

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Scienze della Salute

**Dottorato di Ricerca in Scienze della Salute - Curriculum Medicina
Legale e Medicina del Lavoro - XXXV Ciclo**



TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

**“GESTIONE DEL CONTEZIOSO MEDICO-LEGALE DELLE INFEZIONI SARS-CoV-2
CORRELATE ALL’ASSISTENZA: CRITERI VALUTATIVI E CASISTICA DEI DECESSI
AVVENUTI PRESSO L’OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO DI GENOVA DAL
20/02/2020 AL 31/12/2021”**

Relatore: Chiar.mo Prof. Francesco Ventura

Correlatore: Chiar.mo Prof. Antonio di Biagio

Candidato: Dott. Rosario Barranco

INDICE

1. INTRODUZIONE – ASPETTI GENERALI.....	3
2. COVID-19 e INFEZIONI CORRELATE ALL’ASSISTENZA	11
3. INFEZIONI SARS-CoV-2 E CONTEZIOSO MEDICO-LEGALE	16
4. MATERIALI E METODI.....	21
5. RISULTATI.....	27
6. DISCUSSIONE.....	42
7. CONCLUSIONI	51
8. BIBLIOGRAFIA	53

1. Introduzione – Aspetti Generali

La pandemia COVID-19 ha rappresentato ed, a tutt'oggi, ancora costituisce la più significativa crisi globale dalla Seconda Guerra Mondiale. La malattia si è diffusa in tutto il mondo a un ritmo sorprendentemente rapido, interessando circa 230 paesi, infettando più di 606,764,688 e provocando 6,490,394 di decessi in tutto il mondo fino al 30 agosto 2022 secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [1].

Andando a ripercorrere l'evoluzione epidemiologica, il giorno 9 gennaio 2020 l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha accertato l'isolamento, da parte delle Autorità sanitarie Cinesi, di un nuovo ceppo di coronavirus denominato 2019-nCoV (poi ridenominato Sars-CoV-2) [2].

Il virus, trasmesso all'uomo attraverso un vettore animale, ha rapidamente interessato, dapprima la Cina e, in seguito, gran parte del mondo, al punto che il giorno 11 marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato lo stato di pandemia [3].

In base alle attuali conoscenze scientifiche i Coronavirus fanno parte di un gruppo di virus a RNA (sottofamiglia Orthoronavirinae, famiglia Coronaviridae, sottordine Cornidovirineae, ordine Nidovirales) in grado di cagionare, nell'essere umano, diversi quadri patologici del tratto respiratorio ed anche del sistema gastrointestinale [4].

Sussiste una estrema eterogeneità in relazione alla gravità clinica, tenuto conto che i coronavirus possono essere responsabili sia di gran parte delle usuali sindromi da raffreddamento, sia di sindromi respiratorie gravi come la MERS (sindrome respiratoria mediorientale, Middle East Respiratory Syndrome) e la SARS (sindrome respiratoria acuta grave, Severe Acute Respiratory Syndrome) [4].

In riferimento al SARS-CoV-2, la malattia ha avuto una celere diffusione in tutto il mondo ed è stata in grado di porre in difficoltà e sovraccaricare anche i sistemi sanitari nazionali più efficienti e resilienti.

D'altro canto, la pandemia ha determinato ampie ripercussioni socio-economiche, a causa del rilevante impatto sui sistemi sanitari e sociali e per l'effetto delle misure adottate per il controllo e contenimento della trasmissione [5-6].

Da un punto di vista patogenetico, le proteine S (spike), N (nucleocapsid protein), M (transmembrane M glycoprotein) ed E (envelope) consentono al virus di accedere alla cellula ospite e determinarne la virulenza [7].

In seguito all'ingresso del virus nel citoplasma della cellula ospite, hanno luogo la replicazione, la trascrizione e la traduzione delle proteine strutturali virali, con successivo rilascio delle nuove copie virali tramite esocitosi [7].

Il nuovo Sars-CoV-2 utilizza anche il recettore ACE2 al fine di facilitare l'ingresso virale nelle cellule, in particolare nelle cellule epiteliali alveolari di tipo II.

Dal punto di vista fisiopatologico, la risposta immunitaria (sia innata che adattativa) è caratterizzata da una alterata linfopoiesi con incremento dell'apoptosi cellulare. D'altro canto, il Sars-CoV-2 infetta i linfociti T, potendo determinare/aggravare una linfopenia. Durante le fasi più avanzate dell'infezione, l'integrità della barriera epitelio-endoteliale appare compromessa, innescando l'afflusso di monociti e neutrofili a livello dell'endotelio polmonare.

Il virus, dopo aver raggiunto il parenchima polmonare e gli alveoli, inizia a replicarsi; come risultato si verifica una massiva attivazione del sistema immunitario con rilascio massivo di citochina e danno tissutale [8].

Nei casi gravi di COVID-19, la fase iniziale dell'ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) è caratterizzata da un ispessimento diffuso delle pareti alveolari, infiltrato infiammatorio interstiziale mononucleare, edema polmonare e formazione di membrane ialine.

Inoltre, la distruzione della barriera endoteliale e l'alterazione della trasmissione alveolo-capillare causa una compromissione della diffusione d'ossigeno con insufficienza respiratoria.

Ulteriormente il processo infiammatorio polmonare favorisce la formazione di microtrombi con relative complicanze di natura sistemica (i.e. embolia polmonare, stroke ischemico, danno miocardico

ecc.) e l'eventuale sepsi virale aggrava ulteriormente la risposta immunitaria dell'ospite contribuendo ad una insufficienza multiorgano [7].

A causa del danno polmonare, altri organi come encefalo, reni, fegato subiscono una sofferenza ipossica [8].

La fase clinica dell'infezione da Sars-CoV-2 può essere classificata in tre diverse fasi, ovverosia la fase di viremia in cui il virus entra nel sangue periferico dai polmoni, la fase acuta o polmonite in cui gli individui possono diventare clinicamente "critici" con riduzione dei linfociti T e B, mentre le citochine infiammatorie come IL-6 e fattori di coagulazione come il D-dimero risultano aumentati nella c.d. fase di recupero [7].

Di conseguenza, in casi di infezione grave può innescarsi una coagulazione vasale disseminata a causa dell'attivazione anomala della cascata coagulativa [9].

Soprattutto durante la prima fase pandemica le nozioni relative alle vie di trasmissione e contagio del Sars-CoV-2 sono derivate dalle precedenti conoscenze sugli altri coronavirus. Le modalità di trasmissione interumano generalmente sono:

- Per contatto diretto ravvicinato (come per esempio, la stretta di mano e toccando con le mani contaminante le mucose di naso, bocca ed occhi);
- Per via aerea, tramite la presenza di saliva e l'aerosol (droplets) delle secrezioni delle vie aeree superiori veicolate da starnuti o tosse [4] oppure anche per via indirette attraverso contatto con superfici contaminate [10].

D'altro canto si consideri che secondo il Center for Disease Control and Prevention (CDC) la c.d. "prossimità stretta" fra contatti è da considerarsi qualora tra due soggetti sussista una distanza inferiore ai 2 metri [11].

Inoltre, è stato anche dimostrato che Sars-CoV-2 può rimanere in ambiente aereo fino a 3 ore, incrementando ulteriormente il rischio di contagio [7,10].

In merito alla via di trasmissione verticale, il COVID-19 ha una scarsa probabilità di trasmissione al neonato [7,12]. D'altro canto, anche se è stata dimostrata la presenza di virus nel materiale fecale e

urine, una via di trasmissione oro-fecale è improbabile, considerato che il livello di virus in feci è estremamente più basso rispetto alle alte vie respiratorie [13].

La diffusione virale attraverso persone asintomatiche e/o paucisintomatiche è uno dei maggiori fattori implicati nella trasmissione e si stima possa essere responsabile di una quota tra il 25-50% delle nuove infezioni [7].

La diffusione virale può iniziare 1-2 giorni prima rispetto all'inizio dei sintomi e il titolo virale nelle secrezioni del tratto respiratorio è più elevato nella prima fase dell'infezione per poi decrescere gradualmente [14].

Generalmente il periodo di incubazione è stimato fra circa 2 e 14 giorni [4] con una media intorno ai 5-7 giorni (*Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ 2020:368*). I sintomi includono febbre, astenia e tosse secca ma non si limitano solo ad essi [15]. In taluni casi, i soggetti infetti da Sars-CoV-2 possono presentare dispnea, dolori muscolari, congestione nasale, mal di gola, diarrea, perdita di gusto e olfatto, tremori e brividi [15]. Generalmente questi sintomi sono lievi, iniziano gradualmente e tendono a regredire dopo pochi giorni. Alcune persone (asintomatiche) si infettano ma non sviluppano alcun sintomo [15].

Soggetti anziani sono più a rischio di sviluppare una malattia grave a causa dell'alta proporzione di contestuali comorbilità [16]. Tuttavia, anche i giovani adulti possono essere ricoverati in ospedale con malattia grave, anche se con una frequenza notevolmente inferiore [15]. Uno studio ha anche suggerito che l'obesità è un fattore di rischio indipendente per il ricovero e malattia grave [17].

A causa dello *storm* citochinico e della disregolazione immunitaria, la malattia da Sars-CoV-2 può progredire, nei casi più gravi, in polmonite acuta, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con possibile insufficienza respiratoria ad esito fatale [8]. Danno renale acuto, shock e scompenso cardiaco sono stati osservati come possibili complicanze della malattia. Nella malattia fulminante può rapidamente insorgere shock settico, insufficienza multiorgano con evoluzione infausta [8,18-20].

Una tempestiva diagnosi di infezione CoV-2 è necessaria per minimizzare la diffusione del virus e ridurre, pertanto i possibili contatti e contagi [8,21].

In tal senso, il CDC e l'OMS raccomandano specifici test di amplificazione degli acidi nucleici [7]. Generalmente, lo screening in soggetti asintomatici è condotto essenzialmente attraverso l'utilizzo di tampone nasofaringei ed orofaringei; ulteriori metodi possono prevedere l'impiego di lavaggio nasofaringeo, aspirato nasale. In caso di soggetti sintomatici può anche essere impiegato il lavaggio bronco-alveolare o l'aspirato delle basse vie respiratorie [7].

In alcuni casi, la sensibilità del tampone nasofaringeo tramite PCR può anche essere inferiore all'80%, in funzione del test utilizzato, del metodo di raccolta del campione e dello stadio di malattia. Con la progressione di malattia verso le basse vie respiratorie, la sensibilità del tampone nasofaringeo decresce e test eseguiti su campioni più profondi (i.e. lavaggio broncoalveolare) offrono una maggiore capacità di detezione (80-90%).

La Real-Time reverse transcript polymerase chain reaction (RT-PCR) prevede la conversione dell'RNA del Sars-CoV-2 in cDNA attraverso l'enzima trascrittasi inversa, seguita dall'amplificazione del DNA tramite PCR. Tale tecnica diagnostica rappresenta, ancora adesso, il gold standard. È una tecnica sensibile con limite di detezione pari a circa 250 copie genomiche/ml [15].

La Real-Time loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) è un'altra metodica molecolare che non richiede termociclatore, rendendola più efficiente in termini di tempo con capacità di rilevare fino a 1,5 copie genomiche/L [15].

In seguito è stata proposta l'analisi tramite sequenziamento metagenomico basato sull'amplicone che viene utilizzato per amplificare determinate regioni del gene mediante PCR, successivamente valutati utilizzando il sequenziamento di nuova generazione (NGS) [15].

Soprattutto durante la prima fase pandemica, allorquando le metodiche molecolari erano limitante, è stato impiegato (più che altro per diagnosi di infezione già avvenuta) il rilevamento degli anticorpi

contro CoV-2 attraverso Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), eseguito su siero del paziente nelle fase di convalescenza od anche in fase acuta [7,22-24].

In ogni caso la FDA (Food and Drug Administration) ha avvertito di non usare questi test per escludere/confermare l'infezione oppure per accertare una immunità protettiva.

Infine, sono impiegati anche test che consentono di ottenere risultati rapidi e senza necessità di personale specializzato. Questi test antigenici veloci sono principalmente impiegati con finalità di screening e valutano direttamente la presenza di proteine del virus nel campione clinico analizzato. Questi test presentano come substrato anticorpi specifici in grado di legarsi agli antigeni virali del virus. Il risultato della reazione antigene-anticorpo può essere visibile a occhio nudo o letto mediante una semplice apparecchiatura al "point of care" [25].

I test antigenici sono di tipo qualitativo e rilevano, tramite anticorpi policlonali o monoclonali, specifici peptidi (porzioni proteiche) della proteina S (Spike) o N (nucleocapside) presenti sulla superficie virale [25].

Per quanto riguarda gli aspetti radiologici, le infezioni polmonari da Sars-CoV-2 presentano un pattern tipico alla tomografia computerizzata (TC) caratterizzata da opacità a vetro smerigliato associato ad aree di consolidamento, ombreggiature irregolari bilaterali (c.d. *bilateral patchy shadowing*) e raramente effusione pleurica e linfadenopatia. Durante la fasi più avanzate dell'infezione può osservarsi un pattern c.d. "*crazy-paving*" (linee visibili intralobulari) con diffuse aree di consolidamento. Di contro, la radiografia del torace può mostrare reperti suggestivi di polmonite ma con specificità e sensibilità inferiore rispetto alla TC. La capacità diagnostica aumenta notevolmente attraverso la combinazione di RT-PCR e TC-scan [7,26-29].

Il SARS-CoV-2, dall'inizio della pandemia e con il trascorrere dei mesi, è andato incontro a numerose modifiche del codice genetico, le quali sono essenzialmente correlate alla replicazione del genoma [15]: le diverse mutazioni hanno portato alla creazione di numerose varianti, alcune delle quali maggiormente trasmissibili e contagiose.

La prima variante, ed inizialmente più comune è stata la alpha (B.1.1.7 isolata per la prima volta nel Regno Unito) con un aumento del 50% circa di trasmissione; successivamente è stata isolata la variante beta (B.1.351, isolata in Sud Africa); la delta (B.1.617.2), isolata per la prima volta in India, possiede un ulteriore incremento della contagiosità con possibilità di sfuggire in parte la risposta vaccinale; gamma (P.1, isolata in Brasile/Giappone) è stata possibilmente associata ad una maggiore trasmissibilità di malattia); epsilon (B.1.427 e B.1.429, isolata in California con aumento stimato di trasmissibilità di circa il 20%); eta (B.1.525) e iota (B.1.526, isolato per la prima volta a New York). Ulteriori varianti rintracciate sono kappa (B.1.617.1), mu (B.1.621, B.1.621.1) e zeta (P.2) e le due più recenti di interesse sono la sotto-variante delta (B.1.617.2 e AY lineages) e omicron (B.1.1.529 e BA lineages) [15,30]. Quest'ultima rappresenta la variante attualmente più virulenta e diffusa in tutto il mondo.

La storia naturale dell'infezione da SARS CoV-2 è stata notevolmente modificata dall'introduzione, a partire dai primi mesi del 2021 (quantomeno in Europa e USA), di vaccini specifici contro SARS-CoV-2 che hanno portato una drastica riduzione del numero di ospedalizzazioni e decessi [31].

In particolare, il vaccino della Pfizer–BioNTech è stato approvato il 21 dicembre 2020, il vaccino mRNA-1273 (Moderna) è stato autorizzato il 6 gennaio 2021; il terzo vaccino, ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca), è stato autorizzato il 29 gennaio 2021; l'ultimo vaccino è COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson & Johnson), è stato dichiarato valido l'11 marzo 2021 [32].

Il sistema di segnalazione degli eventi avversi del vaccino (VAERS) ha ricevuto stime di possibili decessi correlati alla vaccinazione COVID-19 con una percentuale pari al 0,0023% rispetto al totale di somministrazioni vaccinali. Altri effetti avversi come trombosi del seno venoso cerebrale con trombocitopenia ed alterazioni della coagulazione sono stati segnalati in Europa dopo somministrazione del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca). D'altro canto, negli Stati Uniti sono stati segnalati casi di trombosi del seno venoso segnalati dopo l'utilizzo del vaccino Ad26.COV2 (Janssen/Johnson & Johnson) [15,33,34].

In ogni caso l'incidenza degli effetti avversi appare limitata e il rapporto rischi/benefici della somministrazione vaccinale appare estremamente favorevole, rappresentando lo strumento sicuramente più efficace per il contenimento della pandemia.

Passati in rassegna alcuni elementi generali del COVID-19, il presente studio ha l'obiettivo di esaminare i risvolti Medico-Legali correlati alle possibili infezioni SARS-CoV-2 correlate all'assistenza. Il presente progetto di ricerca ha lo scopo di proporre criteri classificativi per inquadrare i casi di COVID-19 diagnosticati durante il ricovero (dopo screening iniziale negativo) ed analizzare la casistica di pazienti deceduti presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova dall'inizio della pandemia fino al termine del 2021.

