



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 18/2020

Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e *outcome* dei pazienti COVID-19

Gruppo ISS Ricerca traslazionale COVID-19

Versione del 26 aprile 2020

Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e *outcome* dei pazienti COVID-19

Versione del 26 aprile 2020

Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19

Anna Ruggieri, Elena Ortona, Maria Cristina Gagliardi, Luigi Bertinato, Andrea Cara, Antonio Capocéfalo, Maria Vincenza Chiantore, Eliana M. Coccia, Paola Di Bonito, Barbara Ensoli, Fabio Magurano, Sabrina Mariotti, Luisa Minghetti, Donatella Negri, Roberto Nisini, Lorenza Scotti, Marco Sgarbanti, Silvia Vendetti

In collaborazione con

Centro di riferimento per la Medicina di Genere
e in particolare con Simona Anticoli che ha elaborato i grafici

Istituto Superiore di Sanità

Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020.

Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19

2020, 7 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 18/2020

Le evidenze raccolte fino ad oggi indicano chiaramente che esistono differenze di sesso e genere importanti nel contesto della pandemia da COVID-19. Questo è quanto emerge sia dalla percentuale dei contagi, sia dal tasso di letalità. Comprendere i diversi meccanismi alla base di queste differenze potrà essere importante per disegnare strategie di prevenzione e di cura genere specifiche. Si raccomanda quindi la raccolta e l'analisi dei dati, epidemiologici e clinici, disaggregati per sesso sia a livello nazionale che internazionale.

Istituto Superiore di Sanità

Recommendations for the collection and analysis of data disaggregated by sex related to incidence, manifestations, response to therapies and outcomes in COVID-19 patients. Version April 26, 2020.

ISS COVID-Translational research

2020, 7 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 18/2020 (in Italian)

Emerging data, either the infection rate as well as the lethality rate, highlight sex and gender differences in the context of the COVID-19 pandemic. The comprehension of the mechanisms underlying those differences will be important in designing gender-specific prevention and treatment strategies. Therefore, it is recommended to disaggregate by sex the collection and analysis of epidemiological and clinical data from COVID-19 patients, at national and international level.

Per informazioni su questo documento scrivere a: anna.ruggieri@iss.it

Citare questo documento come segue:

Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Sandra Salinetti e Paola De Castro)

© Istituto Superiore di Sanità 2020
viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma



Indice

| | |
|---|---|
| Introduzione | 1 |
| Dati epidemiologici..... | 2 |
| Possibili meccanismi alla base delle differenze di genere | 5 |
| Conclusioni | 6 |
| Bibliografia | 7 |

Introduzione

Sia il sesso che il genere (termini che si riferiscono rispettivamente alle caratteristiche biologiche e socioculturali dell'individuo) sono importanti fattori di rischio e di risposta alle malattie sia non trasmissibili sia trasmissibili, come le infezioni.

Per quanto riguarda le malattie infettive virali, le donne hanno una maggiore suscettibilità rispetto agli uomini, ma negli uomini si osserva un *outcome* (esito) peggiore. Le ragioni alla base di ciò possono essere spiegate da differenze associate al genere, ossia alle diverse abitudini sociali e comportamentali che portano ad una maggiore esposizione delle donne alle malattie infettive. È noto infatti che le donne sono maggiormente impegnate nella cura dei malati e un numero maggiore di donne rispetto agli uomini svolge attività di operatore sanitario.

Tuttavia, la differenza fra uomini e donne nella gravità delle malattie infettive virali è dovuta a differenze legate al sesso, definite cioè da fattori biologici. Un ruolo cruciale in queste differenze è quello della risposta immunitaria, sia innata che acquisita, più efficace nelle donne rispetto agli uomini. I principali fattori legati al sesso alla base della diversa risposta immunitaria sono:

- i) gli effetti opposti degli ormoni sessuali, estrogeni e androgeni, i primi immunostimolanti (e soggetti a variazioni nel corso della vita), i secondi immunosoppressivi
- ii) i fattori genetici ed epigenetici legati all'arricchimento sul cromosoma X di geni e di regolatori dell'espressione genica (es. microRNA) che codificano fattori della risposta immunitaria alle infezioni (es. recettori Toll-like, interleuchine, chemochine).

