento della creatinina (1.0 mg/dL [IQR, 0.8-1.4] contro 0.9 mg/dL [IQR, 0.7-1.0]; *P*=0.003), diminuzione dell'eGFR (52.5 mL/min [IQR, 42.4-69.9] contro 64.4 mL/min [IQR, 52.6-84.2]; *P*=0.008), aumento dell'azotemia (24 mg/dL [IQR, 18-33] contro 13 mg /dL [IQR, 11-19]; *P*<0.001), diminuzione dell'albumina (3.2 g/dL [IQR, 2.9-3.4] contro 3.8 g/dL [IQR, 3.4-4.1]; *P*<0.001), aumento della ferritina (1638 μg/L [IQR, 622-2371] contro 480 μg/L [IQR, 254-923]; *P*<0.001) ed infine aumento della PCR (10.57 mg/L [IQR, 4.35-22.84] contro 3.37 mg/L [IQR, 1.03-9.44]; *P*<0.001).

Parametri vitali e respiratori, mediana (IQR)	Totale (n=253)	Deceduti (n=34)	Non deceduti (n=219)	P Value
Frequenza cardiaca	90 (80-103)	90 (80-115)	90 (80-100)	0.4
PAS	130 (120-140)	120 (110-130)	130 (120-140)	0.1
PAD	80 (70-80)	70 (70-80)	80 (70-80)	0.3
Frequenza respiratoria	18 (16-20)	20 (16.5-22)	17 (16-19)	0.03
pH	7.46 (7.44-7.49)	7.44 (7.39-7.47)	7.47 (7.44-7.49)	0.036
PaO <sub>2</sub> , mmHg	80 (68-96)	68 (58-98)	81 (69.0-95)	0.2
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	34 (31-37)	35 (33-40)	34 (31-37)	0.1
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	352 (308-424)	249 (168-326)	367 (314-438)	<0.001
Lattati mmol/L	1.0 (0.8-1.2)	1.0 (0.8-1.5)	1.0 (0.7-1.2)	0.7
HCO <sub>3</sub> , mmol/L	25 (23-26)	26 (24-29)	24 (23-26)	0.1
SpO <sub>2</sub>	97 (94-98)	92 (87-97)	97 (94-98)	<0.001

**Tab. 3:** Parametri vitali e emogasanalitici all'ingresso ospedaliero.

Esami di laboratorio, mediana (IQR)	Totale (n=253)	Deceduti (n=34)	Non deceduti(n=219)	P Value
Hb, g/dL	13.8 (12.4-14.8)	11.4 (10.2-13.7)	13.9 (12.8-14.9)	<0.001
Ht, %	40.4 (36.7-43.4)	34.4 (30.7-41.1)	40.8 (37.7-43.4)	<0.001
Globuli bianchi, x10 <sup>3</sup> /μL	5.68 (4.38-7.21)	6.92 (4.83-8.35)	5.61 (4.31-7.12)	0.12
PMN, x10 <sup>3</sup> /μL	4.03 (2.87-5.70)	4.83 (3.01-6.44)	3.97 (2.84-5.68)	0.26
LYM, x10 <sup>3</sup> /μL	0.87 (0.64-0.25)	0.84 (0.56-1.09)	0.88 (0.64-1.29)	0.29
Monociti, x10 <sup>3</sup> /μL	0.31 (0.25-0.45)	0.31 (0.23-0.46)	0.31 (0.25-0.45)	0.76
PMN/LYM	4.8 (2.8-7.0)	5.1 (3.6-10.3)	4.4 (2.7-6.9)	0.09
Piastrine, x10 <sup>3</sup> /μL	193 (160-244)	169 (140-220)	195 (162-247)	0.06
Creatininemia, mg/dL	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.8-1.4)	0.9 (0.7-1.0)	0.003
eGFR, ml/min	63.3 (52.0-83.1)	52.5 (42.4-69.9)	64.4 (52.6-84.2)	0.008
Azotemia, mg/dL	14 (11-21)	24 (18-33)	13 (11-19)	<0.001
Glicemia, mg/dL	102 (90-126)	115 (94-141)	101 (90-126)	0.16
AST, U/L	26 (20-40)	25 (20-50)	26 (20-39)	0.57
ALT, U/L	22 (16-34)	18 (13-43)	22 (16-34)	0.69
Bilirubina totale, mg/dL	0.46 (0.24-0.69)	0.44 (0.32-0.67)	0.48 (0.35-0.69)	0.95
Albumina, g/dL	3.8 (3.4-4.1)	3.2 (2.9-3.4)	3.8 (3.45-4.15)	<0.001
Potassiemia, mmol/L	4.0 (3.7-4.3)	4.0 (3.6-4.3)	4.0 (3.7-4.4)	0.57
Natriemia, mmol/L	138 (135-141)	139 (137-142)	138 (135-140)	0.07
LDH, U/L	290 (230-390)	359 (267-512)	285 (228-375)	0.030
Troponina	0.014 (0.006-0.029)	0.027 (0.018-0.046)	0.012 (0.006-0.025)	0.002
INR	1.03 (0.99-1.08)	1.06 (1.02-1.13)	1.02 (0.99-1.07)	0.06
aPTT	0.96 (0.89-1.06)	1.08 (0.93-1.20)	0.95 (0.88-1.04)	<0.001
Ferritina, ng/mL	518 (254-1027)	1638 (622-2371)	480 (254-923)	<0.001
D-Dimero, mg/L	874 (484-1581)	1345 (670-2054)	862 (467-1549)	0.08
Fibrinogeno, mg/dL	528 (402-556)	488 (369-537)	537 (402-556)	0.07
PCR mg/L	3.84 (1.21-9.89)	10.57 (4.35-22.84)	3.37 (1.03-9.44)	<0.001
CPK, U/L	93 (51-157)	75 (43-143)	96 (53-159)	0.18