2. COVID-19 e Infezioni Correlate all'Assistenza

Nonostante numerose misure di contenimento dell'infezione e prevenzione dei contagi proposte da società Nazionali ed Internazionali, sono state segnalati diversi casi di infezione da SARS-CoV-2 acquisite durante l'ospedalizzazione, già a partire dai primi mesi di pandemia [35]. Questi ultimi, ovviamente, hanno importanti ripercussioni in tema di salute pubblica, risk management, controllo delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e in ambito di contenzioso Medico-Legale. In tal senso, il danno subito da una persona a causa di una presunta infezione nosocomiale da CoV-2 può costituire fonte di richiesta di risarcimento in ambito civilistico.

Andando ad inquadrare in termini generali l'argomento, le infezioni correlate all'assistenza (ICA) insorgono in un contesto ospedaliero in pazienti ricoverati per ragioni non correlate all'infezioni o non precedentemente contagiati al momento del ricovero nella struttura sanitaria [36].

Ovverosia si tratta generalmente di infezioni non manifeste clinicamente né in incubazione al momento dell'ingresso e che si rendono evidenti dopo 48 ore o più dal ricovero, nonché quelle successive alla dimissione, ma causalmente riferibili, per tempo di incubazione, agente eziologico e modalità di trasmissione al ricovero medesimo.

Sebbene negli ultimi 30 anni il numero di infezioni nosocomiali è aumentato notevolmente, soltanto una parte delle ICA sono evitabili attraverso un sistema di sorveglianza della salute pubblica accurato e tramite l'applicazione dei protocolli e misure di prevenzione [37]. La prevalenza delle ICA nei paesi ad alto reddito è stata stimata essere tra il 7,5% e l'8,7%. D'altro canto, sono stati segnalati tassi di prevalenza di 5,7-7,1% in Europa e di 4,5% negli Stati Uniti. Di contro, nei paesi a basso reddito le stime di insorgenza delle infezioni correlate all'assistenza possono variare da 5,7 a 19,2% [38-41].

Le ICA rappresentano un problema estremamente gravoso per le Strutture Ospedaliere a causa della consistente morbilità, mortalità ed anche incremento della durata di ospedalizzazione con relativi costi economici [42].

L'età senile, comorbilità, traumi recenti ed immunosoppressione rappresentano fattori che incrementano la suscettibilità alle infezioni e aumentano anche la gravità dell'eventuale quadro infettivologico. In termini generali, i quattro maggiori siti anatomici interessati dalle ICA sono il tratto respiratorio, il sistema urinario, ferite chirurgiche oppure anche infezioni sistemiche [43-44]. Oltre a batteri e funghi anche i virus possono essere costituire patogeni responsabili di infezioni correlate all'assistenza; d'altro canto, le ICA possono generalmente essere trasmesse attraverso la via respiratorie (tramite *droplets* o secrezioni), contatto mano-bacco e via oro-fecale [43-48].

Non ci sono misure che possano eliminare completamente il rischio di infezione ospedaliera, tuttavia, diverse strategie (anche proposte da numerosi protocolli e Linee Guida) devono essere necessariamente adottati per ridurre l'incidenza e la gravità.

In tal senso, una quota parte delle infezioni c.d. nosocomiali possono essere prevenibili attraverso una adeguata e scrupolosa organizzazione sanitaria, comprendente l'attuazione di comportamenti professionali adeguati (i.e. utilizzo corretto dei dispositivi di sicurezza, utilizzo e frequente sostituzione dei dispositivi di protezione, frequente igiene e lavaggio delle mani ecc.), previo rigoroso rispetto delle linee guida di prevenzione [44,49].

Tuttavia, si consideri che una porzione delle infezioni correlate all'assistenza può risultare comunque non prevenibile a causa di fattori esterni (relativi al paziente o al trattamento medico stesso).

D'altro canto, come già accennato, le ICA rappresentano anche un fattore importante di aumento dei costi sanitari [50] dovuto a molteplici aspetti:

- Incremento dei costi relativi agli esami di laboratorio e pratiche diagnostico-terapeutiche;
- Ritardo nella dimissione con incremento dei costi di ospedalizzazione;
- Contenzioso Medico-Legale.

Alcuni studi scientifici [51-52] stimano costi correlati alle ICA estremamente alti che possono raggiungere anche i 12.000 dollari per ogni episodio di infezione correlata all'assistenza.

Dopo la prima fase di emergenza pandemica sono stati pubblicati diversi report che affrontavano la problematica della diffusione del SARS-CoV-2 in ambiente nosocomiale con tassi di incidenza estremamente eterogenei [35].

Difatti, per esempio a titolo esplicativo, uno studio inglese ha predetto che una quota rilevante dei casi ospedalieri sono di natura nosocomiale [53]. D'altro canto, anche in termini prognostici i risultati pubblicati in letteratura non sono sempre univoci: secondo alcuni studi SARS-CoV-2 nosocomiale non è associato ad un incremento della mortalità [53,54], di contro ulteriori ricerche scientifiche [55] suggeriscono *outcomes* peggiori nei casi di SARS-CoV-2 associato all'assistenza.

Tali risultati possono essere spiegati attraverso diversi fattori: da un lato, l'infezione nosocomiale colpisce generalmente già pazienti affetti da altre comorbilità e quindi più fragili, dall'altro, l'insorgenza di un contesto nosocomiale garantisce una diagnosi e un supporto più tempestivo.

Principalmente durante la prima fase pandemica, le cause di una infezione SARS-CoV-2 correlata all'assistenza, andrebbero rintracciate in una insufficiente isolamento ovvero ad una carenza o scorretto utilizzo delle misure di protezione individuale (DPI) [56].

In tal senso il contagio in ambito ospedaliero può essenzialmente avvenire: attraverso contatti indiretti, superfici o strumenti contaminati (non adeguatamente sterilizzati), oppure tramite contatto ravvicinato e non protetto (ovvero inadeguato utilizzo dei DPI) con altri pazienti, con il personale sanitario od altri soggetti afferenti presso il nosocomio ospedaliero.

A questo proposito, il c.d. soggetto "asintomatico" non-diagnosticato (ovvero i casi falsamente negativi ai test di diagnosi) rappresenta, essenzialmente, la fonte del possibile contagio in ambito nosocomiale.

D'altro canto, in letteratura [57] sussiste anche un'estrema eterogeneità in riferimento all'incidenza del COVID-19 nosocomiale rispetto alle diverse fattispecie di strutture sanitarie: gli Ospedali "*stricto sensu*" (*Hospitals providing acute and general care*) osservano una minore incidenza di casi infettivi correlati all'assistenza rispetto alle strutture sanitarie residenziali, e comunità terapeutiche psichiatriche.

Sicuramente, rispetto alle altre tipologie di ICA, la genesi delle infezioni da SARS-CoV-2 nosocomiale è altamente più complessa a causa della variabilità del periodo di incubazione, la possibilità di trasmissione da parte di soggetti asintomatici (che rendono difficile qualsiasi tipo di tracciamento) e la grande diffusione (soprattutto in alcuni periodi pandemici) in ambito di comunità [58].

Numerosi studi [59-61] propongono strette misure di prevenzione con indicazioni riguardanti non solo l'utilizzo di DPI, l'isolamento dei soggetti positivi e il distanziamento sociale, le procedure di igiene e sterilizzazione ma anche la corretta ripartizione delle strutture ospedaliere, l'adeguata turnazione del personale, l'utilizzo di aree a pressione negativa, i percorsi di entrata ed uscita e l'utilizzo degli ascensori.

Nel 2021 sono state emanate delle indicazioni dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDPC) al fine classificare un caso di positivizzazione al SARS-CoV-2 di recente ospedalizzazione come caso nosocomiale, comunitario od indeterminato [62]; tuttavia, anche in caso di forte sospetto di trasmissione nosocomiale, non è possibile quasi mai stabilire con certezza la fonte del contagio e le relative tempistiche [58].

In ogni caso, le linee guida fornite dall'ECDPC appaiono alquanto generiche, sono basate essenzialmente sull'esordio sintomatologico (aspetto variabile e soggettivo), lasciano spazio ad una libera interpretazione del valutatore e non considerano ulteriori elementi possibilmente dirimenti (come per esempio, test diagnostici o indagini strumentali).

Pertanto, le indicazioni ECDPC non consentono in tutti i casi valutazione oggettiva e condivisa, tale da poter essere utilizzata in sede giudiziaria civilistica.

A questo proposito, l'infezione SARS-CoV-2 nosocomiale ha senza dubbio ampie ripercussioni in ambito Medico-Legale, potendo altresì, rappresentare fonte di contenzioso sanitario (nell'ottica di un risarcimento dovuto ad una paziente che ha subito un danno ingiusto, in questo caso l'infezione correlata all'assistenza).

Primariamente, nei casi COVID-19, il compito del Medico Legale è capire se il contagio è avvenuto realmente in ambito ospedaliero (evento nosocomiale) oppure se si tratta più probabilmente di un trasmissione comunitaria che ha avuto espressione clinica soltanto dopo il ricovero.

Ulteriormente, è imprescindibile valutare se tutte le misure di prevenzione del rischio infettivo sono state correttamente applicate e se l'infezione può essere considerata "inevitabile" (i.e. non dovuta ad un errore del personale sanitario) oppure "evitabile" (quindi correlata ad una presunta responsabilità sanitaria).

Nello specifico, le lesioni o la morte dovute ad infezioni acquisite in Ospedale richiedono una indagine su come è avvenuta l'infezione, sulla diagnosi e terapia (se tempestive e accurate) e se l'infezione poteva essere scongiurata tramite le misure di prevenzione del rischio infettivo.

Il corretto inquadramento del caso e il rispetto di tutte le procedure di protezione ha un valore difensivo fondamentale nei reclami per responsabilità professionale dovute all'insorgenza di ICA. Al contrario, il mancato rispetto di queste misure spesso è considerata una "colpa" medica, meritevole di risarcimento pecuniario in sede di procedimento civilistico [63].

3. Infezione SARS-CoV-2 e Contenzioso Medico-Legale

L'insorgenza di presunte infezioni da SARS-CoV-2 rappresenta una problematica emergente del Sistema Sanitario Nazionale, rappresentando una fonte di possibile contenzioso sanitario Medico-Legale. Difatti, la diagnosi di COVID-19 in un contesto nosocomiale può portare la persona offesa o i familiari a chiedere un risarcimento in ambito civilistico, a causa del danno ingiusto patito dal degente e conseguente ad un presunto difetto dell'applicazione delle misure di contenimento del rischio infettivo.

Il contenzioso sanitario può avere intraprendere due diverse strade: una via stragiudiziale in cui la parte danneggiata, attraverso un Legale rappresentante (spesso affiancato da un Medico Legale di parte), formula all'Azienda Ospedaliera una richiesta di risarcimento per il danno conseguente alla prestazione sanitaria eseguita; il caso generalmente è valutato da una équipe ospedaliera (costituita da Medico-Legale, Avvocati ed eventualmente specialista di branca medica) e, qualora emergano aspetti di criticità sanitaria, può essere formulata una proposta di risarcimento transattiva. In alternativa od in seguito alla strada stragiudiziale, può essere intrapresa una procedura giudiziale, depositando un atto di citazione presso il Tribunale Civile; successivamente il Giudice nomina i propri consulenti (un Medico Legale e uno specialista), i quali valutano il caso, stabilendo eventuale responsabilità sanitaria e definendo l'invalidità permanente residuata secondo *bareme* Medico-Legali. Il Giudice, preso atto delle conclusioni dei CCTTU, emette sentenza condannando o meno l'Azienda a fornire un risarcimento pecuniario alla persona danneggiata (o ai familiari).

Va da sé che la procedura giudiziale è gravata da ulteriori ed ingenti spese (le c.d. spese processuali) che ricadono, in caso di condanna sulla parte convenuta (ovverosia l'Azienda Ospedaliera). Pertanto, è nell'interesse ospedaliero valutare attentamente ogni caso in via stragiudiziale e nel caso emergano profili di criticità (secondo i criteri civilistici del "più probabile che non") appare opportuno formulare una congrua offerta risarcitoria, evitando eventuali spese processuali e riducendo, quindi, i costi del contenzioso.

Come già ribadito, la problematica delle infezioni correlate all'assistenza rappresenta un aspetto estremamente importante in ambito sanitario. Difatti in Italia sono state adottate già da molto tempo misure di buone pratiche cliniche in tema di prevenzione delle ICA [64]. Per esempio, si riportano due circolari del Ministero della Sanità:

- la n. 52/1985 Lotta alle infezioni ospedaliere: è raccomandato l'avvio di un programma di controllo delle infezioni in ciascun presidio ospedaliero, con la costituzione di un Comitato multidisciplinare, di un gruppo operativo e la dotazione di personale infermieristico dedicato, affidando alle Regioni il relativo coordinamento [64];
- la n. 8/1988 Lotta alle infezioni ospedaliere: la sorveglianza, nonché il decreto del Ministro della Sanità 13 settembre 1988 istitutivo del Comitato Ospedaliero per le infezioni nosocomiali [64].

In base ad alcuni articoli [65] l'edizione divulgata da Marsh del proprio Report MedMal riporta che le strutture pubbliche del campione analizzato hanno mediamente ricevuto più di 16 richieste di risarcimento danni correlati al COVID-19. In tal senso, la maggior parte delle richieste sono inerenti casi di decesso. D'altro canto, è stimato un costo medio per ogni sinistro di circa 127mila euro il costo medio.

L'analisi di tale situazione indica che la pandemia ha aumentato in maniera esponenziale le richieste di risarcimento, soprattutto nelle ondate successive alla prima. Allo stato attuale stanno emergendo i rischi, da tempo e da più parti ventilati, di un flusso di vertenze finalizzate a rivendicare una pretesa responsabilità civile delle strutture per i casi di contagi avvenuti in ambito nosocomiale di un paziente ammesso con tampone negativo [65].

Da un punto di vista Medico-Legale appare opportuno valutare se concretamente l'infezione può essere ritenuta nosocomiale e, se a fronte di un contesto pandemico, potranno essere valutati e applicati i tradizionali modelli responsabilità civile sanitaria [66].

Generalmente l'infezione correlata all'assistenza rientra nel novero di quei c.d. "danni" addebitabili al nosocomio (ex art. 7 della Legge Gelli-Bianco 24/17 e art. 1218 cod. civ) per fatto proprio e, nello

specifico, per essere venuti meno al contratto di spedalità, mancando di garantire la sicurezza delle cure [66].

Allorquando un paziente comprova di aver contratto una infezione durante la degenza, la Struttura Sanitaria deve dimostrare di aver adottato tutte le misure necessarie per evitare il contagio e di aver attuato specifici controlli finalizzati a contenere le infezioni nosocomiali [66].

Nel caso del COVID-19, i criteri di valutazione non potranno non considerare gli aspetti inediti e peculiari di un evento inatteso che ha posto il Sistema Sanitario Nazionale, precipuamente durante la prima fase pandemica, in una condizione di grave difficoltà organizzativa.

Benché i presupposti della responsabilità sanitaria siano sempre i medesimi (la condotta colpevole, il danno e il nesso di causalità), appare necessario considerare anche il contesto straordinario e drammatico della pandemia, nel rispetto dei principi di uguaglianza e ragionevolezza ricavabili dall'articolo 3 della Costituzione [65]. In tal senso, il secondo comma dell'art. 3-bis DL 44/2021 richiama le limitate conoscenze scientifiche, la scarsità di risorse umane e materiali e il minor grado di esperienza e conoscenze tecniche possedute dal personale sanitario, principalmente durante la prima fase della pandemia [65].

Durante tale contesto, appare opportuno valutare, quindi, la sussistenza di una causa di estinzione dell'obbligazione assunta dalla Struttura Sanitaria, dovuta all'impossibilità della prestazione per causa non imputabile alla stessa. Tale condizione potrebbe derivare, durante la fase più acuta della pandemia, dalle estreme difficoltà a garantire uno standard di cure adeguato [66].

La causa di forza maggiore rappresenta, difatti un limite della responsabilità contrattuale del debitore. In ogni caso, la Struttura Sanitaria deve necessariamente fornire la specifica prova dell'attuazione di tutte le misure volte alla riduzione del rischio di contagio con le risorse e i mezzi a disposizione in quel momento [66].

Il nosocomio in tal senso, deve provare di aver adottato un modello organizzativo indirizzato ad ridurre o scongiurare il rischio di contagio, di aver rispettate tutte le norme, regolamenti, ordini o discipline, dimostrando *de facto* l'inevitabilità dell'infezione [67].

È anche vero che in tema di infezioni correlate all'assistenza, negli ultimi anni, si è assistita ad una tendenza ad oggettivizzare la responsabilità della struttura derivante da responsabilità di tipo organizzativo, agevolando, in tal modo, la posizione del soggetto che doveva essere protetto [67].