Dati epidemiologici

Analogamente ad altre infezioni, anche nella COVID-19 si sta osservando una differenza fra i due sessi. Infatti, dai dati epidemiologici fino ad oggi disponibili è emerso che esistono differenze tra uomini e donne nelle manifestazioni cliniche e negli esiti dell'infezione da SARS-CoV-2. Nello specifico, dati aggiornati al 24 febbraio 2020, mostrano che in Cina gli uomini hanno presentato manifestazioni cliniche più severe rispetto alle donne e un tasso di letalità più elevato, pari al 4,7% a fronte del 2,8% riscontrato nelle donne (1-3) (Figura 1).

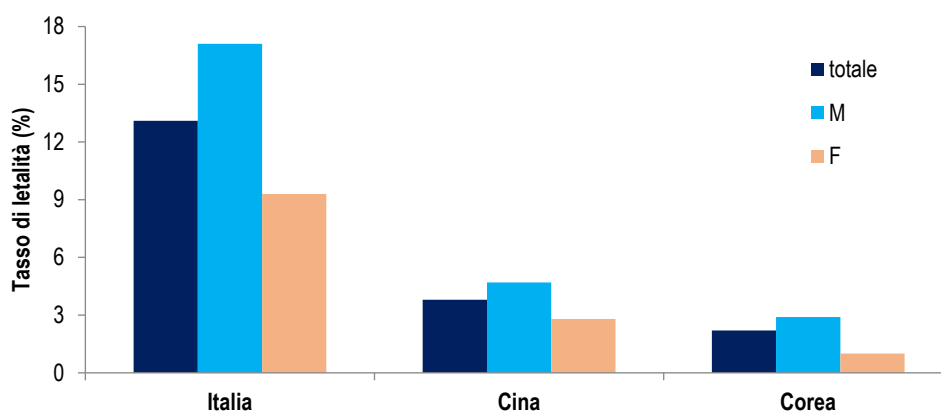


Figura 1. Tasso di letalità per COVID-19 totale e disaggregato per sesso in Italia, Cina e Corea (i dati italiani sono aggiornati al 23 aprile, quelli cinesi al 24 febbraio e quelli coreani al 18 aprile 2020)

I dati italiani e coreani confermano questo andamento con un tasso di letalità molto maggiore negli uomini rispetto alle donne. In entrambi i Paesi, inoltre, l'andamento si mantiene costante in tutte le fasce d'età (4,5) e la disparità fra i sessi si amplifica avanzando con gli anni raggiungendo il valore più alto nelle fasce di età oltre i 70 anni, con l'eccezione della fascia di età >89 anni in cui la popolazione femminile è numericamente molto maggiore rispetto a quella maschile (Figura 2).

Per quanto riguarda le differenze nella percentuale di contagi, in Cina non si osservano differenze tra uomini e donne mentre in Corea le donne sono risultate maggiormente suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 (il 60% dei casi confermati è rappresentato da donne secondo i dati aggiornati al 18 aprile) (5) (Figura 3 e 4). In Italia, la percentuale di casi confermati positivi è simile nei due sessi, nelle fasce di età 0-60 anni, mentre nelle fasce 60-80 anni si osserva una prevalenza di casi di infezione negli uomini, con 32.235 casi confermati vs. 20.988 nelle donne (in base ai dati presenti nel bollettino di sorveglianza integrata COVID-19 dell'Istituto Superiore di Sanità ISS del 23 aprile) (4). Nelle fasce di età >90 anni si osserva invece una maggiore distribuzione dei casi fra le donne (9.429 donne vs. 2.888 uomini). Le differenze di genere nella distribuzione dei casi COVID-19, possono essere spiegate con la diversa composizione demografica nelle diverse fasce di età e con la diversa esposizione al contagio legata alle attività professionali (come ad esempio gli operatori sanitari fra i quali prevale il sesso femminile) o con le abitudini sociali (le donne più spesso degli uomini svolgono attività di *caregiver*).

Non sono ancora disponibili informazioni certe sulle differenze di genere nelle percentuali di guarigione, anche a causa della mancanza di una definizione univoca di "caso guarito", né degli effetti off-label delle terapie utilizzate, né ovviamente dei risultati ottenuti dai protocolli terapeutici approvati da AIFA (circa una dozzina) attualmente in corso.