**Tab. 4:** Riscontri laboratoristici dei pazienti affetti da SARS-CoV-2.

#### Modello di regressione logistica multipla

In principio si è partiti da 183 osservazioni, divise in 2 gruppi, di cui uno composto da 146 usate per costruire il modello e il secondo con le rimanenti 37 utilizzate alla fine del processo per valutarne l'accuratezza. L'età, il sesso maschile e l'azotemia sono risultati fattori associati a un alto rischio di mortalità intraospedaliera. Per

l'età, l'odds ratio era di 3.65 (95% CI, 1.22-10.89), per il sesso maschile 2.99 (95% CI, 1.18-7.54), per l'azotemia 2.76 (95% CI, 1.20-6.35). Mentre l'odds ratio per il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era di 0.28 (95% CI, 0.12-0.62) (Tab. 5).

La Curva ROC del modello, quando applicata alle 37 osservazioni separate in principio, ha mostrato uno score di 0.863.

Fattori Di Rischio	OR(95% CI)	P Value
Hb	0.57 (0.24-1.34)	0.199
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0.28 (0.12-0.62)	0.002
Azotemia	2.76 (1.20-6.35)	0.017
Età	3.65 (1.22-10.89)	0.020
Sesso Maschile	2.99 (1.18-7.54)	0.020

**Tab. 5:** Modello di regressione logistica.

## **Discussione**

Questo studio retrospettivo monocentrico ha evidenziato diverse alterazioni di rilevanza clinica e ha indagato i fattori di rischio associati a mortalità intraospedaliera in una popolazione di pazienti affetti da COVID-19 ricoverati nei reparti di Malattie Infettive del Policlinico Umberto I di Roma. Nello specifico, dei 258 pazienti della coorte 34 (13.2%) sono deceduti, gran parte dei pazienti ricoverati (172 [66.7%]) aveva una o più comorbidità in anamnesi, le più comunemente riscontrate erano l'ipertensione arteriosa, la vasculopatia, la malattia coronarica e la BPCO. La modalità di presentazione più comune era rappresentata da un quadro di febbre, tosse, dispnea e astenia. Altri sintomi riportati di particolare interesse sono stati la diarrea e altre manifestazioni riconducibili a coinvolgimento gastroenterico come nausea e vomito, ageusia e anosmia, artromialgie diffuse e sintomatologia neurologica. I pazienti deceduti erano più anziani (età mediana 74 [IQR, 67-85]) e con due o più comorbidità in percentuale maggiore rispetto ai sopravvissuti. All'interno di questi è importante notare la percentuale di pazienti di sesso maschile, in quanto questi rappresentavano il 73.5% dei decessi (n=25). I non sopravvissuti sperimentavano meno spesso febbre e il tempo mediano che intercorreva tra l'esordio clinico e il ricovero ospedaliero era minore, essendo di soli 3 giorni (IQR, 1-4) contro i 7 giorni dei non deceduti (IQR, 3-10). I dati demografici e clinici qui riportati sono stati confermati anche da studi precedenti<sup>6, 7, 21</sup>. Riveste interesse il più severo coinvolgimento degli individui di sesso maschile; in passato studi su modelli animali di SARS avevano mostrato un simile sbilanciamento, soprattutto all'aumentare dell'età<sup>22</sup>. Sono state trovate ancora differenze nella saturazione di ossigeno e nel rapporto  $PaO_2/FiO_2$ , i quali erano significativamente inferiori all'esordio