Anche nel caso di infezioni da Coronavirus 2 è imprescindibile considerare tutti gli strumenti di protezione concretamente attuati, i modelli e meccanismi organizzati. In altre parole, il convenuto dovrà dimostrare che il contagio da SARS-CoV-2 all'interno dell'Ospedale fosse un evento del tutto inevitabile [67]. Qualora non si riuscisse in tale intento, si configurerebbe una responsabilità omissiva per non aver attuato le misure necessarie e adeguate al fine di evitare la diffusione del virus e il contagio intraospedaliero [67].

In base alle comuni nozioni giurisprudenziali, la Struttura nosocomiale dovrebbe affrontare l'emergenza pandemica con tutte le risorse organizzative possibile con anche il dovere di vigilanza e verifica attraverso briefing, riunioni e adozione di protocolli e verifiche periodiche, basandosi su linee guida esistenti o buone pratiche secondo quanto indicato dalla letteratura scientifica [67] (si ricorda a titolo esemplificativo che già in data 22 febbraio 2020 il Ministero della Salute emanava la prima circolare contenenti norme tecniche per gli Ospedali).

In alternativa, la Struttura Sanitaria dovrà dimostrare, attraverso dati sanitari corroborati dall'evidenza scientifica che l'infezione, per quanto diagnostica soltanto in Ospedale durante il ricovero, è stata contratta in Comunità, non rappresentando un evento nosocomiale.

Al fine di andare ad inquadrare la genesi dell'infezioni bisogna considerare diversi aspetti: tempi di insorgenza e diagnosi rispetto all'accesso nosocomiale, sintomatologia e reperti radiologici all'ingresso, eventuali aspetti ulteriori.

Tale aspetto rappresenta il focus centrale della presente trattazione: premesso che i casi già SARS-CoV-2 positivi all'ingresso ospedaliero (tramite tampone nasofaringeo diagnostico) rappresentano condizioni inequivocabilmente acquisiti in comunità, l'aspetto più controverso è la valutazione e classificazione dei soggetti risultati negativi ad un primo tampone ospedaliero con successiva positivizzazione durante il ricovero.

Si ricorda che in Italia, tutti i soggetti che accedono in Ospedale durante la pandemica, per qualsiasi motivo, sono sottoposti *tout court* a test diagnostico COVID-19 (generalmente con tampone nasofaringeo).

Tuttavia, l'eventuale negatività di un primo tampone ospedaliero, *ex se*, non è in alcun modo sufficiente per definire un caso come inequivocabilmente nosocomiale. Difatti, il tampone nasofaringeo rappresenta un prelievo operatore-dipendente e può risultare falsamente negativo a causa di una errata procedura di esecuzione. Difatti, in base ad autorevoli fonti bibliografiche [68] il tampone nasofaringeo richiede una rigorosa ed attenta procedura di prelievo ed anche conservazione. D'altro canto, in corso di infezione SARS-CoV-2 è possibile che la quantità di virus nelle alte vie aeree sia minimale [69] (soprattutto nelle fasi iniziali) e quindi non sempre rilevabile attraverso i test diagnostici comunemente utilizzati (difatti un RT-PCR richiede almeno 250 copie genomiche/ml).

Pertanto, l'analisi dei casi positivizzati in Ospedale è un presupposto necessario dal punto di vista Medico-Legale e di Salute Pubblica, al fine di evitare un'eccessiva sovrastima dei casi nosocomiale con incremento non dovuto dei costi relativi al contenzioso sanitario.

Il punto fondamentale è capire quali tra i casi positivizzati durante il ricovero siano da ritenere realmente nosocomiali e meritevoli di risarcimento in ambito di contenzioso civilistico sanitario.

4. Materiali e Metodi

Al fine di standardizzare la metodologia operativa, l'obiettivo primario è stato quello di creare una classificazione oggettiva che potesse inquadrare i casi di COVID-19 diagnosticati in Ospedale (con almeno il primo tampone d'ingresso negativo e successivo tampone molecolare positivo) in cinque categorie: nosocomiali, probabilmente nosocomiali, indeterminati, probabilmente comunitari, certamente comunitari.

Previa ricerca bibliografica è stata assunta quale riferimento la classificazione proposta dall'ECDPC [70-71].

La categorizzazione, proposta nel 2020, si basa essenzialmente sulle tempistiche di incubazione e presenta alcuni aspetti "soggettivi" (per esempio, il criterio personale di sospetto di trasmissione comunitaria o nosocomiale – i.e. "*strong suspicion of community/healthcare transmission*") difficili da standardizzare e rilevare oggettivamente.

Si è ritenuto quindi opportuno implementare ed aggiornare l'anzidetta classificazione, considerando ulteriori aspetti clinici e radiologici (caratteristiche radiologiche del COVID-19, secondo quanto descritto da autorevoli fonti bibliografiche [72]).

In prima istanza sono stati presi in considerazione i dati delle TC del torace (eventuali aspetti a vetro smerigliato, addensamenti polmonari flogistici mono o bilaterali), all'ingresso ospedaliero (entro 24-36 ore), in alternativa se non è era disponibile una TC d'ingresso erano valutati i reperti radiografici del torace (addensamenti, opacità mono o bilaterali).

In merito alle tempistiche di incubazione sono stati presi in considerazione diversi studi recentemente pubblicati [73-76], tenendo conto del lasso temporale in cui si verifica l'esordio sintomatologico nella prevalenza dei casi (95% circa).

In particolar modo, i limiti temporali, a cui si è fatto riferimento nella classificazione, sono essenzialmente il quarto giorno (limite inferiore) e il quattordicesimo giorno (limite superiore).

Nello specifico, in base alle metanalisi citate [73-76] l'intervallo di confidenza al 95% non risultava inferiore al quarto giorno. Pertanto, in oltre il 95% dei casi, l'esordio sintomatologico avveniva almeno dopo 4 giorni. In considerazione della finalità Medico-Legale della presente trattazione (ovverosia affrontare la problematica del contenzioso relativo a presunte infezioni correlate all'assistenza), considerare un limite temporale inferiore (secondo o terzo giorno) avrebbe determinato una sottostima dei casi comunitari e una sovrastima eccessiva dei casi nosocomiali.

Di contro, è stato considerato quale limite superiore il quattordicesimo giorno (considerato il margine temporale entro cui l'infezione, quasi certamente, si manifesta dal momento del contagio), così come anche suggerito dall'ECDC [70-71].

Al fine di definire i criteri classificativi è stata istituita una équipe multidisciplinare che includeva specialisti in Medicina Legale, Malattie Infettive e Biostatistica.

Una prima bozza è stata inizialmente proposta ed è stata revisionata da un Revisore Medico-Legale (Prof. Francesco Ventura) ed Infettivologo (Prof. Antonio Di Biagio), sulla base dalle evidenze scientifiche pubblicate. Successivamente è stata redatta la classificazione Medico-Legale, definita come di seguito:

CASI CERTAMENTE CORRELATI ALL'ASSISTENZA

- POSITIVITA' DOPO 14 GIORNI DALL'INGRESSO, ASSENZA DI SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI ALL'INGRESSO, ASSENZA DI REPERTI RADIOLOGICI PATOLOGICI ALL'INGRESSO.

CASI PROBABILMENTE CORRELATI ALL'ASSISTENZA

- POSITIVITA' TRA 4 E 14 GIORNI DALL'INGRESSO, ASSENZA DI SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI ALL'INGRESSO, ASSENZA DI REPERTI RADIOLOGICI PATOLOGICI ALL'INGRESSO.

INDETERMINATI

- POSITIVITA' DOPO 14 GIORNI CON: SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI ALL'INGRESSO; OPPURE SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI E REPERTI PATOLOGICI RADIOLOGICI ALL'INGRESSO; OPPURE REPERTI PATOLOGICI RADIOLOGICI SENZA SINTOMI ALL'INGRESSO.

CASI PROBABILMENTE COMUNITARI

- POSITIVITA' ENTRO 4 GIORNI SENZA SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI ALL'INGRESSO E SENZA REPERTI RADIOLOGICI PATOLOGICI ALL'INGRESSO.
- POSITIVITA' TRA 4 E 14 GIORNI DALL'INGRESSO CON SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI ALL'INGRESSO; OPPURE SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI E REPERTI PATOLOGICI RADIOLOGICI ALL'INGRESSO; OPPURE REPERTI PATOLOGICI RADIOLOGICI SENZA SINTOMI ALL'INGRESSO.

CASI CERTAMENTE COMUNITARI

- POSITIVITA' ENTRO 4 GIORNI DALL'INGRESSO NOSOCOMIALE CON SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI ALL'INGRESSO CON SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI ALL'INGRESSO; OPPURE SINTOMI INFETTIVI/RESPIRATORI E REPERTI PATOLOGICI RADIOLOGICI ALL'INGRESSO; OPPURE REPERTI PATOLOGICI RADIOLOGICI SENZA SINTOMI ALL'INGRESSO.

Successivamente sono stati presi in considerazione tutti i decessi di pazienti positivamente SARS-CoV-2 durante il ricovero (dopo iniziale *screening* negativo) dell'Ospedale Policlinico San Martino di

Genova (centro convenzionato con l'Università degli Studi di Genova) nel periodo dall'inizio della pandemia (febbraio 2020) al 31 dicembre 2021.

Riguardo alla definizione dei criteri d'inclusione della coorte si è scelto di includere tutti i decessi avvenuti nel periodo d'interesse.

Sono stati selezionati diversi gruppi: decessi con primo tampone SARS-CoV-2 positivo, decessi con iniziale tampone SARS-CoV-2 negativo e successivo test positivo durante la degenza. Inoltre, è stato considerato il numero complessivo di decessi (per qualsiasi causa di morte) nel periodo oggetto di studio.

L'accesso a dati di persone decedute era coerente alle condizioni di autorizzazione all'accesso previste dal Regolamento europeo sulla protezione dei dati personali (GDPR – entrato in vigore in Italia con il Decreto Legislativo 101/2018), non adottandosi tale regolamento ai dati di soggetti deceduti e, ad ogni modo ritenendo lecito accedere agli stessi e trattarli, in virtù della finalità di ricerca medica e di tutela della salute pubblica in occasione di una pandemia [77].

In merito ai provvedimenti del Garante per la protezione dei dati personali, l'autorizzazione n. 9/2016 del 15 dicembre 2016 comprende tale circostanza e, in base al provvedimento, le Università rientrano tra le categorie autorizzate a trattare i dati a scopo di studio scientifico in caso di pazienti deceduti [78].

Solo il personale sanitario addetto alla raccolta delle informazioni è stato dotato di credenziali dedicate, a scadenza, per l'accesso ai dati, ponendo attenzione alla anonimizzazione dei dati.

Nessuna informazione (in particolare personale, identificativa o sensibile) riguardante i pazienti deceduti è stata ceduta a terzi.

L'utilizzo della cartella clinica elettronica ha consentito, previa collaborazione con l'Ingegneria informatica ospedaliera, di creare una stringa di ricerca che selezionasse alcuni items solo su pazienti deceduti.

Si è provveduto, pertanto, ad analizzare ogni singola cartella clinica elettronica alla ricerca dei dati d'interesse.

Per quanto attiene il presente progetto di ricerca, i dati raccolti comprendevano: età e sesso dei soggetti deceduti, data di ingresso ospedaliera, data di decesso, certificazione ospedaliera della causa di morte, data e risultati di tutti i tamponi nasofaringei eseguiti presso il nosocomio, dati anamnestici (patologica prossima e remota), motivo d'ingresso e sintomi all'ingresso ospedaliero, esami radiologici all'ingresso e durante la degenza, descrizione del decorso clinico intraospedaliero. In merito ai tamponi nasofaringei, in considerazione dei dati sull'attendibilità, sono stati presi in considerazione soltanto test eseguiti tramite ricerca molecolare (RT-PCR).

Sono state essenzialmente considerate quattro diverse fasce temporali: dal 20/02/2020 al 17/05/2020; dal 18/05/2020 al 19/11/2020; dal 20/11/2020 al 15/03/2021 e dal 16/03/2021 al 31/03/2021.

I dati, estrapolati dal gestionale ospedaliero (Discoverer Reporting), sono stati raggruppati in cartelle di lavoro ripartite per i quattro periodi cronologici.

I dati sensibili sono stati omessi, attribuendo codici alfanumerici identificativi i pazienti.

Per ciascun paziente sono state raccolte le seguenti variabili : sesso, data di nascita, data di ingresso in nosocomio, data di decesso, le date dei vari tamponi, la descrizione dei sintomi radiologici/respiratori/infettivi.

Analisi statistica: I dati sono stati raccolti in forma anonima ed aggregata attraverso un foglio di lavoro excel.

Tali cartelle sono state differenziate su base cronologica, originando quattro file A ciascun caso è stato assegnato un codice alfa-numerico. Sono stati quindi raccolte variabili qualitative e quantitative (discrete e continue).

Le variabili discrete sono state presentate in numero assoluto ed in percentuale, mentre per le variabili continue (con precipuo riferimento ai dati relativi ai tamponi nasofaringei) sono state calcolate media, con deviazione standard, e mediana con range.

Per valutare l'eventuale presenza di differenze tra le ondate, è stata utilizzata l'ANOVA per le variabili continue e il test del Chi-quadro o il test di Fisher per le variabili categoriche.

Per il confronto delle singole ondate è stata utilizzata la correzione di Bonferroni. Si considerano statisticamente significativi valori di $p < 0.05$. Per l'analisi ci si è avvalsi del software Stata versione 16.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

5. Risultati

5.1 Popolazione oggetto di studio

Il numero complessivo di decessi avvenuti presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova (HSM) dal 20 febbraio 2020 al 31 dicembre 2021 è stato pari a 4672 casi, di cui i deceduti COVID-19 sono stati 1266 e tra, questi, i casi positivamente in Ospedale, dopo test all'ingresso negativo, sono stati 383.

Inoltre, i pazienti entrati con tampone negativo e poi deceduti per qualsiasi causa di morte sono stati 3789.

Di questi, in merito all'ingresso ospedaliero, la sintomatologia era descritta nel 100% dei casi.

Nel periodo compreso dal 20/02/2020 al 17/05/2020, il numero complesso di decessi è stato 792, di cui 304 erano casi COVID-19 e 82 casi riguardavano soggetti positivamente al SARS-CoV-2 dopo iniziale test negativo all'ingresso ospedaliero.

Nel periodo compreso tra il 18/05/2020 e il 19/11/2020, i decessi totali sono stati 1148 con 247 casi di morte COVID-19 ed erano stimati 45 casi diagnosticati durante il ricovero (dopo iniziale test negativo).

Dal 20/11/2020 al 15/03/2021 (seconda ondata) i decessi presso l'HSM sono stati 977, di cui 510 COVID-19, di cui 214 casi negativi ad un primo tampone nasofaringeo e positivi ad un successivo test molecolare intraospedaliero.

Infine, nel periodo compreso dal 16/03/2021 al 31/12/2021, sono stati riportati un complessivo di 1755 decessi, di cui 205 casi COVID-19 e 42 casi riguardavano soggetti positivamente durante il ricovero, dopo iniziale test negativo.

La tabella 1 riassume tutti i risultati ottenuti nel periodo complessivo analizzato e durante le diverse fasi pandemiche.

	Overall	20/02/2020-17/05/2020	18/05/2020-19/11/2020	20/11/2020-15/03/2021	16/03/2021-31/12/2021	
Decessi totali	4672	792	1148	977	1755	
Deceduti COVID-19	1266	304	247	510	205	
Positivizzati in Ospedale	383	82	45	214	42	
	Overall	Periodo 1 20/02/2020 17/05/2020	Periodo 2 18/05/2020 19/11/2020	Periodo 3 20/11/2020 15/03/2021	Periodo 4 16/03/2021 31/12/2021	p-value*
Positivizzati in ospedale, N (%)	383 (100 %)	82 (21 %)	45 (12 %)	214 (56 %)	42 (11 %)	
Tipologia di caso, N (%)						
CASI VEROSIMILMENTE NOSOCOMIALI	41(11 %)	6 (7 %)	3 (7 %)	24 (11 %)	8 (19 %)	0.212
PROBABILMENTE NOSOCOMIALI	71 (19 %)	11 (14 %)	7 (15 %)	46 (22 %)	7 (17 %)	0.387
INDETERMINATI	69 (18 %)	20 (24 %)	8 (18 %)	35 (16 %)	6 (14 %)	0.384
PROBABILMENTE COMUNITARI	166 (43 %)	31 (38 %)	24 (53 %)	94 (44 %)	17 (40 %)	0.388
CERTAMENTE COMUNITARI	36 (9 %)	14 (17 %)	3 (7 %)	15 (7 %)	4 (10 %)	0.077
Età media (SD)	81.83 (9.04)	79.99(11.17) ^d	83.62 (6.91)	81.57 (8.80)	84.83 (6.47) ^a	0.0184
Maschi, N (%)	220 (57 %)	50 (61 %)	27 (60%)	118 (55 %)	25 (60 %)	0.782
N. Tamponi negativi prima del primo positivo, media (SD)	2.83 (1.91)	1.52 (0.76) ^{b,c,d}	2.67 (1.21) ^{a,d}	3.11(1.76) ^{a,d}	4.10 (3.12) ^{a,b,c}	<0.001
Tempo prima della positività, Media (SD)	12.86 (9.90)	14.16 (12.73)	10.64 (6.91)	12.48 (8.67)	14.67 (11.76)	0.1460
Mediana (Min-Max)	10 (0;73)	11 (0;73)	8 (1;33)	10.5 (2;67)	10 (1;53)	
SINTOMI INFETTIVI all'ingresso, N (%)	122 (32 %)	36 (44%)	8 (18 %)	66 (31 %)	12 (29 %)	0.019
SINTOMI RESPIRATORI all'ingresso, N (%)	143 (37%)	33 (40 %)	19 (42 %)	77 (36 %)	14 (33 %)	0.750
REPERTI RADIOLOGICI PATOLOGICI all'ingresso, N (%)	162 (42 %)	51 (62 %)	22 (49%)	68 (32 %)	21 (50 %)	<0.001
SINTOMI INFETTIVI E RESPIRATORI all'ingresso N (%)	51 (13 %)	17 (21 %)	2 (4 %)	27 (13 %)	5 (12 %)	0.071
SINTOMI INFETTIVI E/O RESPIRATORI all'ingresso N (%)	214 (56 %)	52 (63 %)	25 (56 %)	116 (54 %)	21 (50%)	0.436
SINTOMI INFETTIVI E/O RESPIRATORI, REPERTI RADIOLOGICI PATOLOGICI all'ingresso N (%)	112 (29 %)	39 (48 %)	14 (31 %)	44 (21 %)	15 (36 %)	< 0.001

a: statistically significant comparison compared to wave 1 based on post-hoc analysis with Bonferroni correction.

b: statistically significant comparison compared to wave 2 based on post-hoc analysis with Bonferroni correction.

c: statistically significant comparison compared to wave 3 based on post-hoc analysis with Bonferroni correction.

d: statistically significant comparison compared to wave 4 based on post-hoc analysis with Bonferroni correction.