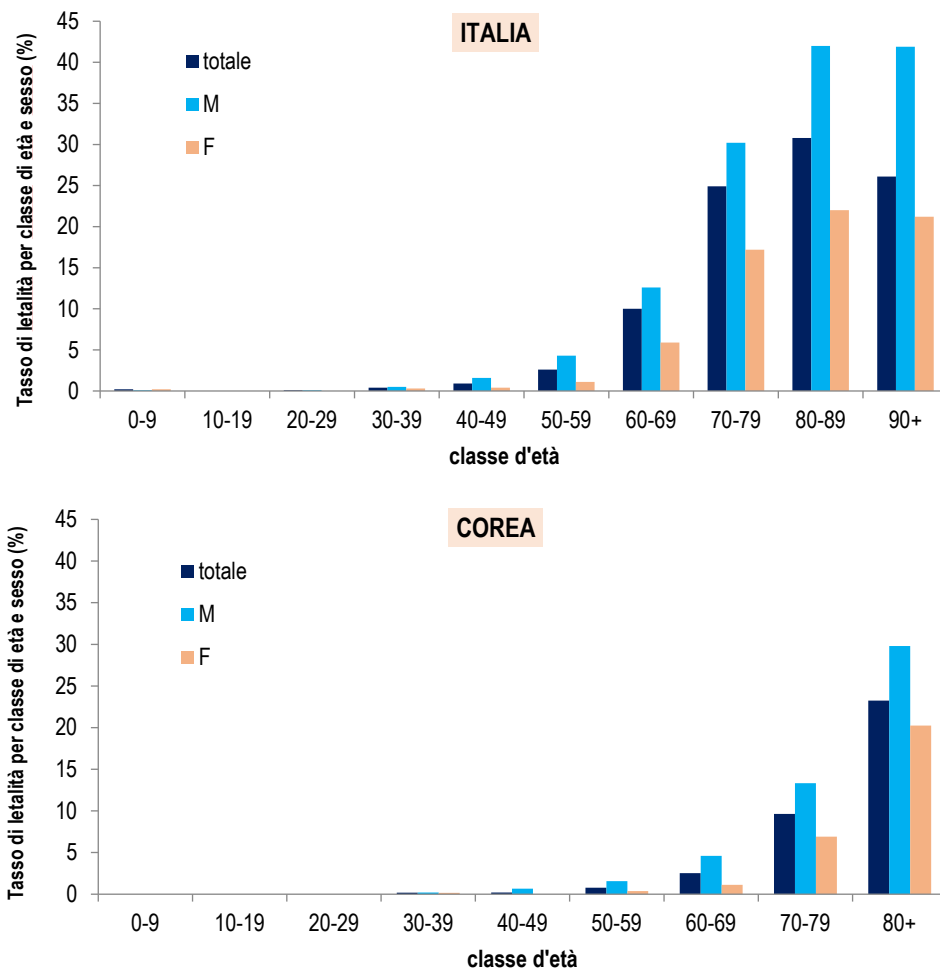


Figura 2. Tasso di letalità per classe di età e sesso in Italia e in Corea

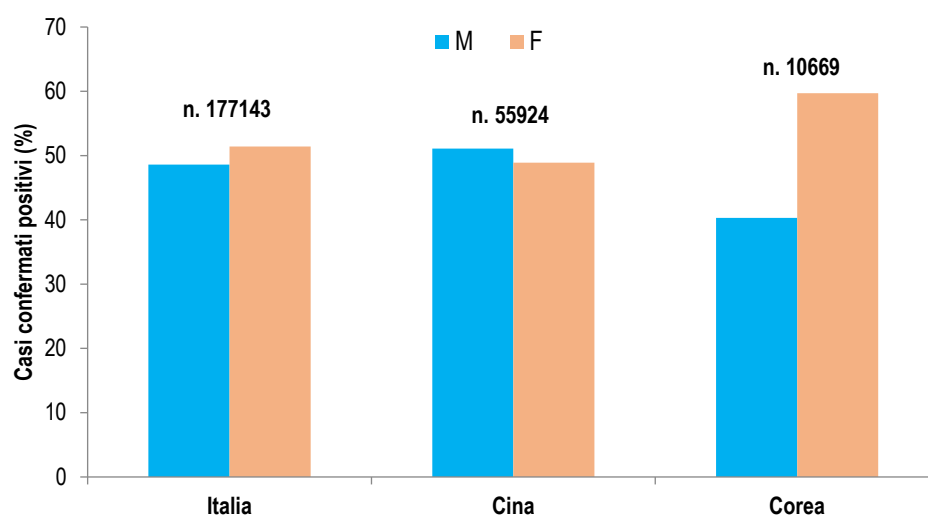


Figura 3. Percentuale di casi positivi di COVID-19 nei due sessi in Italia, Cina e Corea (i dati italiani sono aggiornati al 23 aprile, quelli cinesi al 24 febbraio e quelli coreani al 18 aprile 2020)

