Amalia Sanna Passino

COVID19-AIMS

14-3

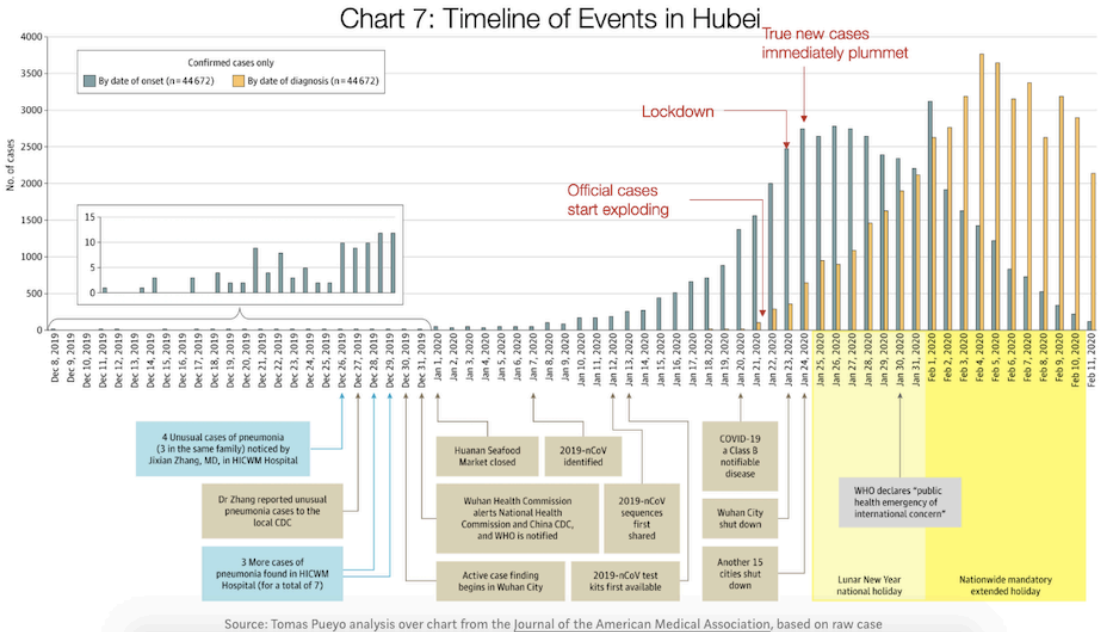
CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA POLMONITE INTERSTIZIALE DA COVID-19-Pier Valerio Mari

È un tema abbastanza difficile da trattare, perché le evidenze scientifiche sono in divenire, non ci sono linee guida da seguire, segni o presentazioni tipiche, ma tutto va ancora compreso appieno.

Un editoriale del Lancet titola "*Covid-19: fighting panic with information*" (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30379-2/fulltext), e sottolinea come sia necessario evitare gli errori di comunicazione. Non stiamo lottando contro un'epidemia ma contro un'infodemia, perché effettivamente si susseguono notizie false e alterate: si può reinfettare un paziente? Quanto tempo dura il virus su una superficie di plastica o metallo? Come si fa diagnosi? C'è un segno tipico della malattia da COVID-19? Sono tutte domande alle quali si cercherà di dare risposta.

Elemento fondamentale nella scienza, ancora di più in questo momento è il d*ata sharing*: scopo di queste lezioni è anche il solo connetterci fra di noi, che sia come AIMS o come altre istituzioni, perché è necessario comprendersi e parlare lo stesso linguaggio scientifico, condividere le attuali conoscenze che seppur inadeguate un giorno potrebbero portare alla soluzione del problema che ci affligge.

Qual è stato il problema di questa pandemia?
Nella *timeline* si osservano gli eventi degli ultimi mesi a Hubei, quindi a Wuhan, ma in realtà le cose non stanno esattamente come è stato riportato in questo lavoro (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130) e non abbiamo una conoscenza così precisa dei casi, né a livello mondiale né nella regione cinese di Wuhan.



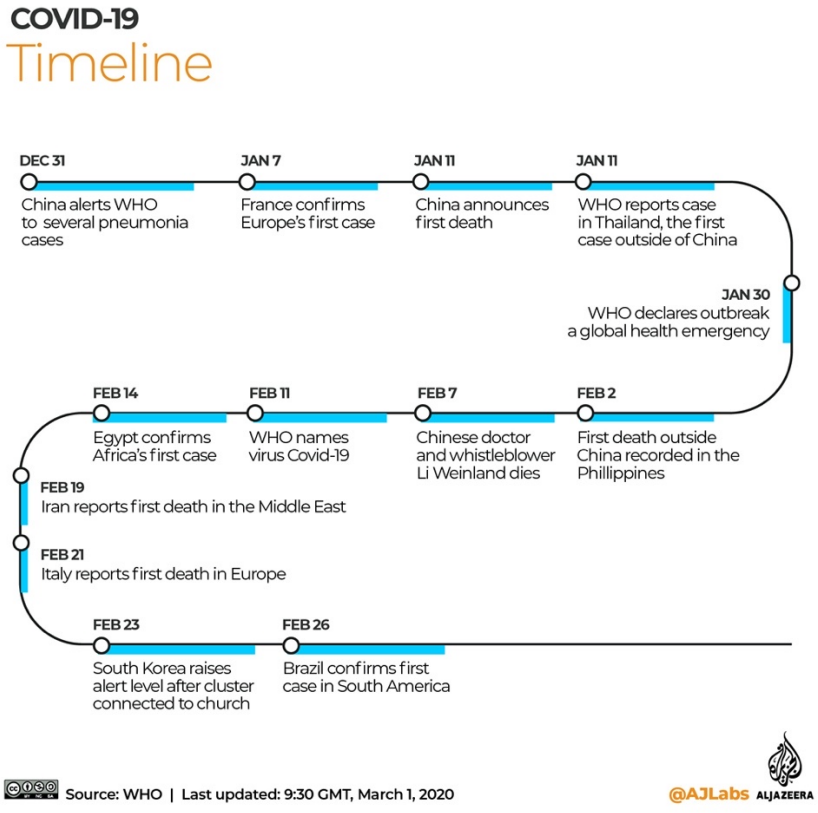
Abbiamo dei modelli statistici che si stanno rivelando drammaticamente efficaci nel descrivere quello che è successo: ci sono per esempio due picchi, rappresentativi il primo dei pazienti che sono stati diagnosticati subito nei vari ospedali cinesi, il secondo dei pazienti che sospettiamo abbiano fatto partire la diffusione al di fuori della Cina, visto il periodo di incubazione non ben definito ma attestato sui 2-14 giorni. Quindi attenzione, perché la *timeline* degli eventi è particolarmente confusa fra novembre e dicembre, mentre il quadro diventa più chiaro con l'inizio di gennaio, per una serie di motivi tra i quali anche l'instabilità politica cinese.