*P-values refer to ANOVA for continuous variables and to Chi-square test of Fisher's exact test for categorical variables.

Tabella 1: analisi statistica relativa ai risultati ottenuti durante le varie fasi pandemiche

5.2 Analisi complessiva dal 20/02/2020 al 31/12/2021

Complessivamente durante tutto il periodo oggetto di studio sono stati riscontrati 383 decessi di persone che hanno avuto una positivizzazione al SARS-CoV-2 (quindi con primo tampone nasofaringeo RT-PCR negativo) nel corso del ricovero, dopo almeno un tampone nasofaringeo negativo.

Complessivamente l'età media era di 81.83 (deviazione standard – SD 9,04) con una percentuale di uomini del 57% e donne del 43%.

La media dei tamponi nasofaringeo negativi prima del riscontro positivo era di 2,83 (SD 1,91) (grafico 1).

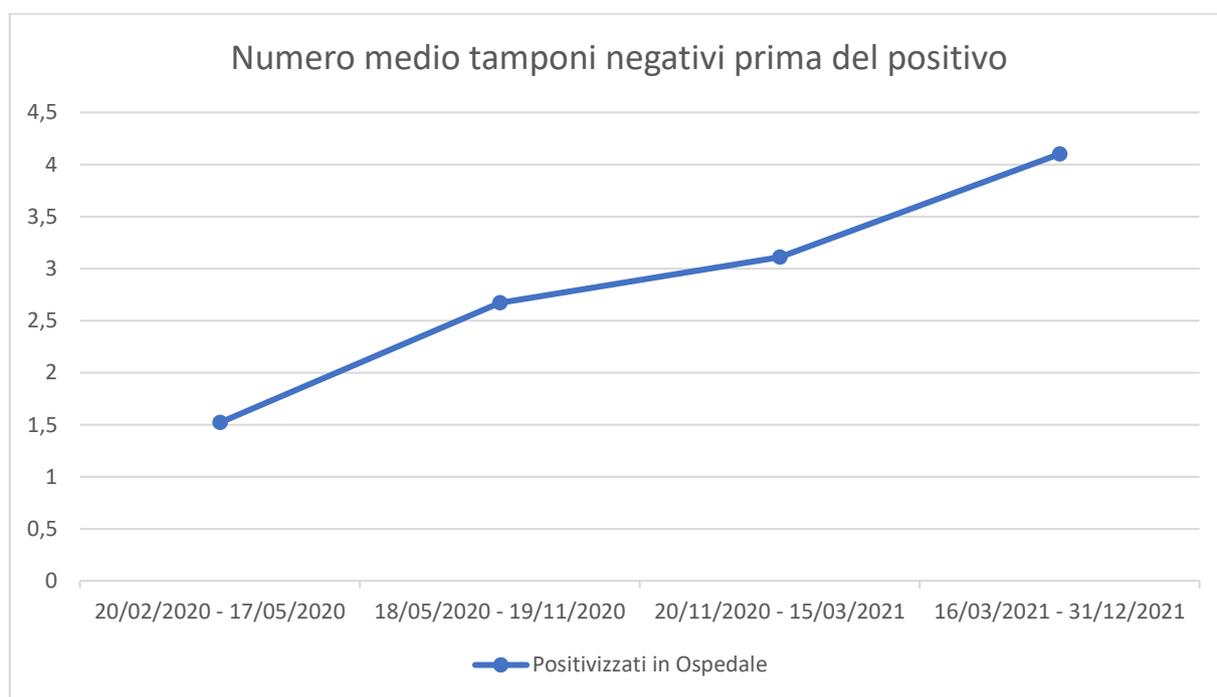


Grafico 1: numero medio dei tamponi negativi prima della positivizzazione SARS-CoV-2 durante le varie fasi pandemiche.

Il tempo medio di degenza prima della positivizzazione era di 12,86 giorni (SD 9,90) con mediana pari a 10 giorni (minimo 0 giorni, massimo 73 giorni) (grafico 2).

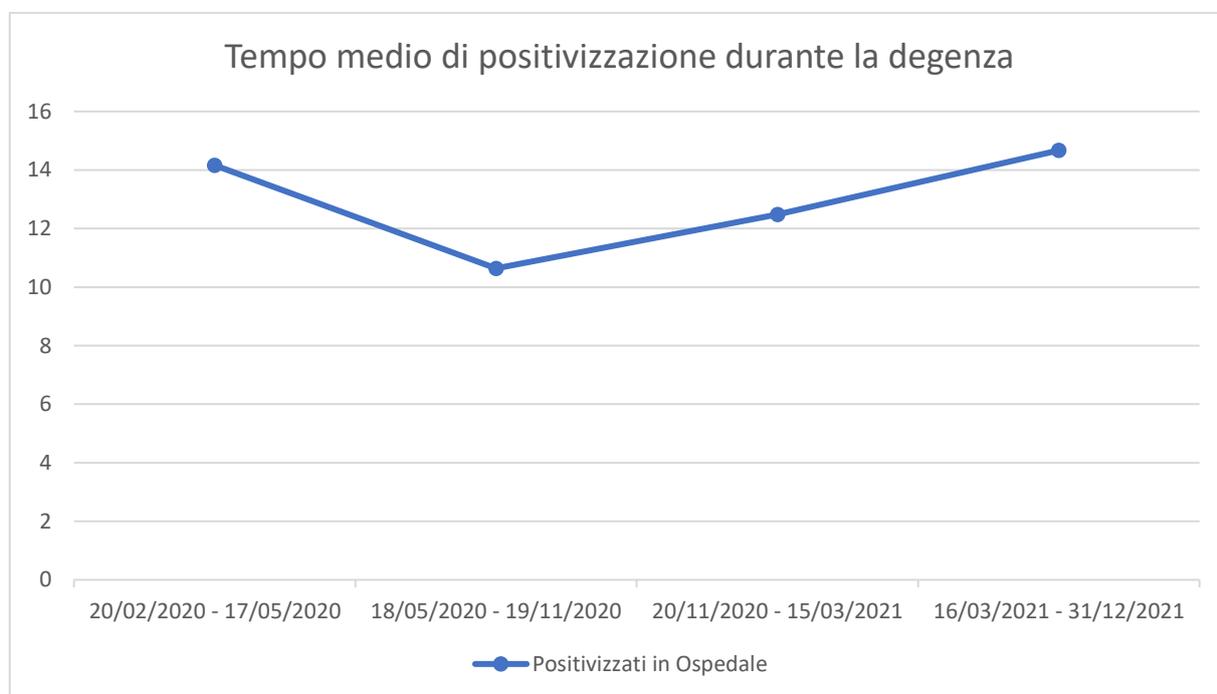


Grafico 2: tempo medio di degenza prima della positivizzazione durante le varie fasi pandemiche

In base ai criteri classificativi proposti, soltanto 41 casi (11%) erano da considerare nosocomiali (ovverosia il 3,2% rispetto ai decessi COVID-19 i.e. 1266 casi).

Di contro 71 casi (19%) erano classificati come probabilmente nosocomiali.

69 casi (18%) era inquadrati come indeterminati (ovverosia le caratteristiche cliniche, radiologiche e laboratoristiche non consentivano di fornire indicazioni in merito alla genesi dell'infezione).

166 casi (43%) erano classificati come probabilmente comunitari e 36 casi (9%) erano definiti certamente comunitari (in cui la mancata diagnosi iniziale al tampone nasofaringeo è da considerare un c.d. "falso negativo") (grafico 3).

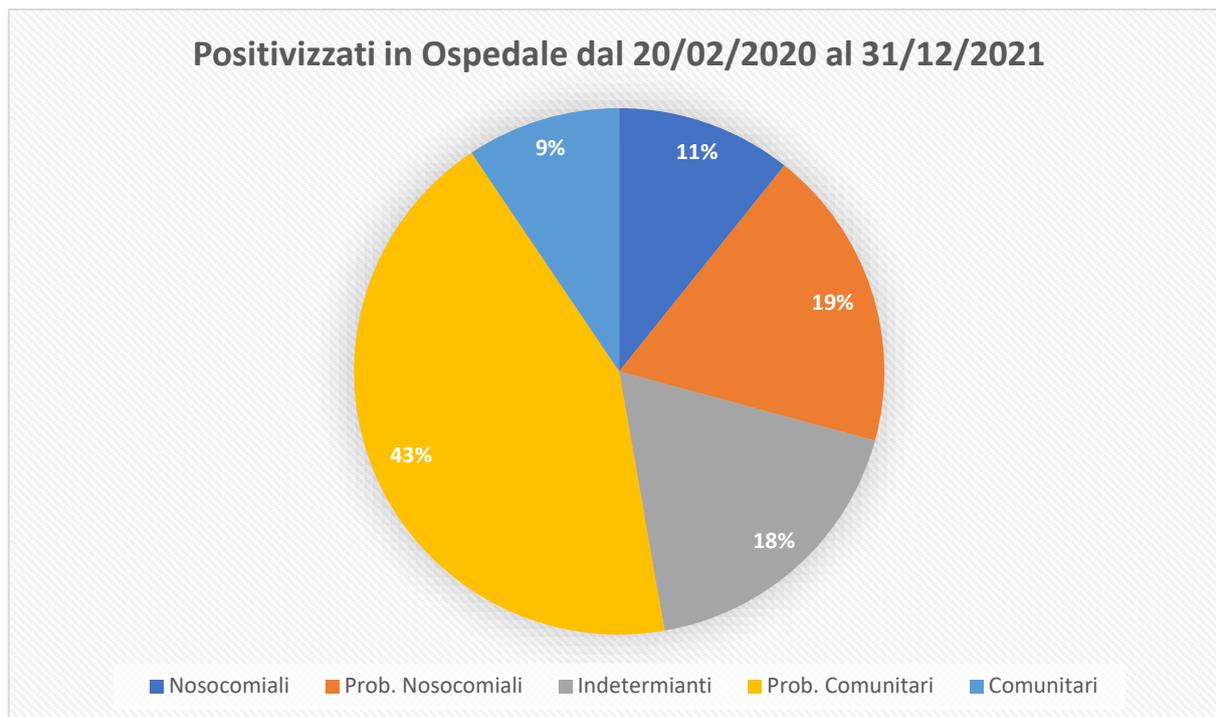


Grafico 3: percentuale dei positivizzati durante la degenza dal 20/02/2020 al 31/12/2021

Ulteriormente, rispetto al numero complessivo di 383 casi positivizzati in Ospedale, 214 (il 56%) manifestava all'ingresso nosocomiale sintomi di pertinenza infettivologica e/o respiratoria. Inoltre, 112 pazienti (29%) presentava sintomi infettivi e/o respiratori e reperti radiologici patologici durante l'accesso in ospedale.

Da considerare, altresì, che in base ai dati documentali e alle cause di morte certificate in 375 casi (98%) la morte era causata al COVID-19; mentre soltanto 8 pazienti (2%) decedeva per altre condizioni patologiche, dopo risoluzione della fase acuta dell'infezione SARS-CoV-2 (sulla base anche dell'analisi delle certificazioni di morte ISTAT).

I decessi con infezione nosocomiale (41) costituivano il 3,23% rispetto al numero complessivo di morti con infezione da SARS-CoV-2 (comprendente anche i pazienti con primo tampone ospedaliero positivo, ovverosia 1266 pazienti). Rispetto al totale di decessi per qualsiasi causa di morte (4672

soggetti) la prevalenza è pari al 0,87%. Se si considerano invece, i soggetti entrati in Ospedale con tampone negativo (3789 casi) la percentuale di casi nosocomiali è dello 1,08%.

Prendendo in considerazione anche i casi probabilmente nosocomiali (41+71, i.e. 112 casi), la percentuale (casi nosocomiali più i probabilmente nosocomiali) è pari all'8,8% rispetto ai decessi con COVID-19 (ovverosia 1266 casi) e il 2,39% rispetto al numero totale di decessi per qualsiasi causa di morte (4672). Tenuto conto dei soggetti entrati in Ospedale con primo tampone negativo (3789) la percentuale di casi nosocomiali e probabilmente nosocomiali è del 2,95%.

Il grafico 4 mostra l'andamento numerico dei positivizzati durante la degenza e i casi nosocomiali/probabilmente nosocomiali durante le varie fasi pandemiche.

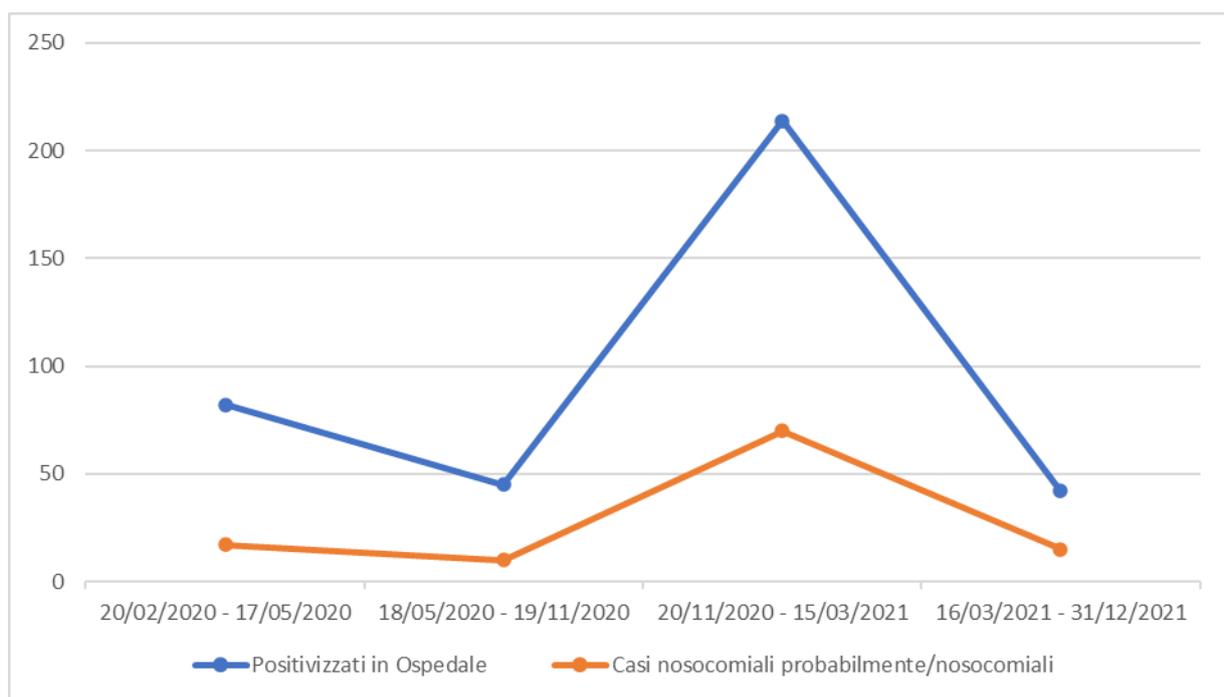


Grafico 4: andamento dei positivizzati durante la degenza e i casi nosocomiali/probabilmente nosocomiali durante le varie fasi pandemiche.