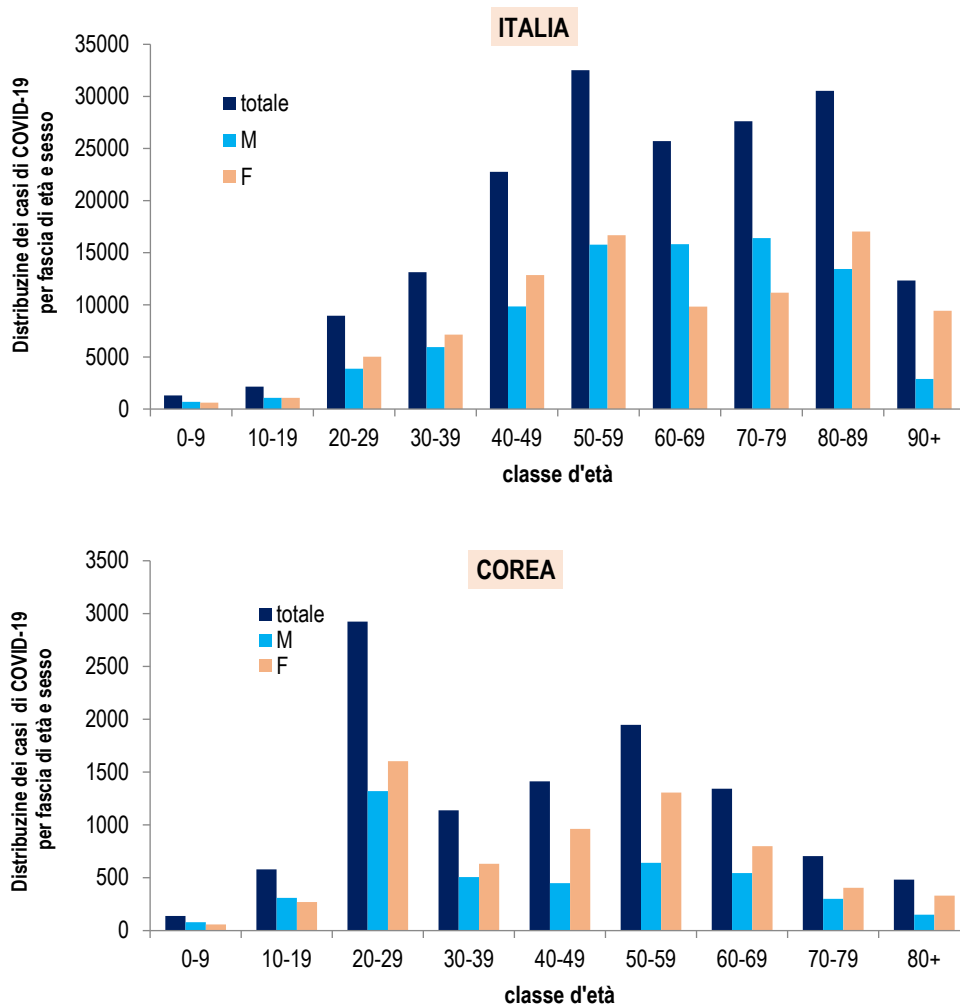


Figura 4. Distribuzione dei casi positivi di COVID-19 per classe di età e sesso in Italia e in Corea

Da quanto sopra riportato, appare chiaro come, dal punto di vista epidemiologico, il virus SARS-CoV-2 non si discosti dagli altri coronavirus responsabili di epidemie, come i virus SARS-CoV e MERS-CoV. Infatti, studi riguardanti le epidemie di SARS e MERS, la prima avvenuta negli anni 2002-2003, la seconda nel 2010, hanno registrato un'incidenza più elevata, un decorso più severo e un tasso di letalità più alto negli uomini rispetto alle donne, specialmente nelle fasce d'età più avanzate (6-8).