Date critiche
Sono poche:

- Il 31/12/19 compaiono i primi *report* ufficiali dai medici di Wuhan, che iniziano ad avvisare di alcune polmoniti interstiziali molto strane e particolari.

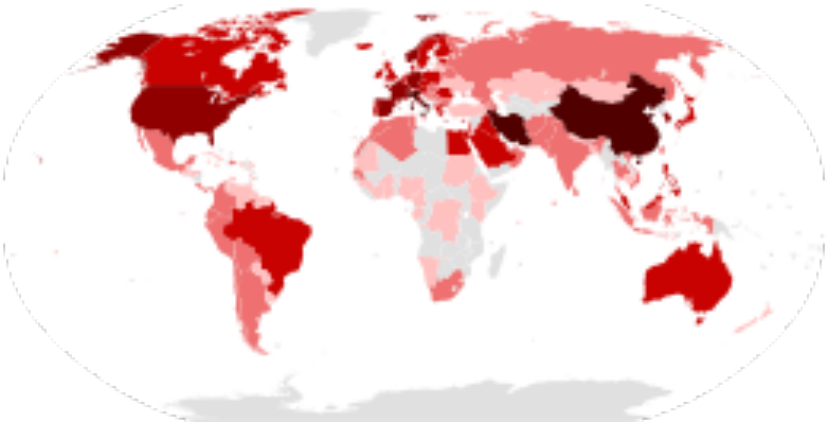
Le polmoniti interstiziali sono rare, ma soprattutto se si parla delle forme interstiziali infettive queste colpiscono prevalentemente pazienti immunocompromessi e/o con comorbidità importanti: difficilmente un 40-50enne ha una polmonite multipla bilaterale con addensamenti, ed è difficile che un paziente del genere vada rapidamente in ARDS e incontro a morte. Quando ad Hubei si iniziano a vedere molti casi di questo tipo si pensa, giustamente, che ci sia stato un evento che dai mercati delle carni e del pesce di Wuhan si sia poi espanso nell'intera regione di Hubei.

- Il 7/1/20 compare il primo caso europeo, in Francia.
- Il 21/2/20 si registra la prima morte in Italia.



Oggi, 14/2/20, la situazione italiana è disastrosa e il SSN è al collasso, per cui proiettando un simile andamento nel tempo si capisce il potenziale devastante della situazione. Soprattutto, tenuto conto del fatto che le conoscenze scientifiche esistono solamente da 74 giorni: è difficilissimo avere una *peer review* nei giornali, studi prospettici o registri funzionanti, un randomizzato *double* blind per un farmaco; per questo motivo non possiamo e non dobbiamo dare giudizi definitivi.

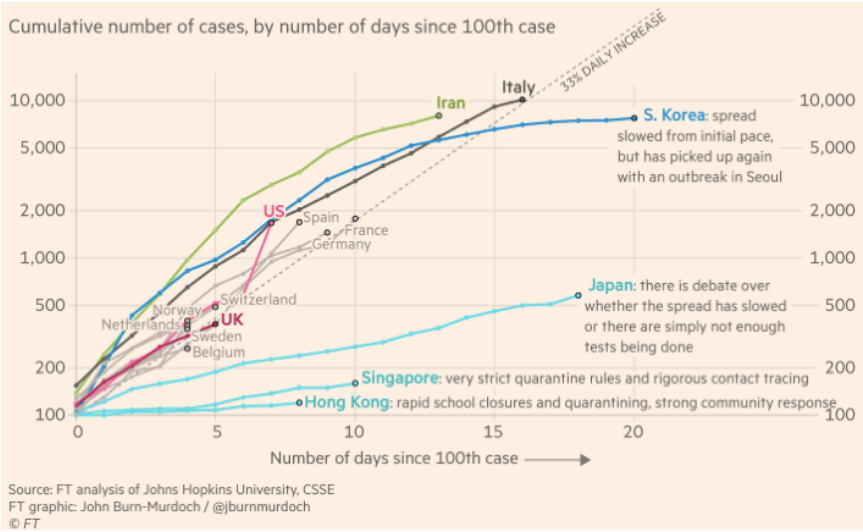
L'approccio suggerito è quello di procedere volta per volta, dato per dato, con i numeri alla mano, per cercare di capire cosa stia succedendo.



Al momento i decessi italiani sono intorno ai 1500 (800 nella mappa mostrata a destra, presa da Wikipedia, ma aggiornata a qualche giorno fa), cresciuti in maniera importante negli scorsi giorni. Attualmente l'Italia è seconda al mondo per numero di casi (21'157, 17'750 attivi secondo il report di https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries, aggiornato al 14/3) e numero di morti, con la crescita dei due parametri che avviene in parallelo.

A breve si arriverà al livello della Cina, ma è interessante notare come al di fuori di quest'ultima Italia, Iran e a breve Francia, Spagna e Inghilterra sono le aree più preoccupanti dal punto di vista della pandemia.

Per la precisione, i dati, soprattutto quelli sulla mortalità vanno contestualizzati: abbiamo avuto diversi morti ma bisogna tenere presente che i nostri pazienti non sono quelli cinesi, il nostro DNA è differente, i nostri mezzi scientifici non sono uguali alla regione di Hubei o ad Iran e Iraq.