Il grafico 5 descrive la percentuale dei casi nosocomiali più i probabilmente nosocomiali rispetto ai casi positivizzati durante la degenza nelle varie fasi pandemiche.

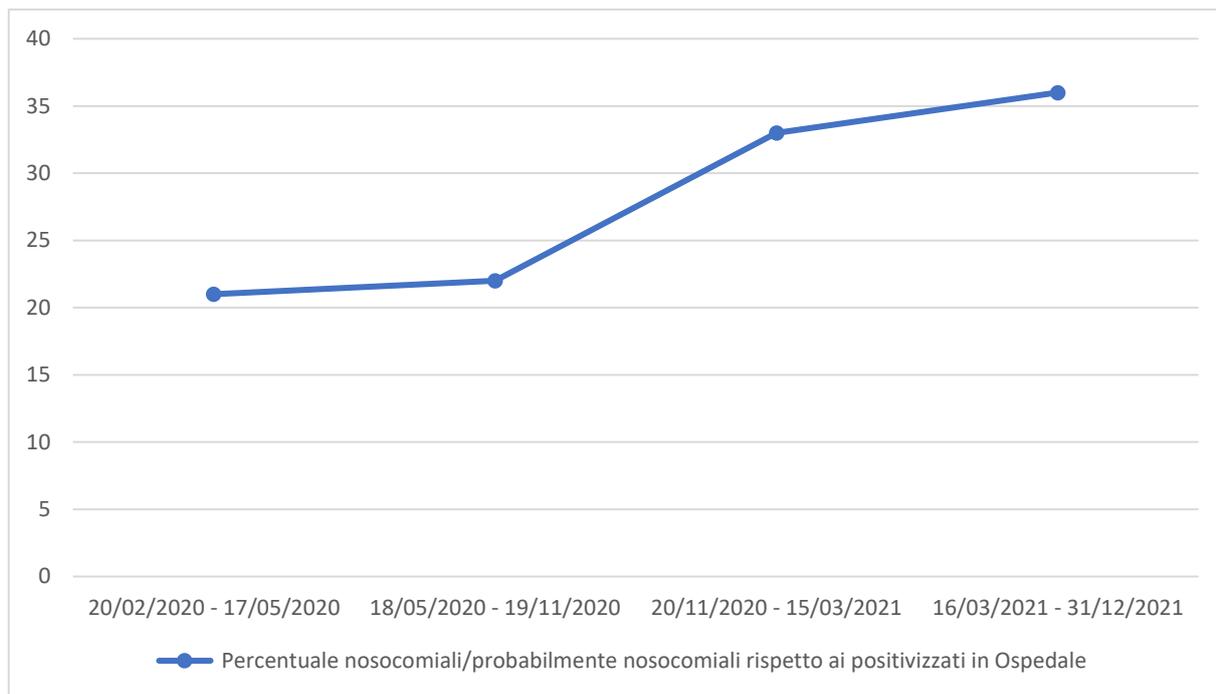


Grafico 5: percentuale dei casi nosocomiali più i probabilmente nosocomiali rispetto ai casi positivizzati durante la degenza nel corso delle varie fasi pandemiche.

5.3 Analisi dal 20/02/2020 al 17/05/2020

Il frangente temporale che intercorre dall'inizio della diffusione del SARS-CoV-2 al 17 maggio 2020, corrisponde orientativamente alla c.d. prima ondata pandemica, verificatasi in Italia.

Il numero complessivo di decessi è stato 792, i soggetti COVID-19 positivi andati incontro a decesso sono stati 304, mentre i pazienti entrati con tampone negativo e poi deceduti per qualsiasi causa di morte sono stati 570.

Durante questo periodo sono stati riscontrati 82 pazienti deceduti (il 21% rispetto al totale di 383 complessivi durante tutto il periodo oggetto di studio) positivizzati durante il ricovero, dopo iniziale riscontro negativo.

Durante questo periodo, l'età media dei soggetti era di 79,99 anni (DS 11,17). In questo gruppo, il numero di uomini era di 50, ovverosia il 61%.

La media dei tamponi nasofaringeo negativi prima del riscontro positivo era di 1,52 (SD 0,76). Il tempo medio di degenza prima della positivizzazione era di 14,16 giorni (SD 12,73) con mediana pari a 11 giorni.

Secondo i criteri classificativi, 6 casi (ovvero il 7%) su 82 erano definiti come correlati all'assistenza. Inoltre, 11 casi (14%) rientravano nella categoria probabilmente nosocomiali. 20 casi (ovverosia il 24%) risultavano indeterminati. Di contro, 31 casi (38%) risultavano probabilmente comunitari e 14 (17%) erano classificati come certamente comunitari (Grafico 6).

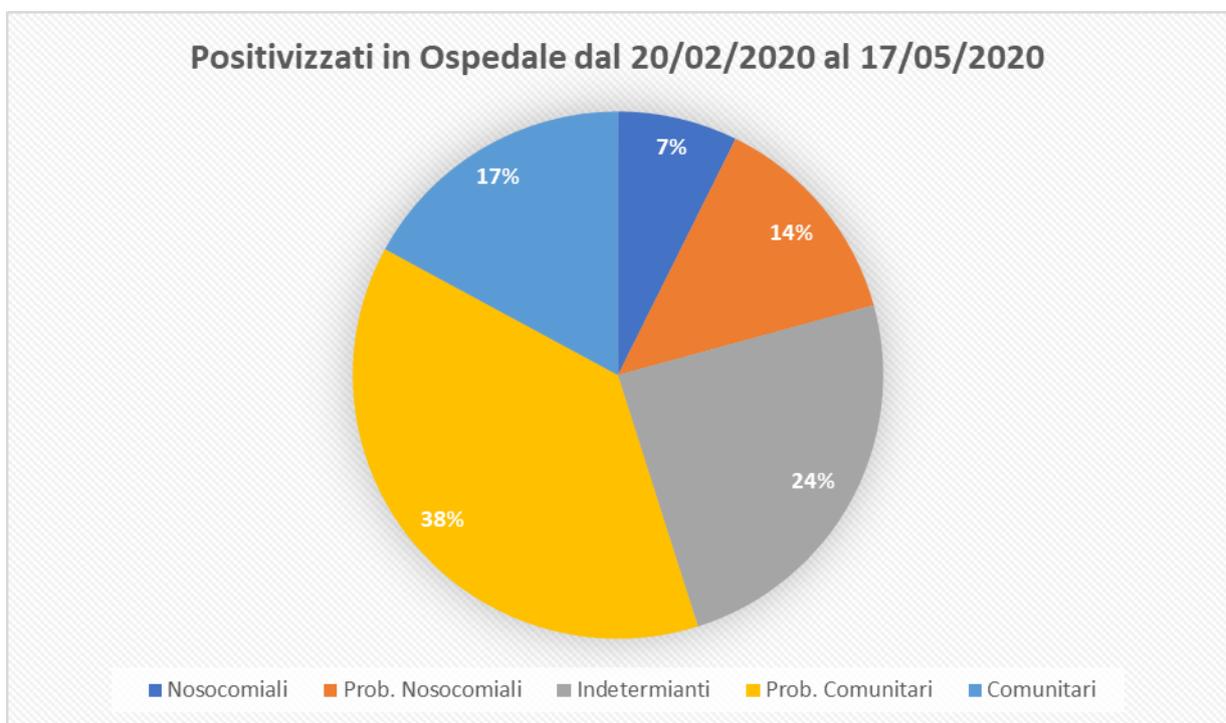


Grafico 6: classificazione dei positivizzati durante la degenza dal 20/02/2020 al 17/05/2020

In riferimento alla prima ondata, 51 pazienti (63%) presentavano sintomi infettivi e/o respiratori all'ingresso ospedaliero; mentre 39 casi (48%) manifestavano oltre ai sintomi respiratori anche reperti radiologici patologici all'ingresso.

I decessi con infezione nosocomiale (6) costituivano l'1,97% rispetto al numero complessivo di morti con infezione da SARS-CoV-2 (304 pazienti). Rispetto al totale di decessi per qualsiasi causa di morte

(792 casi) la prevalenza è pari al 0,75%. Se si considerano invece, i soggetti entrati in Ospedale con tampone negativo (570) la percentuale di casi nosocomiali è dello 1,05%.

Prendendo in considerazione anche i casi probabilmente nosocomiali (6+11, i.e. 17 casi), la percentuale (relativa ai casi nosocomiali più i probabilmente nosocomiali) è pari al 5,59% rispetto al complessivo di decessi COVID-19 (304 casi) e il 2,14% rispetto al numero totale di decessi (792) per qualsiasi causa di morte. Tenuto conto dei i soggetti entrati in Ospedale con primo tampone negativo (570) la percentuale di casi nosocomiali e probabilmente nosocomiali è del 2,98%.

5.4 Analisi dal 18/05/2020 al 19/11/2020

Il periodo compreso tra il 18 maggio al 19 novembre 2020, in Italia, è concisa con la fase di netta riduzione della circolazione virale (dopo il periodo di lockdown) e il successivo inizio della seconda ondata.

Il numero complessivo di decessi è stato 1148, i deceduti COVID-19 positivi sono stati 247, mentre i pazienti entrati con tampone negativo e poi deceduti per qualsiasi causa di morte sono stati 946.

Durante questo periodo si è osservata un netto calo dei decessi di pazienti positivamente al SARS-CoV-2 durante la degenza: in tal senso, sono stati riscontrati 45 casi (ovverosia il 12% rispetto al totale di 383).

L'età media in questo gruppo di pazienti è stato di 83,62 (DS 6,91), con un percentuale di soggetti di sesso maschile pari al 60% (27 soggetti).

La media del numero di tamponi negativi prima della positivizzazione è stata di 2,67 (DS 1.21); il tempo medio prima della positivizzazione è stato di 10,64 giorni (DS 6.91) con una mediana di 8 giorni (minimo 1 giorno, massimo 33 giorni).

Prendendo in considerazione i 45 casi di positivizzazione intraospedaliera, 3 casi (7% su 45) sono stati inquadrati come casi correlati all'assistenza (i.e. nosocomiali) e 7 (15%) erano classificati come probabilmente nosocomiali. Ulteriormente 8 casi (18%) risultavano indeterminati. Di contro 24 casi (53%) erano ritenuti probabilmente comunitari e 3 casi (7%) erano sicuramente di pertinenza comunitaria (infezione pregressa prima del ricovero) (grafico 7).

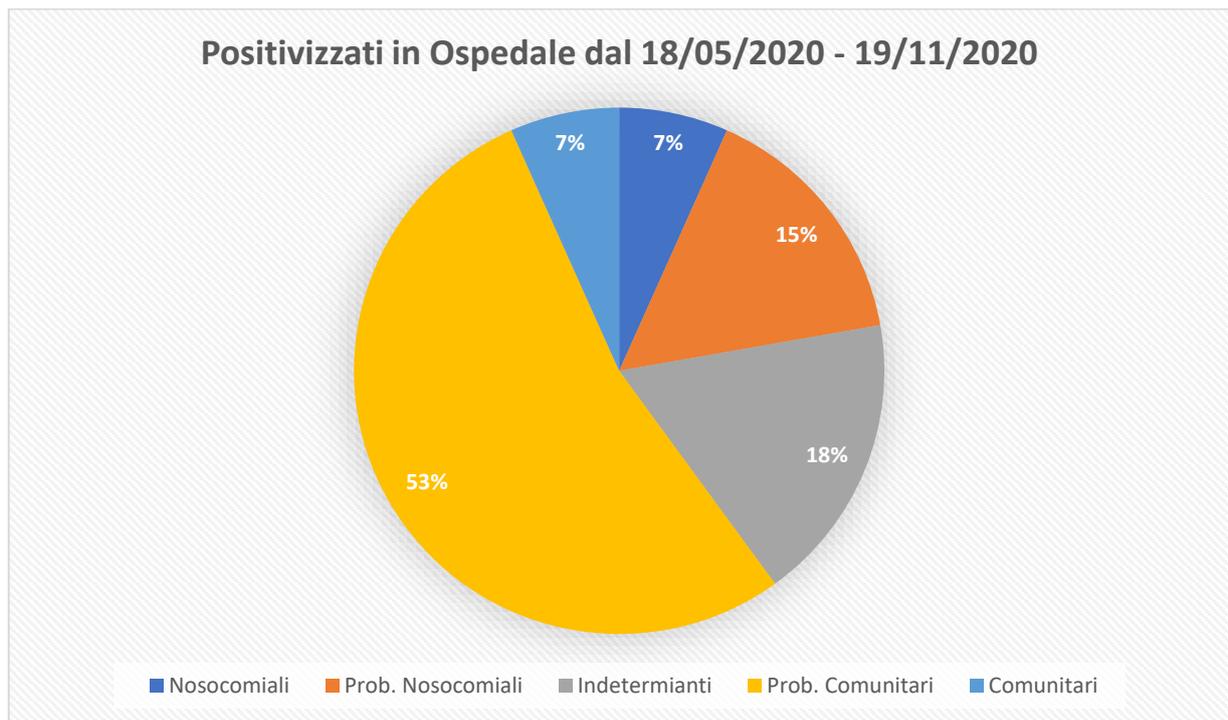


Grafico 7: classificazione dei positivizzati durante la degenza dal 18/05/2020 al 19/11/2020

In tal contesto, il 56% (25 soggetti) presentavano sintomi infettivi e/o respiratori all'ingresso presso la Struttura Ospedaliera e il 31% (14 casi) manifestavano, oltre alla sintomatologia, anche reperti radiologici patologici.

I decessi con infezione nosocomiale (3 casi) costituivano il 1,21% rispetto al numero complessivo di morti con infezione da SARS-CoV-2 (247 pazienti). Rispetto al totale di decessi per qualsiasi causa di morte (1148) la prevalenza è pari al 0,26%. Se si considerano invece, i soggetti entrati in Ospedale con tampone negativo (946) la percentuale di casi nosocomiali è dello 0,31%.

Prendendo in considerazione anche i casi probabilmente nosocomiali (3+7, i.e. 10 casi), la percentuale è pari all' 4,04% rispetto al complessivo di decessi in tutti soggetti COVID-19 (ovverosia 247 casi) e il 0,87% rispetto al numero totale di decessi per qualsiasi causa di morte (1148). Tenuto conto dei i soggetti entrati in Ospedale con primo tampone negativo (946) la percentuale di casi nosocomiali e probabilmente nosocomiali è del 1.05%.

5.5 Analisi dal 20/11/2020 al 15/03/2021

Il periodo compreso tra il 20 novembre 2020 al 15 marzo 2021 è corrisposto in Italia alla seconda ondata pandemica con incremento notevole della diffusione del virus e marcato sovraccarico delle Strutture Ospedaliere. Essenzialmente, ad ora, tale frangente temporale può essere ritenuto la peggiore fase pandemica avutasi in Italia.

Il numero complessivo di decessi è stato 977, i deceduti COVID-19 positivi sono stati 570, mentre i pazienti entrati con tampone negativo e poi deceduti per qualsiasi causa di morte sono stati 681.

Durante questo periodo è stato registrato un elevato numero di decessi di pazienti positivamente durante il ricovero (dopo test all'ingresso negativo): sono stati rilevati 214 casi (pari al 56% rispetto al totale di 383 registrati durante tutto il periodo di studio).

L'età media di questo gruppo di pazienti è stato di 81,57 (DS 8,80) con percentuale di popolazione maschile pari al 55% (118 pazienti). Il numero medio di tamponi negativi prima della positivizzazione è stato di 3,11 (DS 1,76). Il numero medio giorni di degenza prima del rilevamento virale è stato di 12,48 (DS 8,67) con una mediana di 10,5 giorni (min 2 giorni, massimo 67 giorni).

In base alla classificazione proposta, 24 casi (11%) risultavano nosocomiali e il 46 casi (22%) erano classificati come probabilmente nosocomiali; ulteriormente, 35 casi (16%) erano inquadrati come indeterminati. Di contro, 94 casi (44%) risultavano probabilmente comunitari e 15 casi (7%) apparivano certamente di pertinenza comunitaria (grafico 8).