nei deceduti, nonché negli esami di laboratorio dove particolare interesse riveste il valore inferiore di emoglobina che i pazienti deceduti mostravano rispetto ai sopravvissuti, così come un valore di azotemia più elevato, diminuzione dei livelli di albumina ematici, aumento delle LDH, della ferritina e infine della PCR. L'abbassamento dei livelli di emoglobina è meritevole di attenzione in quanto, sebbene questa fosse di valore inferiore nei deceduti, nella regressione logistica non è risultata significativa la sua associazione con l'*exitus*. Questo abbassamento era stato già descritto in letteratura nei pazienti affetti da forme severe di malattia<sup>20-23</sup>, ciononostante un recente studio non ha evidenziato modificazioni dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno durante il decorso<sup>24</sup>. Nel modello di regressione logistica i fattori associati ad un maggior rischio di mortalità intraospedaliera sono stati l'età avanzata, il sesso maschile, l'azotemia aumentata e il rapporto  $PaO_2/FiO_2$  diminuito alla presentazione. Il presente studio perciò conferma dati precedentemente riportati in altre pubblicazioni, in particolar modo riguardo l'età e il sesso maschile, aggiungendo informazioni importanti sul parametro dell'azotemia. Infatti, quest'ultimo era stato trovato essere correlato ad un aumento del rischio di morte ospedaliera<sup>25</sup>, ma le evidenze a riguardo non sono ancora numerose. Il lavoro contribuisce così ulteriormente a mettere in luce le caratteristiche di maggiore interesse della patologia e fornendo delle potenziali variabili di interesse nella formulazione di uno score di gravità della malattia.

## **Conclusioni**

In definitiva questo studio retrospettivo ha evidenziato come l'età avanzata, il sesso maschile, l'aumento dell'azotemia e la diminuzione del rapporto  $PaO_2/FiO_2$  siano fattori di rischio di morte ospedaliera nei pazienti affetti da COVID-19.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020; 92: 401-2.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.07.937862>.
3. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020; 63: 119-24.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061.
8. Li L, Huang T, Wang Y, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 577-83.
9. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382: 2268-70.
10. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-90.
11. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 428-30.
12. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 811-8.
13. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 802-10.
14. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e102.
15. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* 2013; 381: 496-505.
16. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J* 2007; 34: 11-8.
17. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020; 323: 2089.
18. Tay HS, Harwood R. Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. *Age Ageing* 2020; 49: 523-4.
19. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020; 382: 2005-11.
20. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol* 2020; 99: 1421-8.
21. Zhou F, Yu T, Du R, 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: 1054-62.
22. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol* 2017; 198: 4046-53.
23. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.



24. Daniel Y, Hunt B, Retter A, et al. Haemoglobin Oxygen Affinity in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Br J Haematol* 2020; 190: e126-e156.
25. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97: 829-38.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 25 giugno 2020

Dott. Emanuele Rando, Prof. Claudio M. Mastroianni, Dott.ssa Alessandra Oliva

Facoltà di Medicina e Odontoiatria,  
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie  
Infettive, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:  
[emanuele.rando@outlook.com](mailto:emanuele.rando@outlook.com)