Le traiettorie percorse da Italia, Iran e tutte le altre regioni del mondo, comprese anche Cina e Giappone almeno agli inizi, sono sovrapponibili: ad un certo punto Hong Kong, Singapore, Giappone e quindi Cina si sono differenziate abbattendo i casi, perché è stato attuato dalla Repubblica Popolare Cinese un approccio decisamente meno democratico rispetto a quello italiano. Considerato il problema dal punto di vista strettamente numerico l'approccio ha però funzionato, visto che le ultime notizie mostrano un effettivo calo del numero di nuovi casi (alla mattina del 14/3, Wuhan ha registrato +4 casi), e la Cina sembra aver veramente risolto il problema dopo circa due mesi e mezzo, grazie al ***lockdown*** totale delle città.

Italia, Iran, ma anche Francia, Spagna e USA, stanno gradualmente percorrendo le stesse curve. Ma perché noi italiani abbiamo avuto, rispetto agli altri stati, questo incremento di incidenza e di mortalità? Perché il ceppo è diverso, perché cambia la popolazione, perché il DNA è diverso? Qual è il fattore chiave determinante, causa di una clinica più severa e, forse, di una mortalità aumentata?

> Importante considerare anche il ruolo dei **tamponi** nelle differenze epidemiologiche: quanti tamponi vengono fatti, a quante persone, come vengono fatti, come si trattano i pazienti positivi, come si definisce la guarigione, sono tutti fattori fondamentali nelle distinzioni epidemiologiche.
>
> Anche **l'età** media ha un peso in questa valutazione, visto che l'Italia è la regione europea e mondiale con il maggior numero di persone anziane: ma non solo gli anziani possono contrarre il virus, messaggio che comunemente passa.

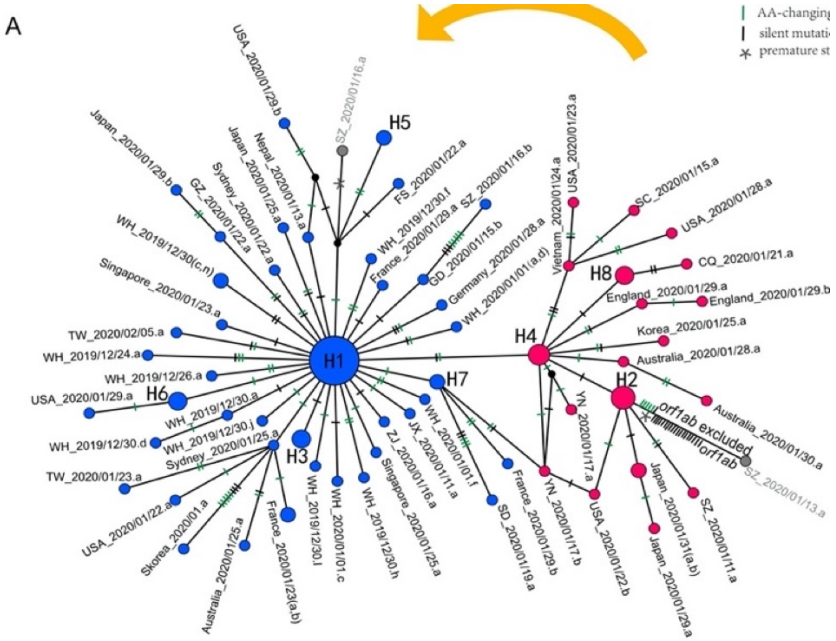
Numero essenziale è **R0** (coefficiente di riproduzione virale), un rapporto compreso fra 2 e 3 che ci dice che quando un paziente viene contagiato tende a contagiare altre 2-3 persone nell'arco della sua malattia. Quindi, l'R0 indica una drammatica differenza dell'infezione da COVID-19 rispetto alle altre infezioni (influenza, MERS, SARS).

Altro elemento da considerare è la **cultura** della popolazione considerata: esempio banale è dato dal fatto che in Cina, Giappone, Corea del Sud e in generale nei Paesi Asiatici tutti utilizzano le mascherine chirurgiche sui mezzi pubblici (i maggiori produttori di mascherine chirurgiche non a caso sono asiatici), e visto che l'impiego delle mascherine riduce l'emissione a distanza di *droplets* questo limita le probabilità di contagio.

Valutando nel dettaglio la **mortalità** per COVID-19, i Paesi con i dati peggiori sono Italia (6,6%), Iran (3,9%) e Cina (3,9%): apparentemente il primato italiano non ha senso, anche se possiamo supporre la presenza di un ceppo differente, più aggressivo; che ci sono più anziani; che facciamo pochi tamponi e che questo ci impedisca di vedere "il sommerso" dei casi; che ci siano comorbidità differenti fra italiani e altri popoli; che abbiamo un SSN gratuito che a differenza di quello USA propende a fare più tamponi: infatti, se il paziente è positivo lo mettiamo in isolamento, e se si aggrava lo trattiamo; in USA questo si trasforma in problema, perché non si sa chi debba pagare per le cure, e quindi tutto il sistema della *Medicare* viene messo sotto stress.

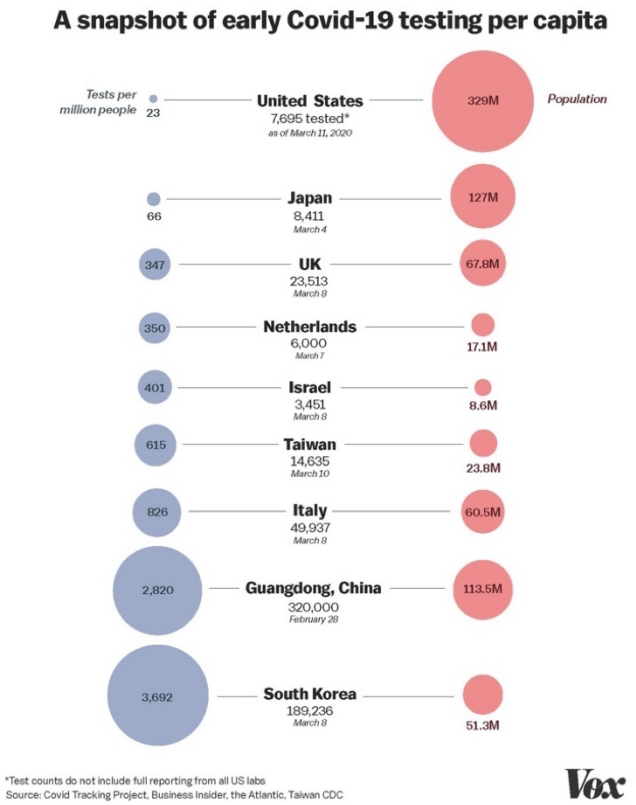
Il messaggio comunemente veicolato è che esistano moltissimi tipi di virus: in realtà non ci sono ceppi distinti ma piuttosto **aplotipi**, dei polimorfismi che rendono ragione di alcune