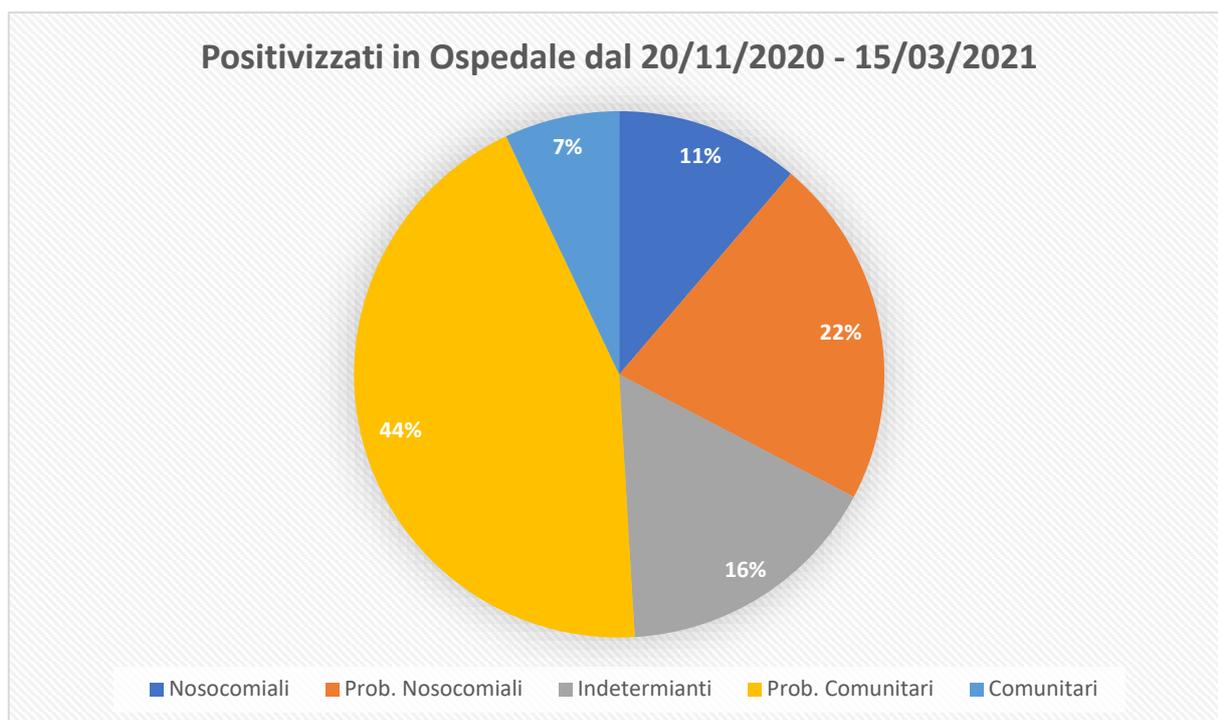


Grafico 8: classificazione dei positivizzati durante la degenza dal 20/11/2020 al 15/03/2021

Si consideri, altresì, che 116 pazienti (ovverosia il 54%) presentavano una sintomatologia infettivologica/respiratoria e 44 casi (21%) manifestavano anche reperti patologici polmonari.

I decessi con infezione certamente nosocomiale (24) costituivano il 4,7% rispetto al numero complessivo di morti con infezione da SARS-CoV-2 (510 pazienti). Rispetto al totale di decessi (977) per qualsiasi causa di morte la prevalenza è pari al 2,45%. Se si considerano invece, i soggetti entrati in Ospedale con tampone negativo (681) la percentuale di casi nosocomiali è dello 3,52%.

Prendendo in considerazione anche i casi probabilmente nosocomiali (24+46, i.e. 70 casi), la percentuale è pari al 13,72% rispetto al complessivo di decessi in tutti soggetti COVID-19 (ovverosia 510 casi) e il 7,16% rispetto al numero totale di decessi per qualsiasi causa di morte (977). Tenuto conto dei i soggetti entrati in Ospedale con primo tampone negativo (681) la percentuale di casi nosocomiali e probabilmente nosocomiali è del 10,28%.

5.6 Analisi dal 16/03/2021 al 31/12/2021

Il periodo dal 16 marzo 2021 al 31 dicembre 2021 ha rappresentato in Italia una fase di defervescenza virale, con decremento dei casi e riduzione della gravità clinica della patologia. Difatti, in tale periodo è stata propugnata una efficace campagna vaccinale su larga scala.

Il numero complessivo di decessi è stato 1755, i deceduti COVID-19 positivi sono stati 205, mentre i pazienti entrati con tampone negativo e poi deceduti per qualsiasi causa di morte sono stati 1592.

In tal contesto temporale sono stati registrati 42 decessi di pazienti (11% rispetto al totale di 383) positivizzati in Ospedale, dopo uno o più tamponi nasofaringei inizialmente negativi.

L'età media in questo gruppo di pazienti era di 84,83 anni (DS 6,47) con una percentuale di soggetti di sesso maschile pari al 60% (25 casi).

Il numero medio di tamponi negativi prima della positivizzazione è stato di 4,10 (DS 3,12); il tempo medio prima della diagnosi intraospedaliera (in seguito ad iniziale risultato negativo) è stato di 14,67 giorni (DS 11,76) con una mediana pari a 10 giorni (min 1 giorni, massimo 53 giorni).

In base alla classificazione proposta, 8 casi (19%) era classificati come nosocomiali e 7 pazienti (17%) erano inquadrato come probabilmente nosocomiali. 6 casi (14%) risultavano indeterminati. Invece, 17 casi (40%) erano probabilmente comunitari e 4 casi (10%) apparivano di evidente genesi comunitaria (grafico 9).

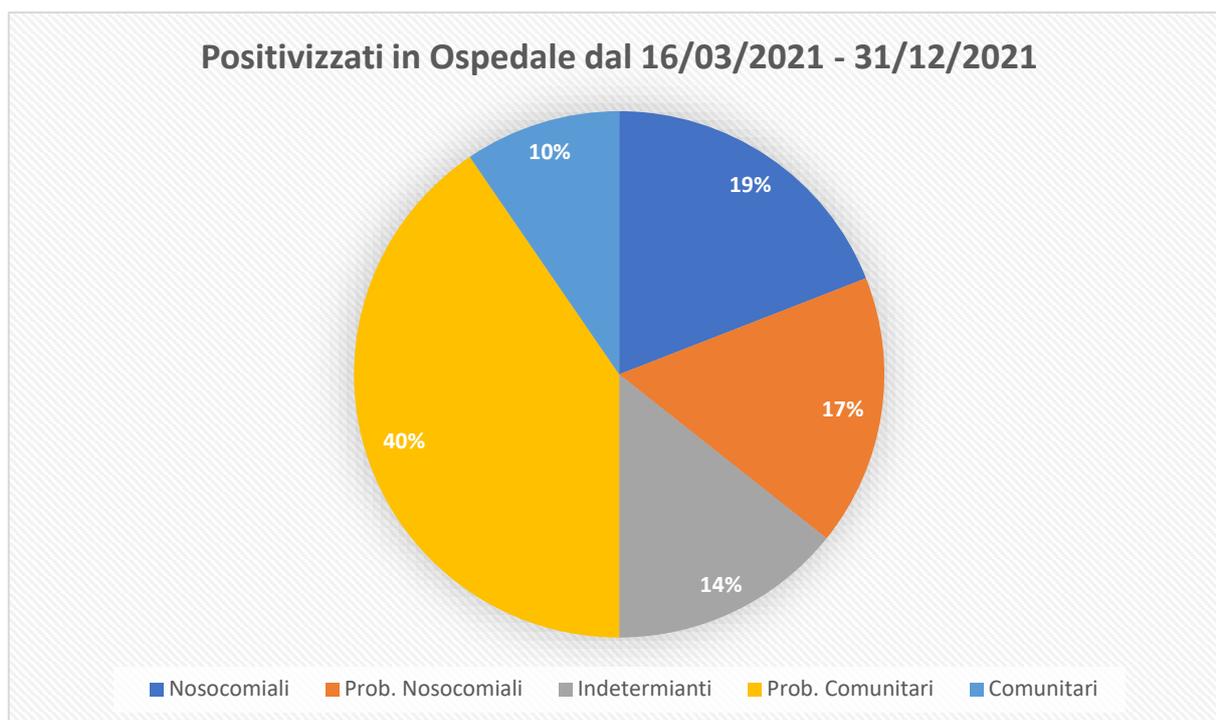


Grafico 9: classificazione dei positivizzati durante la degenza dal 16/03/2021 al 31/12/2021

21 pazienti (50%) manifestavano sintomi infettivi/respiratori all'ingresso ospedaliero ed, inoltre, 15 (36%) presentavano anche reperti radiologici polmonari patologici.

I decessi con infezione nosocomiale (8 casi) costituivano il 3,90% rispetto al numero complessivo di morti SARS-CoV-2 (205pazienti). Rispetto al totale di decessi (1755) per qualsiasi causa di morte la prevalenza è pari al 0,45%. Se si considerano invece, i soggetti entrati in Ospedale con tampone negativo (1592) la percentuale di casi nosocomiali è dello 0,50%.

Prendendo in considerazione anche i casi probabilmente nosocomiali (8+7, i.e. 15 casi), la percentuale è pari al 7,31% rispetto al complessivo di decessi in tutti soggetti COVID-19 (205 casi) e il 0,85% rispetto al numero totale di decessi per qualsiasi causa di morte (1755). Tenuto conto dei i soggetti entrati in Ospedale con primo tampone negativo (1592) la percentuale di casi nosocomiali e probabilmente nosocomiali è del 0,94%.

Il grafico 10 descrive la casistica dei casi nosocomiali più i probabilmente nosocomiali in confronto al totale dei decessi e ai decessi COVID-19 durante le varie fasi pandemiche.

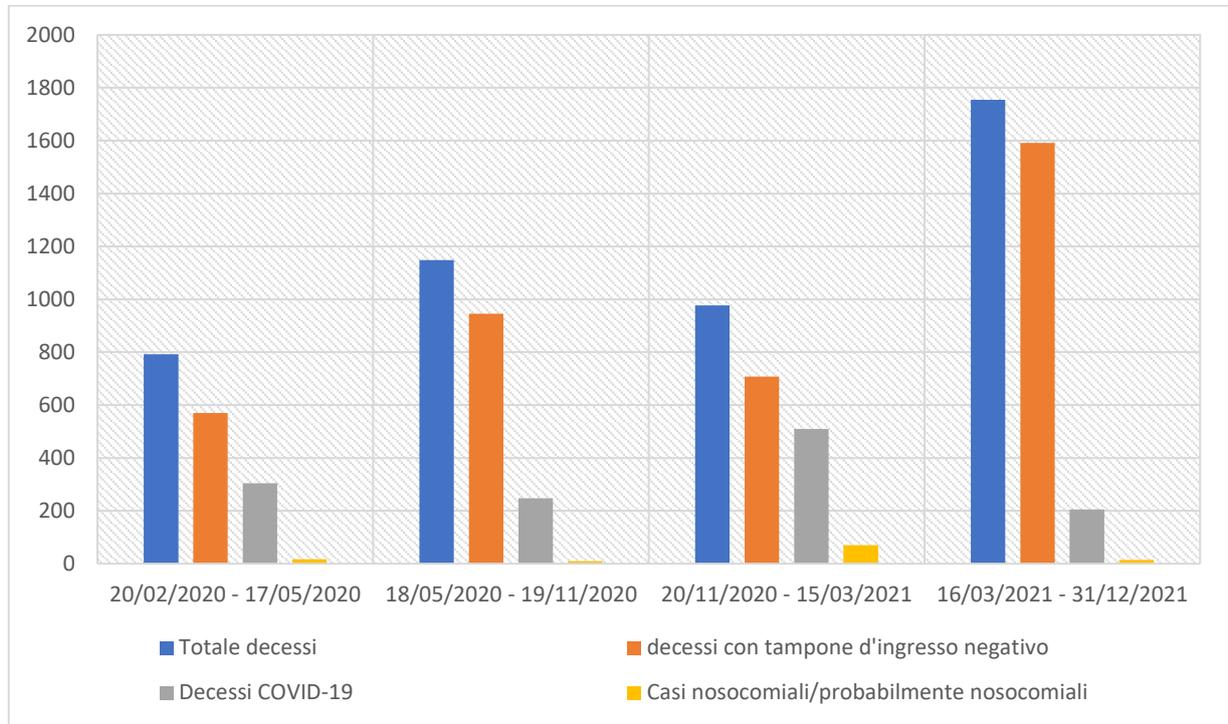


Grafico 10: casistica dei casi nosocomiali più i probabilmente nosocomiali in confronto al totale dei decessi, decessi con tampone d'ingresso negativo e ai decessi COVID-19 durante le varie fasi pandemiche

6. Discussione

Nel contesto pandemico si è inserita la problematica correlata ai danni derivanti dalle infezioni nosocomiali, più correttamente definite infezioni correlate all'assistenza. Nei casi di positivizzazione SARS-CoV-2 durante la degenza, la Struttura Sanitaria può essere chiamata a rispondere per inadempimento sociosanitario, a meno che non dimostri che l'infezione non è stata contratta in ambito nosocomiale (rientrando nel novero dei casi comunitari con iniziale test diagnostico falsamente negativo) oppure di aver osservato diligentemente e pedissequamente tutte le regole di condotta in quel momento accreditate dalle migliori scienze ed esperienza scientifica, ovvero dimostrando che l'infezione ha rappresentato un evento non altrimenti evitabile [79].

Invero, il grado di diligenza esigibile deve essere valutato in correlazione con le regole cautelari attualmente in vigore: a titolo esemplificativo, è necessario provare di aver individuato percorsi specifici, aver isolato correttamente i pazienti, aver utilizzato tutti i dispositivi di protezione individuale adeguati, aver applicato ogni procedura prevista dai protocolli sanitari, dalle disposizioni Ministeriali e dalle letterature [79].

Tale compito appare estremamente complesso e difficile, ragion per cui una infezione da SARS-CoV-2 presumibilmente contratta durante la degenza potrebbe anche rientrare (con precipuo riferimento al periodo più avanzato della pandemia) nel novero della c.d. responsabilità oggettiva. In tal senso, il fatto in sé di aver contratto il COVID-19 nel corso del ricovero (in un momento non gravato da particolari criticità oggettive ed insuperabili) può sottendere, *ex se*, una inadempienza professionale, ovvero presupporre una falla inerente le misure di contenimento del rischio infettivo.

In ogni caso, come già evidenziato, primariamente alla valutazione della corretta applicazione di tutte le procedure di prevenzione del contagio, da un punto di vista Medico-Legale è necessario comprendere se la positivizzazione al SARS-CoV-2 avvenuta durante la degenza (dopo iniziale test negativo), corrisponda effettivamente ad una infezione correlata all'assistenza. Difatti, come già

accennato, un iniziale tampone nasofaringeo negativo può celare un falso negativo correlato ad una procedura di prelievo imprecisa oppure ad una ridotta carica virale.

La prima parte della presente trattazione ha la finalità di proporre uno strumento standardizzato ed oggettivo che possa, in una prima fase valutativa, aiutare ad inquadrare correttamente il caso e capire se il contagio sia di pertinenza nosocomiale oppure comunitaria.

Al tal proposito, previa studio ed analisi multidisciplinare, è stata redatta una proposta di classificazione che inquadra i casi di positivizzazione durante il ricovero (dopo iniziale test diagnostico negativo) in 5 diverse categorie: casi correlati all'assistenza (i.e. nosocomiali), probabilmente correlati all'assistenza, indeterminati, probabilmente comunitari, e certamente comunitari. La classificazione prende essenzialmente in considerazione il tempo di positivizzazione rispetto all'ingresso ospedaliero, il quadro sintomatologico e i reperti radiologici (ove disponibili) al momento dell'accesso nosocomiale.

Ovviamente tale compito è estremamente complesso, considerato altresì che i sintomi respiratori/infettivi possono presentarsi anche in numerose altre patologie non COVID-19 [53] ed anche i reperti patologici non possono essere considerati patognomonici. Numerose altre condizioni patologiche possono mimare l'infezione da SARS-CoV-2.

In ogni caso l'obiettivo è inquadrare, con metodo per quanto più possibile oggettivo, i casi diagnosticati durante il ricovero e discernere gli eventi evidentemente nosocomiali, meritevoli (in caso di contenzioso) di una proposta transattiva in sede stragiudiziale. In tali casi, difatti, si presupporrebbe un tangibile rischio di soccombenza in eventuale sede giudiziale.

In ragione della finalità Medico-Legale nella valutazione del contenzioso e considerata l'eterogeneità clinica della patologia, è stata necessario applicare criteri stringenti e rigorosi onde evitare di sovrastimare dei casi nosocomiali.

La seconda fase del progetto ha raccolto i dati inerenti i decessi di pazienti positivizzati durante la degenza presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova; previa scrematura documentale, è stata applicata la classificazione valutativa Medico-Legale.

Quando le quattro fasi pandemiche sono state confrontate, abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative in termini di età ($p=0,0184$), osservando che i pazienti del quarto periodo erano più anziani rispetto a quelli della prima ondata. È interessante notare che il numero medio di tamponi negativi prima di diventare positivi è aumentato nel corso del periodo oggetto di analisi ($p<0,001$). Per quanto riguarda i sintomi e reperti di radiologia, abbiamo osservato differenze statisticamente significative tra le quattro fasi in termini di presenza di sintomi infettivi ($p=0,019$, onda 1: 44%, onda 4: 29%) nonché in termini di radiologia patologica ($p<0,001$ onda 1 : 62%, onda 4: 50%).