Possibili meccanismi alla base delle differenze di genere

Fra i meccanismi che concorrono a determinare le differenze di genere nella letalità da SARS-CoV-2 si possono considerare le differenze negli stili di vita, quale la dipendenza dal fumo, più frequente nel sesso maschile. Inoltre, le comorbidità preesistenti, quali ipertensione, malattie cardiovascolari e malattie polmonari croniche (BPCO) che sono presenti quasi sempre nei casi COVID-19 gravi e letali, tendono ad essere più frequenti e più severe negli uomini.

Tuttavia, i meccanismi biologici sono da considerarsi i principali responsabili della disparità sessuale osservata. Come già citato, la risposta immunitaria, sia innata che adattativa, è in generale più pronta e intensa nelle donne che negli uomini e questo potrebbe giocare un ruolo importante nella progressione della COVID-19, divergente fra i sessi.

Gli ormoni sessuali femminili e maschili, in particolare gli estrogeni e gli androgeni, non solo hanno un effetto immunomodulatore, ma nel caso di SARS-CoV-2 potrebbero essere coinvolti nel meccanismo stesso d'infezione. Il virus infatti entra nelle cellule bersaglio dell'apparato respiratorio legandosi al recettore ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*, enzima di conversione dell'angiotensina), enzima che regola la vasocostrizione ed è presente sulle cellule dell'epitelio polmonare, dove svolge un ruolo protettivo dai danni causati dalle infezioni, infiammazioni e stress. Il legame di SARS-CoV-2 ad ACE2 fa diminuire l'espressione di questo recettore e lo sottrae così allo svolgimento della sua funzione di protezione polmonare.

Gli estrogeni inducono un aumento dell'espressione del recettore ACE2, suggerendo che, almeno nelle donne in età fertile, anche dopo l'infezione questo enzima riesca a svolgere la sua funzione protettiva, in particolare nei confronti dei polmoni. Negli uomini, sembra invece che gli ormoni androgeni svolgano un ruolo patogenetico nel modulare l'espressione di enzimi cellulari come la serina proteasi TMPSSR2, coinvolti nelle fasi che seguono l'attacco del virus al recettore, ossia nell'entry virale, favorendo la diffusione dell'infezione nelle cellule polmonari.

Anche il milieu genetico gioca un ruolo cruciale nelle differenze fra i sessi nei riguardi di molte malattie. È noto che le cellule femminili di mammifero hanno due cromosomi X mentre quelle maschili hanno un cromosoma X e un cromosoma Y. Nelle cellule femminili, per impedire la ridondante espressione dei prodotti dei geni presenti in doppia copia sui cromosomi X, fisiologicamente si verifica una inattivazione casuale di uno dei due cromosomi. Poiché il meccanismo di inattivazione è imperfetto, restano delle porzioni cromosomiche che sfuggono all'inattivazione, e come conseguenza, geni presenti in queste zone possono essere sovra-espressi nel sesso femminile. ACE2 è codificato nel cromosoma X proprio in una regione che sfugge all'inattivazione, sostenendo così l'ipotesi di una maggiore espressione di questa proteina nelle donne che avrebbero il vantaggio di essere protette dalle complicanze e fatalità dell'infezione COVID-19.

Conclusioni

Da quanto noto e da quanto ipotizzato si evince l'importanza di effettuare studi specifici, nel tempo, anche retrospettivi, per i) valutare il ruolo delle risposte immunitarie, innata ed adattativa e degli ormoni sessuali nelle differenze di genere riscontrate durante questa pandemia, (come per esempio il ruolo della terapia ormonale sostitutiva in donne colpite da COVID-19) e ii) comprendere il ruolo dei geni che sfuggono all'inattivazione di uno dei due cromosomi X nelle cellule femminili e dei loro regolatori, quali i microRNA. Tutto ciò con il fine non solo di identificare determinanti patogenetici sesso-specifici di suscettibilità e di progressione della COVID-19, ma anche di fornire strumenti di conoscenza per lo sviluppo di una terapia personalizzata.

La comprensione di meccanismi sesso/genere correlati in relazione alla pandemia non sono da considerarsi un'opzione aggiuntiva alla ricerca, bensì un aspetto fondamentale per garantire interventi sanitari globali equi ed efficaci per ogni individuo.