differenze nei pazienti, che non si traducono in differenze significative dal punto di vista clinico (ad oggi, un paziente di Wuhan e uno italiano sono praticamente identici). Comunque, possiamo distinguere due "fenotipi" diversi, (1) uno **L**, a partenza da Wuhan, più aggressivo e più rapido a diffondersi, e (2) uno **S**, meno aggressivo ma comunque veloce, che si è ritrovato in Europa.



Tamponi

Come si fa a fare una percentuale di pazienti con forme lievi o severe o una mortalità se non si sa quanta popolazione è positiva, e se si fanno tamponi solo ad una certa quota? Nel grafico si vedono il numero di tamponi *pro capita*, e l'Italia ha un numero importante di tamponi eseguiti per mln di persone, trovandosi insieme a Cina e Corea del Sud fra i Paesi che hanno garantito una maggiore copertura della popolazione: gli altri Paesi, come gli USA, non eseguono tamponi (è un problema anche di struttura sanitaria, per ora il tampone viene pagato dalle assicurazioni mediche ma in caso di esito positivo le cure sono a carico del paziente o vengono scalate dalle assicurazioni).



I tamponi si trascinano inoltre una serie di conseguenze, ovvero cosa significa tampone positivo, cosa tampone

negativo, qual è la percentuale di falsi positivi e negativi: una certa percentuale di persone risulta negativa al test ma è malata. Il numero di tamponi deve essere quindi adeguato al tipo di situazione che vogliamo impostare (*lockdown* assoluto, monitoraggio dei pazienti, aggressività).

In quest'ottica, l'esperimento di Vò è stato molto interessante, perché tamponare tutti i pazienti ha consentito una valutazione su larga scala: fare il tampone a tutti significa in ultimo accettare un numero più o meno definito di falsi positivi e falsi negativi. Il tampone è quindi essenziale ma non lo si può eseguire a tappeto, senza un razionale, e ci si basa su scelte strategiche, politiche e sanitarie, che devono poi riflettersi in adattamenti strutturali a seconda di quante persone verranno ricoverate eseguendo quel numero di tamponi.

> Le statistiche sulla mortalità sono dell'ISS, e mostrano che italiani e cinesi di Wuhan hanno la stessa percentuale di forme lievi, moderate e severe, rispettivamente 80%, 15% e 5%, e in effetti anche con un numero di tamponi molto inferiore a quello cinese si è visto che le percentuali si assestano sugli stessi livelli, in Italia come negli altri Paesi.

"L'infezione da COVID-19 è esattamente come un'influenza".
https://www.vox.com/science-and-health/2020/3/13/21176735/covid-19-coronavirus-worse-than-flu-comparison

Disease	Estimated case fatality rate (CFR)
SARS-CoV	10% Venkatesh and Memish (2004) Munster et al. (2020)
MERS-CoV	34% Munster et al. (2020)
Seasonal flu (US)	0.1% US CDC
Ebola	50% 40% in the 2013-16 outbreak WHO (2020) Shultz et al. (2016)

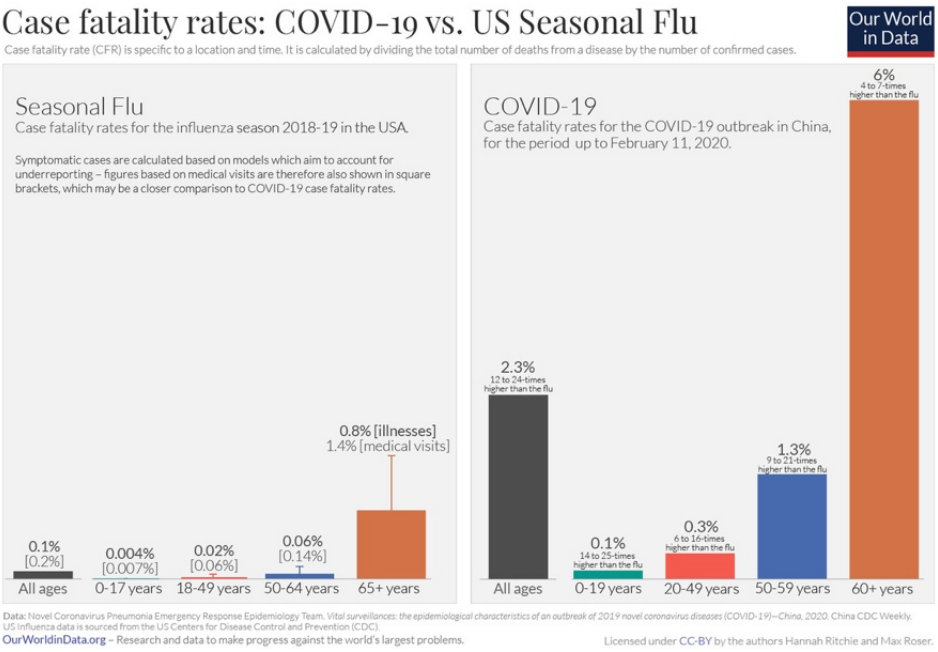
Questa frase, ripetuta spesso, è assolutamente scorretta, come si vede osservando i dati che mettono in rapporto il COVID-19 con altri virus della stessa famiglia (*Coronavirus*). Infatti, il COVID-19 non è l'unico *Coronavirus* che ha colpito gli esseri umani, ma prima di lui c'è stata la SARS nei primi anni 2000, e prima ancora la MERS: la mortalità della SARS è intorno al 10%, quella della MERS al 30-35%. Secondo il CDC di Atlanta. l'influenza uccide invece l'0,1% degli americani, che non è una cifra piccola se si pensa che ogni anno vengono contagiate circa 1 miliardo di persone in tutto il mondo: la percentuale di morte con i pazienti con COVID-19 è variabile, ma si attesta fra il 3% e il 6%.