I risultati del presente progetto di ricerca hanno mostrato come la positivizzazione in ambiente ospedaliero (dopo iniziale tampone nasofaringeo negativo) riguardava principalmente soggetti di sesso maschile (57%); tale dato appare coerente con i dati già pubblicati in letteratura [53,80,81]. L'età media era di 81,83 anni, più elevata rispetto a quanto descritto da altri studi scientifici [53,80,81]. Inoltre, il tempo medio tra l'ingresso nosocomiale e la positivizzazione del tampone nasofaringeo (che orientativamente corrisponde anche all'evidente manifestazione clinica di malattia) era di 12,86 giorni, con una mediana di 10 giorni. Studi scientifici [80] riportano un tempo medio tra ospedalizzazione ed esordio sintomatico di 24,5 giorni.

In base alla analisi statistica, sono stati complessivamente rintracciati, dal 20 febbraio 2020 al 31 dicembre 2021, 383 decessi positivizzati al COVID-19 durante la degenza, dopo iniziale screening negativo. Rappresentano l'8,2% rispetto al totale dei decessi, e il 10,1% rispetto ai casi entranti Ospedale con tampone SARS-CoV-2 negativo.

Di questi, durante tutto il periodo oggetto di analisi, soltanto 41 casi sono stati classificati come infezioni correlate all'assistenza (11% rispetto ai 383 decessi) e invece 71 casi (19%) sono stati considerati probabilmente nosocomiali.

Orbene, il presente studio dimostra che solo una quota ridotta di casi positivizzati durante la degenza hanno un'origine prettamente nosocomiale.

Da un punto di vista Medico-Legale e valutazione del contenzioso, tale dato appare estremamente interessante: dimostra, difatti, che una eventuale diagnosi di COVID-19 durante la degenza (anche a fronte di iniziale screening negativo) non può e non deve essere considerata, *a priori*, una infezione correlata all'assistenza. Tali casi richiedono una approfondita valutazione clinica che tenga conto del intervallo temporale intercorso tra ingresso ospedaliero e diagnosi, dei sintomi e dei reperti radiologici (ove disponibili) relativi ai primissimi momenti di degenza ed, eventualmente ulteriori dati specifici ed individuali (eventuale tracciamento, ulteriori casi nello specifico reparto ecc.).

In base all'analisi eseguita, considerando il periodo dal 20/02/2020 al 31/12/2021, la percentuale di casi nosocomiali rispetto al totale di decessi per qualsiasi causa di morte è minimale ovvero pari al 0,87%. Se si considerano invece, i soggetti entrati in Ospedale con tampone negativo la percentuale di casi nosocomiali è dello 1,08%.

Tenuto conto anche dei casi probabilmente nosocomiali, la percentuale è del 2,39% rispetto al numero complessivo di decessi per qualsiasi causa di morte. Invece, relativamente ai soggetti entrati in Ospedale con primo tampone negativo la percentuale di casi nosocomiali più i probabilmente nosocomiali è del 2,95%. Tali valori risultano in linea, se non inferiori, rispetto alle casistiche pubblicate in letteratura.

Generalmente, i casi COVID-19 correlati all'assistenza sono stati riportati come percentuale sul totale dei pazienti ricoverati e sottoposti a screening [82].

Per esempio, una recente review [82] che ha preso in considerazione 5920 articoli pubblicati in letteratura, ha riportato una proporzione elevata di COVID-19 nosocomiale con percentuale tra il 18,5 % e il 65%, prima dell'implementazione delle misure di prevenzione (quindi durante l'inizio dell'emergenza pandemica). Secondo questa review, la maggioranza degli studi condotti dopo l'implementazione dei protocolli di contenimento infettivo riportano una percentuale bassa (inferiore al 6%) e solo pochi report descrivono percentuali più elevate tra il 15,40 e il 53,60%.

Sempre in base alla review di Ndongu et al. [82] il range percentuale di SARS-CoV-2 correlato all'assistenza era tra 6,48–35,00%, 0–46,29%, 4,60–19,00 e 0,02–53,60% rispettivamente in Spagna, Regno Unito, Canada e Stati Uniti.

Andando nello specifico, per esempio, Landoas et al. [80] riportano che durante la prima ondata pandemica la percentuale di COVID-19 nosocomiale era pari a 5,4% in un Ospedale Universitario Francese. Un modello statistico condotto dalla Public Health England (PHE) ha previsto che circa il 20% dei casi ospedalieri di COVID-19, durante la prima ondata, sono nosocomiali [83].

Uno studio giapponese del 2020 [84] descriveva una percentuale di infezioni SARS-CoV-2 correlate all'assistenza pari a 18,5%. Uno studio condotto in tre Ospedali Scozzesi riportavano una percentuale di infezioni correlate all'assistenza pari all'11% [53]. Ulteriormente, una analisi condotta in Ospedali del Regno Unito e italiano, durante la prima ondata pandemica, riscontrava una percentuale di casi COVID-19 nosocomiali pari al 12,5%. Inoltre, uno studio inglese, eseguito dal marzo al dicembre 2020, rilevava una percentuale di infezioni correlate all'assistenza pari a 0,5% (0.34–0.74) in pazienti ammessi presso “*acute National Health Service trust*” [58]. Infine, un recente studio spagnolo, pubblicato nel 2022, ha analizzato l'insorgenza delle infezioni SARS-CoV-2 correlate all'assistenza nell'Ospedale San Vincent del Raspeig di Alicante, nel periodo dal 21 gennaio al 15 marzo 2022; secondo questo studio, il 60,2% dei pazienti ammessi in Ospedale ha avuto diagnosi di COVID-19 nosocomiale [85].

In ogni caso, una comparazione piena tra la presente trattazione e gli anzidetti studi pubblicati in letteratura non è possibile: *in primis*, perché il campione da noi selezionato riguarda soltanto soggetti deceduti ed, inoltre, le attuali finalità riguardano aspetti Medico-Legali e valutativi in tema di contenzioso sanitario. Di contro tutti gli studi pubblicati in letteratura trattano essenzialmente aspetti clinici ed epidemiologici con un campione che riguardava anche soggetti successivamente guariti e non solo soggetti deceduti.

Dobbiamo comunque considerare che tutti gli studi pubblicati in letteratura (ed anche la presente trattazione) possono essere gravati ad una imperfetta stima dell'incidenza nosocomiale dell'infezione

da SARS-CoV-2: a causa dell'eterogeneità clinica dell'infezione, l'utilizzo di cut-off ristretti dal momento dell'ammissione ospedaliera può portare ad una sovrastima dei casi comunitari; viceversa il possibile ingresso in Struttura Sanitaria durante una fase completamente asintomatica può determinare ad una sopravvalutazione dei casi nosocomiali [58].

Dal presente progetto di ricerca emerge, altresì, una tangibile differenza della diffusione del COVID-19 correlato all'assistenza in base ai diversi periodi temporali (ovverosia delle diverse ondate).

Rileva sottolineare che, nel corso della prima ondata pandemica (che in Italia ha avuto luogo fino a circa metà maggio 2020), le Strutture Sanitarie hanno dovuto affrontare una emergenza eccezionale e inattesa. In tal contesto gli Ospedali erano sprovvisti di adeguati spazi per l'isolamento, di attrezzature, forniture, dispositivi individuali di sicurezza. In situazioni di emergenza assoluta anche la massima diligenza non può essere considerata sufficiente per evitare i contagi, a causa delle insuperabili difficoltà di gestione [35]. A causa delle difficoltà di prevenzione era lecito attendersi un incremento dei casi di diffusione nosocomiale del COVID-19.

In base al presente studio, dal 20/02/2020 al 17/05/2020 è stata registrata una percentuale più elevata di positivizzazione SARS-CoV-2 durante il ricovero (dopo iniziale screening negativo), tuttavia la percentuale dei casi nosocomiali e probabilmente nosocomiali (e anche il rapporto tra questi casi e il totale dei decessi) non risulta tangibilmente maggiore rispetto ai valori medi di tutto il periodo oggetto di studio. Di contro, se si considerano i periodi di minore circolazione virale (maggio-ottobre 2020 e marzo-dicembre 2021) la percentuale della prima fase pandemica è senza dubbio più alta.

In termini di gestione di contenimento anche i casi certamente nosocomiali potrebbero essere "giustificati" dalla particolare ed inattesa emergenza sanitaria che rendeva, di fatto, estremamente complicata e talora inattuabile una confacente strategia di contenimento del rischio infettivo da COVID-19.

Nel corso di tale frangente temporale (ovverosia sia la prima fase pandemica) sussistono validi elementi per poter "resistere" in giudizio anche ad eventuali contenziosi da accertata o probabile

infezione SARS-CoV-2 nosocomiale. Ovviamente, deve essere comprovata l'effettiva carenza di mezzi onde affrontare correttamente l'emergenza pandemica.

La maggiore incidenza dei casi nosocomiali e probabilmente nosocomiali coincidono, in base alla presente trattazione, alla seconda ondata pandemica (fine 2020 e primi mesi 2021). Sicuramente durante questo periodo il personale sanitario ha avuto il tempo, gli strumenti ed anche le conoscenze scientifiche per far fronte all'emergenza pandemica. È anche vero, tuttavia, che durante questa fase pandemica si è registrata una enorme diffusione virale con notevole incremento dei ricoveri ospedalieri con rapido sovraccarico.

In merito alla valutazione Medico-Legale del contenzioso, sicuramente le istanze relative a casi classificati come comunitari (in base alla classificazione proposta) andrebbero rigettate, in quanto non correlati ad un contagio intraospedalieri (trattandosi di casi in incubazione al momento dell'accesso nosocomiale con screening iniziale risultato falsamente negativo).

In riferimento ai casi nosocomiali ed anche probabilmente nosocomiali la valutazione è più complessa: in tal caso, possono sussistere elementi di soccombenza in un eventuale sede di giudizio; difatti, erano già ampiamente diffusi protocolli relativi al contenimento del rischio di contagio e le Strutture Sanitarie erano stati oramai fornite di strumenti e mezzi atti a fronteggiare la pandemia. Invero, l'eventuale sovraccarico ospedaliero e l'impossibilità materiale ad effettuare un adeguato isolamento dei pazienti (in considerazione del marcato incremento dei ricoveri e del necessario dovere di cura), qualora comprovato, può alleggerire la posizione del convenuto (i.e. il nosocomio) in riferimento al mancato contenimento dei contagi. Tuttavia, tale aspetto sarà sufficiente per considerare l'infezione correlata all'assistenza non altrimenti evitabile? Purtroppo tale quesito non può avere una risposta confacente ed universale per tutti gli episodi. Ogni caso dovrà essere valutato attentamente da una équipe che comprenda la Direzione Sanitaria, il Medico-Legale ed anche specialisti in Malattie Infettive, analizzando ogni aspetto relativo al ricovero e all'ambiente di degenza.

In ultimo, i periodi dal 18/05/2020 al 19/11/2020 e dal 16/03/2021 al 31/12/2021 sono stati caratterizzati da una bassa incidenza di pazienti positivamente durante la degenza (dopo screening negativo) e una minimale percentuale di casi nosocomiali e probabilmente nosocomiali (rispetto al totale di morti e decessi di pazienti ricoverati con primo tampone nasofaringeo negativo). Il primo frangente temporale (primavera-autunno 2020) corrisponde alla fase di minor circolazione e diffusione virale, i ricoveri ospedalieri erano limitati e vi era stato già adeguato approvvigionamento di strumenti e misure per far fronte all'emergenza pandemica. Tale condizione spiegherebbe il tasso ridotto di infezioni correlate all'assistenza. D'altro canto, da marzo 2021, benché la diffusione virale fosse comunque rilevante, l'ospedalizzazione e la gravità dei casi COVID-19 è andata scemando a fronte delle migliori conoscenze scientifiche, della maggiore efficacia delle cure ma soprattutto per l'ampia copertura vaccinale che ha permesso di contrastare efficacemente le conseguenze della pandemia. Tali aspetti giustificano la marcata riduzione dei decessi con infezione SARS-CoV-2 correlate all'assistenza a partire dalla primavera 2021.

In questi contesti temporali, benché i casi correlati all'assistenza siano limitati, è ragionevole affermare che i possibili contenziosi (da COVID-19 nosocomiale certo o probabile) presentano elevate possibilità di soccombenza in fase di giudizio. Difatti, durante questi periodi (al di là di casi specifici e particolari) è difficile rintracciare eventuali problematiche oggettive ed insuperabili (come, per esempio, scarse risorse, sovraffollamento, scarse conoscenze scientifiche iniziali) che possano giustificare l'infezione nosocomiale, ritenendola non altrimenti evitabile. Va da sé che, in termini generali, i casi certamente comunitari (ed anche probabilmente comunitari) presentano ampi margini di resistenza/opposizione in fase di giudizio, in quanto, attraverso l'applicazione dei criteri classificativi (associata anche ad ulteriori elementi specifici, ricavabili da un'analisi di tutta la documentazione sanitaria), è possibile dimostrare, in termini scientifici, che il contagio è avvenuto al di fuori del nosocomio.

Complessivamente, il presente progetto di ricerca fornisce una classificazione aggiornata sui casi COVID-19 positivamente durante la degenza ospedaliera, al fine stabilire l'eventuale genesi

nosocomiale o comunitaria in sede di contenzioso Medico-Legale. Lo studio dimostra che, dal 20/02/2020 al 31/12/2021 presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, una concreta quota di pazienti deceduti si è positivizzata durante il ricovero ma soltanto una ridotta percentuale di questi può essere considerata quale caso nosocomiale o probabilmente nosocomiale.

In ogni caso, lo studio presenta alcune limitazioni: *in primis*, il campione oggetto di studio prende in considerazione soltanto la popolazione di pazienti deceduti. In secondo luogo, non è stato possibile eseguire una valutazione genomica per identificare in ogni singolo caso, la variante del SARS-CoV-2 effettivamente responsabile dell'infezione.

7. Conclusioni

L'infezione SARS-CoV-2 correlata all'assistenza rappresenta una problematica di particolare interesse durante la pandemia. La stessa ha importanti ripercussioni sul Sistema Sanitario Nazionale, rappresentando anche una fonte di contenzioso sanitario Medico-Legale.

Difatti sono stati presentati diversi report che trattano la tematica, riportando anche percentuali elevate di COVID-19 nosocomiale.

Nel contesto sanitario, sono segnalati casi di *screening* negativo all'ingresso ospedaliero (tramite tampone nasofaringeo) e successiva diagnosi di infezione SARS-CoV-2 durante la successiva degenza. Tali casi non possono essere considerati, *a priori*, delle infezioni correlate all'assistenza ma richiedono un ampio approfondimento valutativo. Difatti, soprattutto durante la prima fase di infezione, il tampone nasofaringeo può risultare falsamente negativo per un'errata od incompleta procedura di campionamento oppure per una bassa carica virale nelle alte vie respiratorie.

A fronte di tali considerazioni, previa analisi della letteratura, il presente studio ha delineato criteri classificativi (sulla base delle tempistiche di diagnosi, sintomatologia e aspetti radiologici all'ingresso ospedaliero) per poter inquadrare e valutare, in eventuale sede di contenzioso sanitario, i casi positivizzati durante la degenza. Sicuramente, ai fini Medico-Legali è, altresì, necessario considerare il periodo temporale in cui è avvenuto il presunto contagio nosocomiale. Nella prima fase pandemica, le Strutture Sanitarie hanno dovuto affrontare una emergenza inattesa caratterizzata da carenza di strumentazioni, personale e mezzi di protezione individuale, sovraffollamento ospedaliero e ridotte conoscenze scientifiche. L'effettiva dimostrazione di tali criticità può alleviare, in sede di giudizio, la posizione della Struttura Sanitaria, nell'ipotesi di un evento non altrimenti evitabile anche con la massima diligenza del personale sanitario.

Di contro, nel corso del secondo periodo pandemico, sono state affrontate e risolte le iniziali criticità ed è stata registrata una riduzione dei ricoveri ospedalieri, principalmente a causa dell'ampia diffusione vaccinale. In tale contesto, le ipotesi difensive della Struttura Sanitaria, in caso di infezione COVID-19 correlata all'assistenza, sono più limitate.

Il progetto di ricerca ha, inoltre, analizzato la casistica dei decessi di pazienti positivamente durante la degenza (dopo iniziale screening SARS-CoV-2 negativo) presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova. È stato dimostrato che, dal 20/02/2020 al 31/12/2021, una concreta quota di pazienti deceduti si è positivamente nel corso del ricovero ma soltanto una ridotta percentuale di questi può essere considerata nosocomiale o probabilmente nosocomiale. In base ai risultati di questo studio, la percentuale di SARS-CoV-2 correlata all'assistenza risulta in linea, se non inferiore, rispetto alle casistiche pubblicate in letteratura.

La maggiore incidenza di infezioni SARS-CoV-2 certamente o probabilmente correlate all'assistenza si è registrata durante la prima ondata pandemica e, soprattutto, durante la seconda ondata (ovverosia nel periodo di autunno/inverno 2020-2021) allorché gli Ospedali in Italia sono stati gravati da un netto sovraffollamento a causa della grave diffusione virale.