L'Italia insieme ad alcuni altri Paesi EU ed extra-EU ha stabilito dall'inizio della epidemia COVID-19 un sistema di sorveglianza integrata per la raccolta dei dati di infezione da SARS-CoV-2 e di letalità disaggregati per sesso. Tutti i Paesi, nell'ottica di una salute globale dovrebbero urgentemente allinearsi e fronteggiare questa realtà nella conduzione degli interventi sanitari per la COVID-19 (9).

Al fine quindi di comprendere le differenze di genere e creare soluzioni più appropriate per l'impatto di COVID-19 su donne e uomini si propone a livello internazionale, nazionale e regionale di:

- raccogliere sistematicamente e segnalare i dati disaggregati per sesso ed età relativi a COVID-19;
- progettare la ricerca in un'ottica di genere-specificità per consentire un'analisi della sicurezza ed efficacia degli strumenti diagnostici, dei farmaci candidati o già utilizzati e dei vaccini;
- presentare tutti i dati disaggregati per sesso nelle pubblicazioni *peer-reviewed* della ricerca correlata a COVID-19;
- ottenere garanzie da parte delle agenzie di finanziamento della ricerca ed i comitati etici per l'applicazione di approccio sensibile alla dimensione di genere;
- effettuare una analisi comparativa con altri Paesi dei dati disaggregati per sesso, ad esempio per quanto riguarda la letalità.

Per questo ultimo punto ci si propone di raccogliere i dati a livello internazionale, anche grazie alla collaborazione con l'International Gender Medicine Society (IGM), al fine di ottenere un quadro completo delle differenze di genere in tutti i Paesi, per capire se e come differenze climatiche ed ambientali, abitudini e stili di vita, diversi sistemi sanitari, terapie e "care" dei pazienti possano influenzare la suscettibilità e l'esito della malattia.

A lungo termine, una volta usciti dall'emergenza, la comprensione dei meccanismi alla base delle differenze di sesso e di genere ci permetterà di capire perché alcune persone sono più a rischio di altre, di identificare marcatori predittivi di severità della malattia e di individuare la cura migliore per ogni individuo, anche in base al genere.

Bibliografia

1. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, Xiong Y, Cheng Z, Gao S, Liang K, Luo M, Chen T, Song S, Ma Z, Chen X, Zheng R, Cao Q, Wang F, Zhang Y. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020. pii: ciaa270. doi: 10.1093/cid/ciaa270.
2. World Health Organization. *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16-24 February 2020*. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
3. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, Shi J, Zhou M, Wu B, Yang Z, Zhang C, Yue J, Zhang Z, Renz H, Liu X, Xie J, Xie M, Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020. pii: S0091-6749(20)30495-4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
4. Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale 23 aprile 2020-ore 16:00. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_23-aprile-2020.pdf
5. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Weekly report on the COVID-19 situation in the Republic of Korea (As of April 18, 2020) Available from: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30501000000&bid=0031&list_no=366991&act=view#
6. Karlberg J, Chong DS, Lai WY. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol* 2004;159(3):229-31.
7. Leong HN, Earnest A, Lim HH, Chin CF, Tan C, Puhaindran ME, Tan A, Chen MI, Leo YS. SARS in Singapore—predictors of disease severity. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35(5):326-31.
8. Alghamdi IG, Hussain II, Almalki SS, Alghamdi MS, Alghamdi MM, El-Sheemy MA. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. *Int J Gen Med* 2014; 7:417-23.
9. Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curro M. Sex and gender equity research: rationale for the SAGER Reporting Guidelines and recommended use. *Research Integrity and Peer Review* 2016;1:2. DOI: 10.1186/s41073-016-0007-6

Rapporti ISS COVID-19

Accessibili da <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19. Versione del 7 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 28 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2 Rev./2020)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti.
Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 31 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3 Rev./2020)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali sociosanitarie. Versione del 17 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020 Rev.)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor.
Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020).
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19.
Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19.
Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2. Versione del 29 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).
8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS.
Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 30 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020).
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19.
Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 3 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).

10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19.
Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2
Versione del 7 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).
11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica
Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/nasofaringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 7 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020).
12. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M.
Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Versione del 13 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19.
Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19. Versione del 15 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).
14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19.
Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
15. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19.
Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 15/2020).
16. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19.
Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. Versione del 19 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 16/2020).
17. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19.
Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. Versione del 19 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 17/2020).
18. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19.
Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).