> Quindi, dire che un paziente con COVID-19 abbia una condizione simile all'influenza è scorretto, tanto più che i due virus hanno caratteristiche morfologiche e cliniche differenti.

Al di la di letalità e mortalità assolute di influenza e COVID-19, cosa accade nelle singole fasce di età?
È uno studio molto interessante, perché in effetti i media non specificano adeguatamente questi dati: si è sempre detto che "il COVID-19 uccide solo gli anziani", ma in realtà la letalità è molto alta sopra i 65-75 anni, ma anche fra 50 e 60 anni una buona fetta di pazienti viene contagiata, va in insufficienza respiratoria ed eventualmente muore.

Ci sono alcune cose caratteristiche, che saltano all'occhio: (1) rispetto all'influenza, la mortalità nelle fasce più anziane è molto maggiore; (2) il coinvolgimento dei bambini è molto più basso.

Non sappiamo ancora cosa pensare del rapporto fra influenza e bambini, è opportuna la prudenza perché non possiamo escludere un *selection bias* (tragicamente, lo scopriremo noi in Europa): si potrebbe trattare di una mancanza di registri prospettici cinesi, oltre che di un dato effetttivamente sostenuto da studi prospettici nella regione di Wuhan.



Communication skills
Quando ci approcciamo ad un argomento sconosciuto, come una nuova malattia, non ha senso "andare da un estremo all'altro", perché nessuno di noi poteva veramente sapere se il COVID-19 fosse analogo all'influenza. In questa situazione la comunità di virologi si è spaccata, in chi sosteneva le similitudini con l'influenza e chi le negava, ma in realtà ci servivano più numeri, più epidemiologia, più studio.

Probabilmente tutti quanti abbiamo sottovalutato la situazione, ma come si poteva ipotizzare l'attuale quadro senza numeri? Da tenere presente anche che la Cina è un Paese particolare dal punto di vista della trasparenza e del *data sharing*.

L'invito è sempre alla prudenza, perché una comunicazione efficace è stata quella che è mancata nel mondo scientifico.

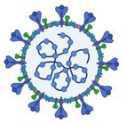
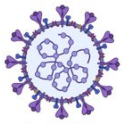
Differenze epidemiologiche fra le infezioni respiratorie virali
La tabella mette a confronto influenza, COVID-19, SARS e MERS, quindi i ceppi principali di *Coronavirus* contro l'influenza. Elemento che cambia in maniera significativa è l'R0, l'indice di riproduttività del virus: l'R0 dell'influenza è 1,5, quello di COVID-19 è 2-3, per cui il virus non solo è più letale dell'influenza, ma anche più trasmissibile, e il tasso di contagiosità e di trasmissibilità è potenzialmente enorme.

L'unico modo di bloccare la diffusione è effettivamente chiudere i paesi, andare in *lockdown* quasi totale, perché un simile coefficiente è davvero complesso da controllare.

"Ma la SARS, in fin dei conti, siamo riusciti a sconfiggerla…"
In realtà ci è sostanzialmente andata molto bene, per motivi di stagione, politica ed altro che ci hanno consentito di interrompere la catena di contagi.

Bisogna sempre rapportare la contagiosità di un virus con la sua capacità di uccidere: l'ebola è il virus più letale al mondo ad oggi (prima, forse, lo era il vaiolo): non ha una capacità di propagazione elevata, perché il paziente portatore muore entro una settimana e non ha la possibilità di contagiare altri individui. È invece possibilissimo che una sindrome simil-influenzale possa generare una pandemia, rendendo difficilissimo bloccarne la diffusione.

Epidemiological Comparison of Respiratory Viral Infections

Disease	Flu	COVID-19	SARS	MERS
Disease Causing Pathogen	Influenza virus	 SARS-CoV-2	SARS-CoV	 MERS-CoV
R_0 Basic Reproductive Number	1.3	2.0 - 2.5 *	3	0.3 - 0.8
CFR Case Fatality Rate	0.05 - 0.1%	~3.4% *	9.6 - 11%	34.4%
Incubation Time	1 - 4 days	4 - 14 days *	2 - 7 days	6 days
Hospitalization Rate	2%	~19% *	Most cases	Most cases
Community Attack Rate	10 - 20%	30 - 40% *	10 - 60%	4 - 13%
Annual Infected (global)	~ 1 billion	N/A (ongoing)	8098 (in 2003)	420
Annual Infected (US)	10 - 45 million	N/A (ongoing)	8 (in 2003)	2 (in 2014)
Annual Deaths (US)	10,000 - 61,000	N/A (ongoing)	None (since 2003)	None (since 2014)

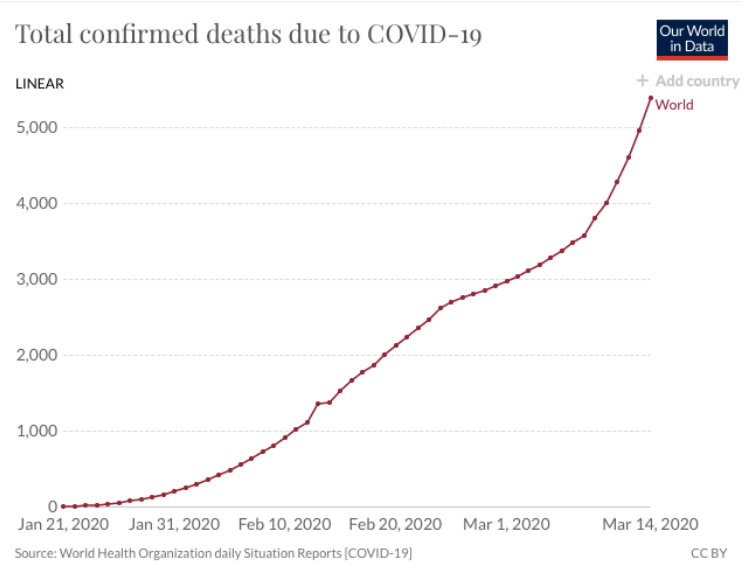
* COVID-19 data as of March 2020.