Fermo restando che i criteri classificativi proposti consentono un inquadramento preliminare e oggettivo, i contenziosi relativi a presunta infezione SARS-CoV-2 correlata all'assistenza richiedono una attenta valutazione multidisciplinare che comprenda figure di Medicina Legale, Malattie Infettive e Direzione Sanitaria.

Riferimenti bibliografici

[1] Organization, W.H. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

[2] Camera dei Deputati Servizi Studi. XVIII Legislatura. PROVVEDIMENTO Misure sull'emergenza coronavirus (COVID-19) - Quadro generale 12 luglio 2022.

[3] World Health Organization. World Health Organization. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. Geneva: WHO; 2020. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11March2020

[4] Scarpa N, Sghedoni D, Valetto MR. COVID-19, la malattia da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2). III Ed. Quesiti clinici. 11(2); 2020.

[5] Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale. Roma: Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità; 2020.

[6] World Health Organization. COVID-19 Strategy Update, 14 April 2020. Geneva: WHO; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19

[7] Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.

[8] Rehman MFU, Fariha C, Anwar A, Shahzad N, Ahmad M, Mukhtar S, Farhan Ul Haque M. Novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A recent mini review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:612-623. doi: 10.1016/j.csbj.2020.12.033. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33398233; PMCID: PMC7773542.

[9] Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1), 727-32.

- [10] Doremalen NV, Morris DH, Holbrook MG, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382 (16), 1564-7.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm>
- [12] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020; 324 (8), 782-93.
- [13] Jones DL, Baluja MQ, Graham DW, et al. Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environmentbased spread of COVID-19. *Sci Total Environ.* 2020; 749, 141364.
- [14] Sunjaya AP, Jenkins C. Rationale for universal face masks in public against COVID-19. *Respirology.* 2020; 25 (7), 678-9.
- [15] Al-Awwal N, Dweik F, Mahdi S, El-Dweik M, Anderson SH. A Review of SARS-CoV-2 Disease (COVID-19): Pandemic in Our Time. *Pathogens.* 2022 Mar 17;11(3):368. doi: 10.3390/pathogens11030368. PMID: 35335691; PMCID: PMC8951506.
- [16] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75 (7), 1730-41.
- [17] Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (15), 896-7.
- [18] Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Diseases* 2020.

- [19] Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.
- [20] 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(10223):507–13.
- [21] Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*. 2003; 300 (5627), 1961-6.
- [22] Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ*. 2020; 369:m1710.
- [23] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239), 1771-8.
- [24] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223), 497-506.
- [25] Nota tecnica ad interim. Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica. Aggiornata al 23 ottobre 2020. Roma: Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità; 2020.
- [26] Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020; 35 (5), 1545-9.
- [27] Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020; 126, 108961.
- [28] Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295 (3), 715-21.
- [29] M Corman V, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by Real-Time RTPCR. *Euro Surveill* 2020; 26 (5), 210204e.

- [30] Long, B.; Carius, B.M.; Liang, S.Y.; Chavez, S.; Brady, W.J.; Koyfman, A.; Gottlieb, M. *Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. Am. J. Emerg. Med.* 2022, 54, 46–57.
- [31] Barranco R, Rocca G, Molinelli A, Ventura F. *Controversies and Challenges of Mass Vaccination against SARS-CoV-2 in Italy: Medico-Legal Perspectives and Considerations. Healthcare (Basel).* 2021 Sep 5;9(9):1163. doi: 10.3390/healthcare9091163. PMID: 34574937; PMCID: PMC8471123.
- [32] Pomara C, Sessa F, Ciaccio M, Dieli F, Esposito M, Giammanco GM, Garozzo SF, Giarratano A, Prati D, Rappa F, Salerno M, Tripodo C, Mannucci PM, Zamboni P. *COVID-19 Vaccine and Death: Causality Algorithm According to the WHO Eligibility Diagnosis. Diagnostics (Basel).* 2021 May 26;11(6):955. doi: 10.3390/diagnostics11060955. PMID: 34073536; PMCID: PMC8229116.
- [33] Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Available online: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html>
- [34] See, I.; Su, J.R.; Lale, A.; Woo, E.J.; Guh, A.Y.; Shimabukuro, T.T.; Streiff, M.B.; Rao, A.K.; Wheeler, A.P.; Beavers, S.F.; et al. *US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA* 2021, 325, 2448–2456.
- [35] Barranco R, Vallega Bernucci Du Tremoul L, Ventura F. *Hospital-Acquired SARS-Cov-2 Infections in Patients: Inevitable Conditions or Medical Malpractice? Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 9;18(2):489. doi: 10.3390/ijerph18020489. PMID: 33435324; PMCID: PMC7827479.
- [36] McQuoid-Mason D. *Hospital-acquired infections - when are hospitals legally liable?. S Afr Med J.* 2012;102(6 Pt 2):353-354. Published 2012 Apr 12. doi:10.7196/samj.5664
- [37] Meier BM, Stone PW, Gebbie KM. *Public health law for the collection and reporting of health care-associated infections. Am J Infect Control.* 2008;36(8):537-551. doi:10.1016/j.ajic.2008.01.015

- [38] Voidazan S, Albu S, Toth R, Grigorescu B, Rachita A, Moldovan I. *Healthcare Associated Infections-A New Pathology in Medical Practice?. Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):760. Published 2020 Jan 25. doi:10.3390/ijerph17030760
- [39] Allegranzi, B.; Nejad, S.B.; Combescure, C.; Graafmans, W.; Attar, H.; Donaldson, L.; Pittet, D. *Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. Lancet* 2011, 377, 228–241.
- [40] Zarb, P.; Coignard, B.; Griskeviciene, J.; Muller, A.; Vankerckhoven, V.; Weist, K.; Goossens, M.M.; Vaerenberg, S.; Hopkins, S.; Catry, B.; et al. *The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. Eurosurveillance* 2012, 17, 20316.
- [41] Magill, S.S.; Edwards, J.R.; Bamberg, W.; Beldavs, Z.G.; Dumyati, G.; Kainer, M.A.; Lynfield, R.; Maloney, M.; McAllister-Hollod, L.; Nadle, J.; et al. *Multistate point-prevalence survey of health care—Associated infections. N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 1198–1208.
- [42] Mehta, Y.; Gupta, A.; Todi, S.; Myatra, S.; Samaddar, D.P.; Patil, V.; Bhattacharya, P.K.; Ramasubban, S. *Guidelines for prevention of hospital-acquired infections. Indian J. Crit. Care Med.* 2014, 18, 149–163.
- [43] Khan, H.A.; Baig, F.K.; Mehboob, R. *Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control, and surveillance. Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2017, 7, 478–482.
- [44] World Health Organization. *Department of Communicable Disease, Surveillance, and Response. Prevention of hospital-acquired infections. In A Practical Guide, 2nd ed.; WHO: Lyon, France; Geneva, Switzerland, 2002.*
- [45] Tortora, G.J.; Funke, R.; Case, C.L.; Massa, S. *Elementi di Microbiologia; Pearson: Milano, Italy, 2008.*
- [46] Aitken, C.J.D. *Nosocomial spread of viral disease. Clin. Microbiol. Rev.* 2001, 14, 528–546.
- [47] Duce, J.F.; Nicolle, L. *Prevention of Hospital-Acquired Infections; WHO: Geneva, Switzerland, 2002.*

- [48] Jarvis, W.R. *Infection control, and changing health-care delivery systems. Em. Infect. Dis.* 2001, 7, 170–173.
- [49] Anderson, D.J. *Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2014, 35, 605–627. [CrossRef]
- [50] Jarvis, W.R. *Handwashing-the Semmelweis lesson forgotten? Lancet* 1994, 344, 1311–1312.
- [51] Scott, R., II. *The Direct Medical Costs of Healthcare-Associated Infections in U.S. Hospitals and the Benefits of Prevention. Division of Healthcare Quality Promotion National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases, Coordinating Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention.* 2009. Available online: https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/Scott_costPaper.pdf (accessed on 20 October 2020).
- [52] Kilgore, M.L.; Ghosh, K.; Beavers, C.M.; Wong, D.Y.; Hymel, P.A.; Brossette, S.E. *The Costs of nosocomial Infections. Med. Care* 2008, 46, 101–104.
- [53] Khan KS, Reed-Embleton H, Lewis J, Saldanha J, Mahmud S. *Does nosocomial COVID-19 result in increased 30-day mortality? A multi-centre observational study to identify risk factors for worse outcomes in patients with COVID-19. J Hosp Infect.* 2021 Jan;107:91-94.
- [54] Carter, B.; Collins, J.T.; Barlow-Pay, F.; Rickard, F.; Bruce, E.; Verduri, A.; Quinn, T.J.; Mitchell, E.; Price, A.; Vilches-Moraga, A.; et al. *Hospital-acquired COVID-19 infection: Examining the risk of mortality. The COPE-Hospital acquired Study (COVID in Older PEople). J. Hosp. Infect.* 2020, S0195-6701, 30344-3.
- [55] Rickman HM, Rampling T, Shaw K, Martinez-Garcia G, Hail L, Coen P, Shahmanesh M, Shin GY, Nastouli E, Houlihan CF. *Nosocomial Transmission of Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study of 66 Hospital-acquired Cases in a London Teaching Hospital. Clin Infect Dis.* 2021 Feb 16;72(4):690-693. doi: 10.1093/cid/ciaa816. PMID: 32562422; PMCID: PMC7337682.

- [56] Tani Y, Sawano T, Kawamoto A, Ozaki A, Tanimoto T. Nosocomial SARS-CoV-2 Infections in Japan: A Cross-sectional Newspaper Database Survey. *Int J Health Policy Manag.* 2020 Oct 1;9(10):461-463. doi: 10.34172/ijhpm.2020.75. PMID: 32610801; PMCID: PMC7719222.
- [57] Read JM, Green CA, Harrison EM, Docherty AB, Funk S, Harrison J, Girvan M, Hardwick HE, Turtle L, Dunning J, Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Hospital-acquired SARS-CoV-2 infection in the UK's first COVID-19 pandemic wave. *Lancet.* 2021 Sep 18;398(10305):1037-1038. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01786-4. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34391505; PMCID: PMC8360701.
- [58] Evans S, Stimson J, Pople D, Bhattacharya A, Hope R, White PJ, Robotham JV. Quantifying the contribution of pathways of nosocomial acquisition of COVID-19 in English hospitals. *Int J Epidemiol.* 2022 May 9;51(2):393-403. doi: 10.1093/ije/dyab241. PMID: 34865043; PMCID: PMC8690325.
- [59] Mimura K, Oka H, Sawano M. A perspective on hospital-acquired (nosocomial) infection control of COVID-19: usefulness of spatial separation between wards and airborne isolation unit. *J Breath Res.* 2021 Jul 30;15(4). doi: 10.1088/1752-7163/ac1721. PMID: 34293732.
- [60] Cheng T, Liu J, Liu Y, Zhang X, Gao X. Measures to prevent nosocomial transmissions of COVID-19 based on interpersonal contact data. *Prim Health Care Res Dev.* 2022 Jan 28;23:e4. doi: 10.1017/S1463423621000852. PMID: 35086594; PMCID: PMC8822327.
- [61] Kalin Ünüvar G, Doğanay M, Alp E. Current infection prevention and control strategies of COVID-19 in hospitals. *Turk J Med Sci.* 2021 Dec 17;51(SI-1):3215-3220. doi: 10.3906/sag-2106-156. PMID: 34289652; PMCID: PMC8771013.
- [62] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance definitions for COVID-19. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/surveillance-definitions>
- [63] Tattoli L, Dell'Erba A, Ferorelli D, Gasbarro A, Solarino B. Sepsis and Nosocomial Infections: The Role of Medico-Legal Experts in Italy. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(4):199. Published 2019 Oct 28. doi:10.3390/antibiotics8040199

- [64] Oneri D, Vitale AR. COVID 19 e responsabilità civile sanitaria.
<https://www.centrostudilivativo.it/covid-19-e-responsabilita-civile-sanitaria/>
- [65] MedMal e Covid-19: prospettive del contenzioso risarcitorio.
<https://www.insurancetrade.it/insurance/contenuti/osservatori/11853/medmal-e-covid-19-prospettive-del-contenzioso-risarcitorio>
- [66] Selini V. Il contagio da COVID-19 e la responsabilità organizzativa della struttura sanitaria.
<https://www.4clegal.com/hot-topic/contagio-covid-19-responsabilita-organizzativa-struttura-sanitaria>
- [67] De Rada D. Infezioni da Covid-19 e responsabilità organizzativa della struttura sanitaria.
<https://www.altalex.com/documents/news/2020/05/13/infezioni-da-covid-19-e-responsabilita-organizzativa-struttura-sanitaria>
- [68] Rapporto ISS COVID-19 n. 11/2020 Rev. Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica versione 17 aprile 2020
- [69] Beneš J, Džupová O, Poláková A, Sojková N. Repeatedly negative PCR results in patients with COVID-19 symptoms: Do they have SARS-CoV-2 infection or not? *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2021 Spring;70(1):3-9. English. PMID: 33853332.
- [70] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance definitions for COVID-19.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/surveillance-definitions>
- [71] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):577-582. doi: 10.7326/M20-0504. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32150748; PMCID: PMC7081172.

- [72] Cisbani E, Dini V, Grande S, Palma A, Rosi A, Tabocchini MA, Gasparrini F, Orlacchio A. *Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. Versione del 7 luglio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020).*
- [73] Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. *Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022 Aug 1;5(8):e2228008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008. PMID: 35994285.*
- [74] Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Gietaneh W, Birhan TY. *Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2021 Mar 11;21(1):257;*
- [75] Zaki N, Mohamed EA. *The estimations of the COVID-19 incubation period: A scoping reviews of the literature. J Infect Public Health. 2021 May;14(5):638-646;*
- [76] Cheng C, Zhang D, Dang D, Geng J, Zhu P, Yuan M, Liang R, Yang H, Jin Y, Xie J, Chen S, Duan G. *The incubation period of COVID-19: a global meta-analysis of 53 studies and a Chinese observation study of 11 545 patients. Infect Dis Poverty. 2021 Sep 17;10(1):119.*
- [77] *Deceto Legislativo n. 101 del 10 agosto 2018 – recepimento del regolamento UE 2016/679, noto come GDPR.*
- [78] *Garante per la protezione dei dati personali. Autorizzazione n. 9/2016 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica.*
- [79] Giova S. *Infezione da COVID-19 e responsabilità della struttura sanitaria. Actualidad Jurídica Iberoamericana. 2020; 12 bis2020:502-511. ISSN: 2386-4567*
- [80] Landoas A, Cazzorla F, Gallouche M, Larrat S, Nemoz B, Giner C, Le Maréchal M, Pavese P, Epaulard O, Morand P, Mallaret MR, Landelle C. *SARS-CoV-2 nosocomial infection acquired in a French university hospital during the 1st wave of the Covid-19 pandemic, a prospective study. Antimicrob Resist Infect Control. 2021 Aug 5;10(1):114.*
- [81] Jewkes SV, Zhang Y, Nicholl DJ. *Nosocomial spread of COVID-19: lessons learned from an audit on a stroke/neurology ward in a UK district general hospital. Clin Med (Lond). 2020*

Sep;20(5):e173-e177. doi: 10.7861/clinmed.2020-0422. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32719035; PMCID: PMC7539735.

[82] Ngandu NK, Mmotsa TM, Dassaye R, Thabetha A, Odendaal W, Langdown N, Ndwandwe D. Hospital acquired COVID-19 infections amongst patients before the rollout of COVID-19 vaccinations, a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2022 Feb 10;22(1):140. doi: 10.1186/s12879-022-07128-5. PMID: 35144556; PMCID: PMC8830001.

[83] Evans S, Agnew E, Vynnycky E, Stimson J, Bhattacharya A, Rooney C, Warne B, Robotham J. The impact of testing and infection prevention and control strategies on within-hospital transmission dynamics of COVID-19 in English hospitals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2021 Jul 19;376(1829):20200268. doi: 10.1098/rstb.2020.0268. Epub 2021 May 31. PMID: 34053255; PMCID: PMC8165586.

[84] Harada S, Uno S, Ando T, Iida M, Takano Y, Ishibashi Y, et al. Control of a nosocomial outbreak of COVID-19 in a University Hospital. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(12):512.

[85] Caro-Martínez E, Abad-Collado S, Escrivá-Cerrudo B, García-Almarza S, García-Ródenas MDM, Gómez-Merino E, Serrano-Mateo MI, Ramos-Rincón JM. Nosocomial COVID-19 Infection in a Long-Term Hospital in Spain: Retrospective Observational Study. *Medicina (Kaunas).* 2022 Apr 21;58(5):566. doi: 10.3390/medicina58050566. PMID: 35629983; PMCID: PMC9143631.

*“Se sarò in terra, mi alzerai
Se farà freddo, brucerai*

*Ovunque sarai, ovunque sarò
In ogni gesto io ti cercherò
Se non ci sarai, io lo capirò
E nel silenzio io ti ascolterò”*

*A mia nonna
Per il suo amore, la sua forza
Per avermi veramente capito
Ovunque tu sia.*