Created in BioRender.com bio

"Siamo in guerra"
Effettivamente è vero, secondo il numero di morti siamo tecnicamente in guerra: con il crollo delle torri gemelle sono morte circa 3'000 persone, quando gli americani sono andati in Afghanistan sono morti circa 4'200 soldati americani (senza contare i civili). Fino ad oggi sono morte quasi 4'000 persone di COVID-19, e ancora non vediamo la fine: abbiamo un bollettino di caduti impressionante.

Nella curva ci sono due flessioni importanti: (1) la prima è un miglioramento attorno a inizio marzo, probabilmente dovuto alla riduzione dei casi della Cina, cui segue (2) una *slope*

aumentata nella prima metà di marzo per i casi italiani e iraniani. Spagna, Francia e Inghilterra saranno probabilmente i prossimi Paesi a contribuire alla curva.



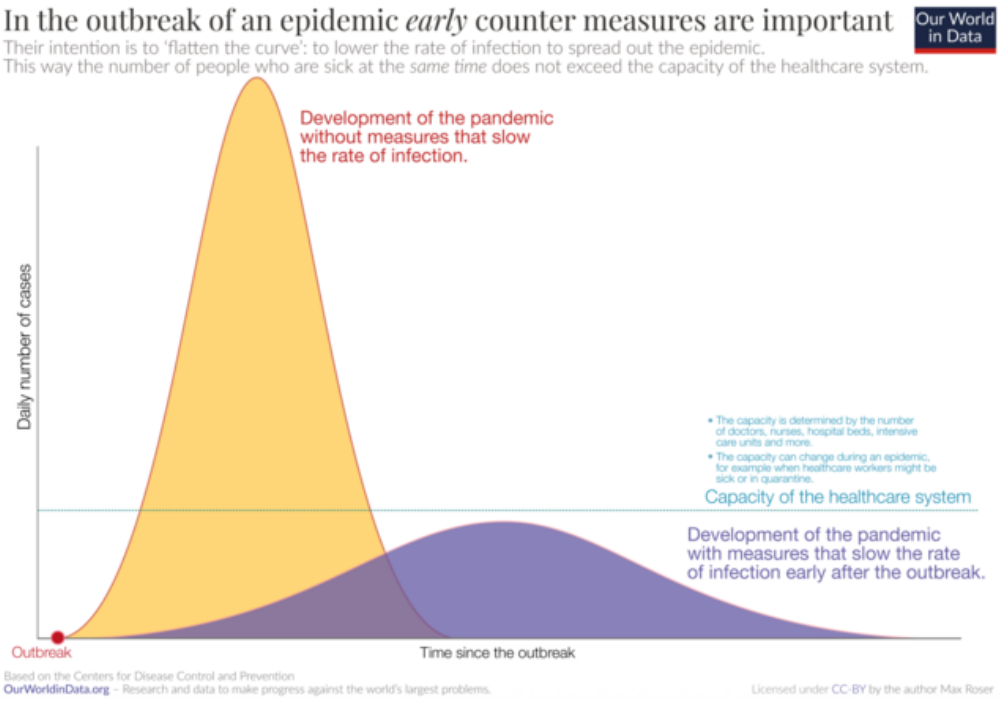
La "strategia" inglese dell'immunità di gregge (non è una strategia, piuttosto un "non fare niente"): ognuno dei punti del grafico è un individuo, che realisticamente ha una famiglia, e aspettare la morte di migliaia di persone per ottenere alla fine l'immunità di gregge ha sì un senso teorico, ma sul piatto della bilancia ci saranno moltissimi decessi evitabili. Si tratta sicuramente di un problema economico, forse con la Brexit si teme una deflessione del PIL causa *lockdown*, però la contagiosità, la letalità, la velocità e soprattutto l'atteggiamento clinico del COVID-19 sono imprevedibili, per cui aspettare l'immunità di gregge vuol dire semplicemente aspettare la morte di moltissime persone

Chi garantisce che l'immunità è permanente?
Il punto alla base della questione è proprio questo: nessuno, il punto di questa strategia è proprio che il paziente infetto abbia una garanzia a vita di non reinfettarsi con lo stesso virus, ma questo non è detto. Se il COVID-19 muta (cosa non ancora accaduta, ma possibile) può dare altri ceppi capaci di reinfettare.

La speranza è che la strategia italiana, che imita quella cinese, funzioni non tanto per interrompere i e le morti ma almeno per ridurre la *slope* della curva.

Flattening the curve
Appiattire la curva è il vero e proprio obiettivo da perseguire, come dimostra il grafico qui riportato, estremamente chiaro: senza fare nulla, come ipotizzato dall'Inghilterra, la curva che si percorre è quella gialla, con un picco di mortalità assoluto, l'immunità di gregge e poi la diminuzione dei casi sino alla scomparsa. La linea tratteggiata è la resistenza del sistema sanitario, perché tutti i casi vanno in Terapia Intensiva o Sub-Intensiva e necessitano di ventilatori, di rianimatori, di personale in grado di intubarli o di usare un ventilatore meccanico, di ossigeno a portata di mano. Quindi, la parte al di sopra del tratteggio nella curva gialla sono pazienti spacciati, che non hanno possibilità di cura (e nel 5% dei casi di COVID-19, senza supporto ventilatorio e/o anestesiologico la letalità è garantita).

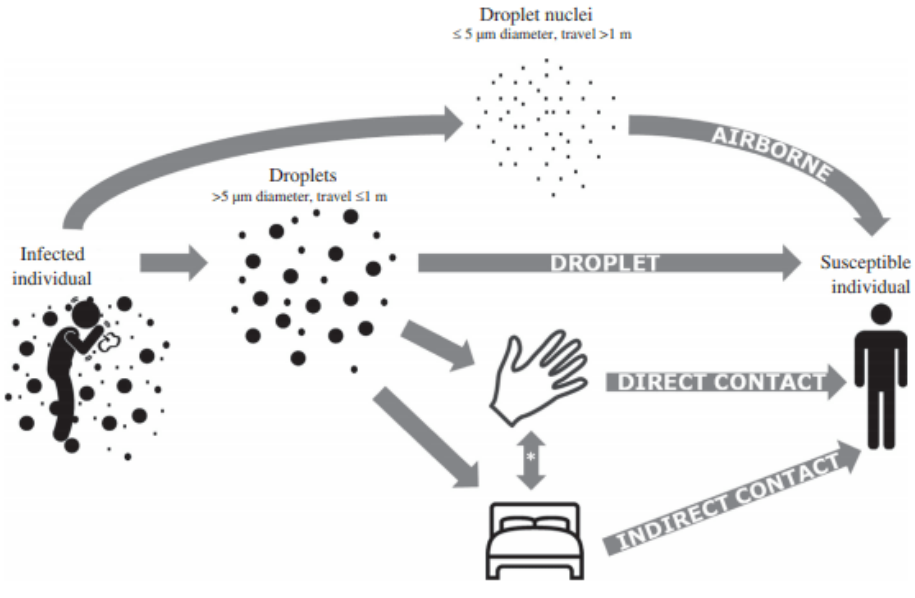
Bisogna invece puntare alla curva viola, una curva appiattita che mostra casi di infezione da qui ai prossimi 10 mesi, ma ben diluiti in modo da rimanere sempre al sotto la linea di sicurezza: il tratteggio sono i **5'200** posti letto che esistono ad oggi in Italia, e se li superiamo tutti i pazienti "in eccedenza" sono praticamente morti. E se non vogliamo fare i conti con scelte etiche drammatiche sulla linea del "a chi dare il posto in Terapia Intensiva", non dobbiamo superare il tetto dei 5'200 posti.



Come si trasmette il virus

Essenziale conoscere le modalità di trasmissione, descritte centinaia di volte: il contagio non avviene per aerosol ma per *droplets*, ma anche se la trasmissione diretta e indiretta (parte bassa dell'immagine) sono poco importanti vanno tenute da conto. È uscito recentemente uno studio che dimostra la resistenza del virus fino a quasi 24 ore consecutive su una superficie di metallo o di plastica, quindi è importante lavare le mani visto che molto spesso tocchiamo tutte le superfici (interruttori, porte dell'ascensore, maniglie, porte, tutti posti fenomenali per il deposito del virus).

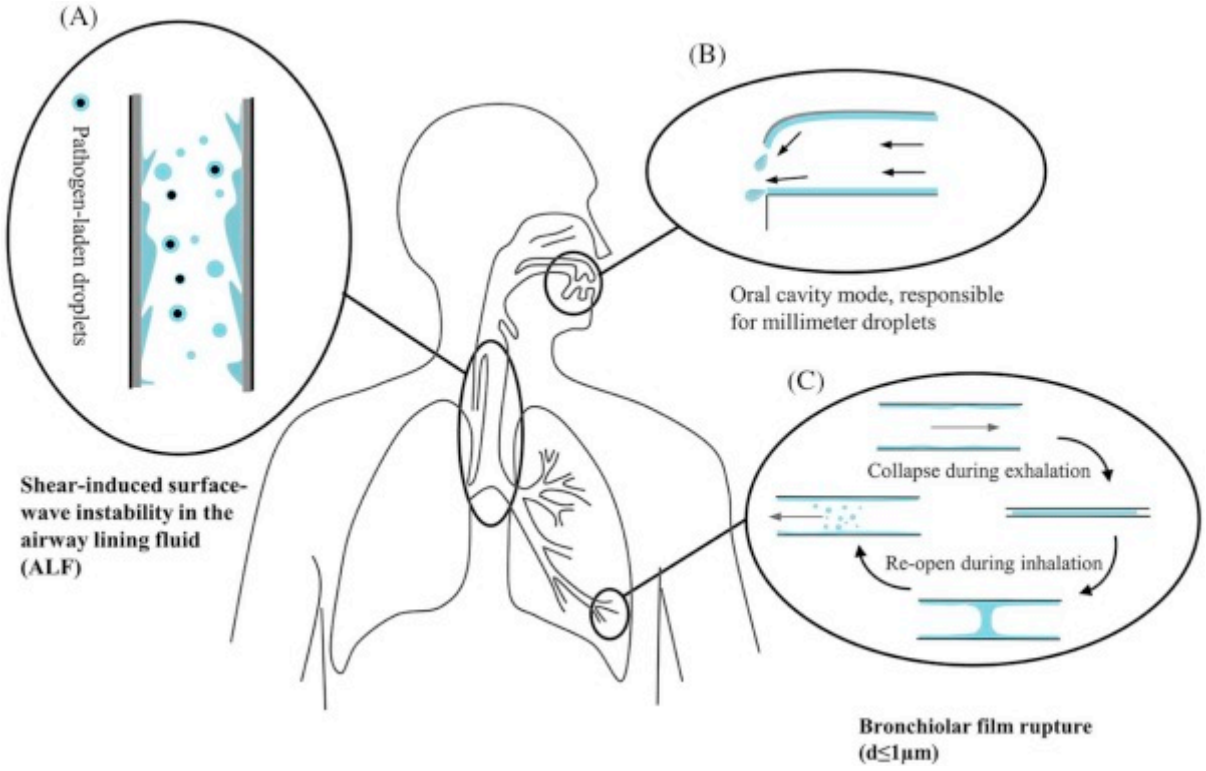
Le mascherine servono quindi sostanzialmente ad evitare l'emissione o la ricezione di *droplets*.



Droplets

Il paziente può emettere delle particelle di saliva che contengono il virus, che viene così "sparato" a distanza: le particelle provengono da tre settori, ovvero (1) il cavo oronasale/orofaringeo, (2) le vie aeree superiori bronchiali, oppure (3) le vie aeree inferiori. È chiaro che per staccare il film delle vie respiratorie periferiche servono un colpo di tosse o uno starnuto, un evento critico che accelera l'aria inducendone un moto turbolento, causa del distacco della pellicola e della formazione delle *droplets*.

Con uno **starnuto** si arriva sino a 40'000 *droplets*, che vengono emesse ad una velocità di 100 m/s, rispetto invece alle 1-320 *droplets* emesse con la semplice esalazione dell'aria durante la respirazione, le 4-600 con il parlare, le 24'000 con il tossire.



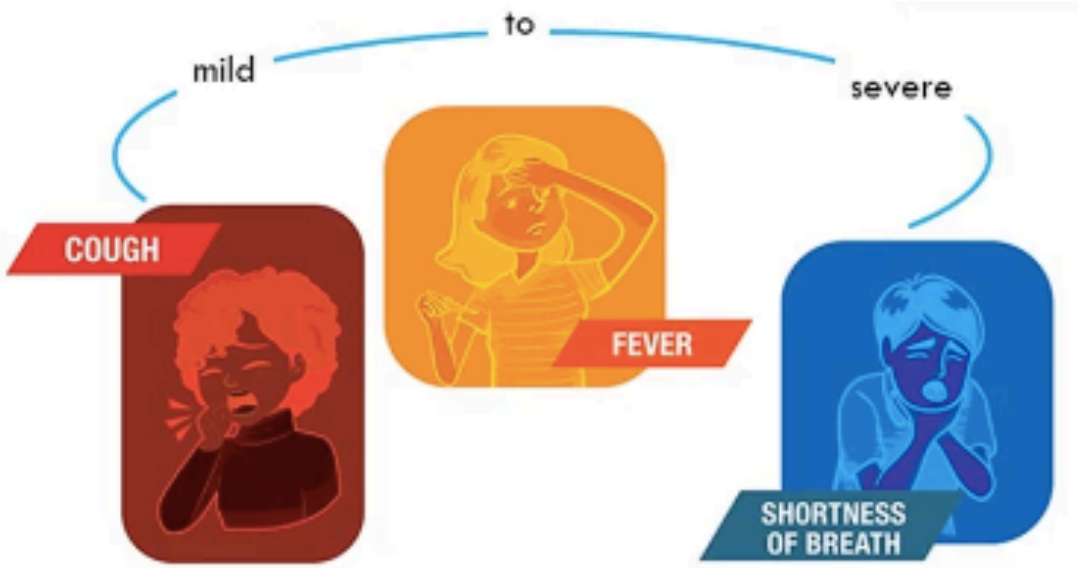
Quindi, la distanza dalle persone è fondamentale, perché le *droplets* sono appesantite dalla saliva e ad un certo punto, per gravità, si depositano a terra.

Non è, come tanti pensano, che il virus misura qualche nm e riesce a penetrare ovunque: per una particella di qualche nm, una distanza di 1,5m equivale ad un sistema solare. Non c'è trasmissione a distanza per diffusione ma per le *droplets*, soprattutto con colpi di tosse o starnuti.

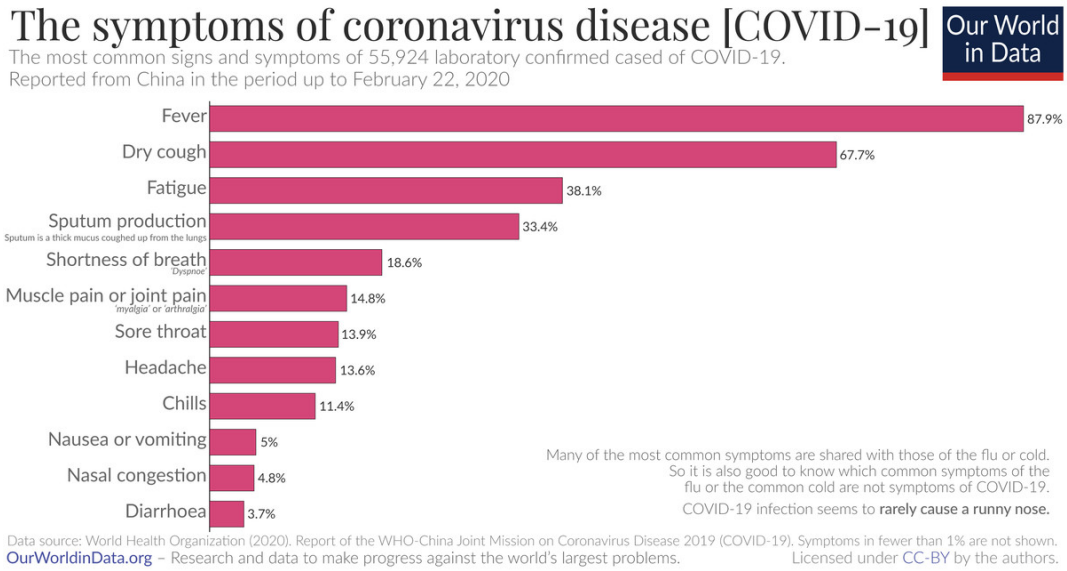
SEGNI E SINTOMI DI INFEZIONE

È una parte piuttosto difficile: concettualmente, segni e sintomi non sono difficili, è sempre la classica triade di febbre elevata (cuspide di 38-39°), tosse cronica stizzosa e dispnea (inizialmente intolleranza allo sforzo, poi franca); la vera difficoltà è che i sintomi sono incostanti e aspecifici per l'infezione, ed è complesso distinguere il paziente contagioso (comunque, la ricerca scientifica ha dimostrato che anche gli asintomatici sono contagiosi). L'incubazione si definisce fra i 2-14 giorni, ma non si può essere ancora così certi nel

trasmettere questo dato. Allo stesso modo, non è sicura la percentuale degli asintomatici visto che non facciamo tamponi a tappeto.



Come si fa a sapere se un paziente ha o meno il COVID-19?



Siamo in una stagione in cui si presentano alla nostra attenzione allergici, fumatori, pazienti con BPCO, influenza o un semplice raffreddore da *Adenovirus*: come li distinguiamo?

Si possono mettere insieme una serie di sintomi, che permettano di differenziarli:

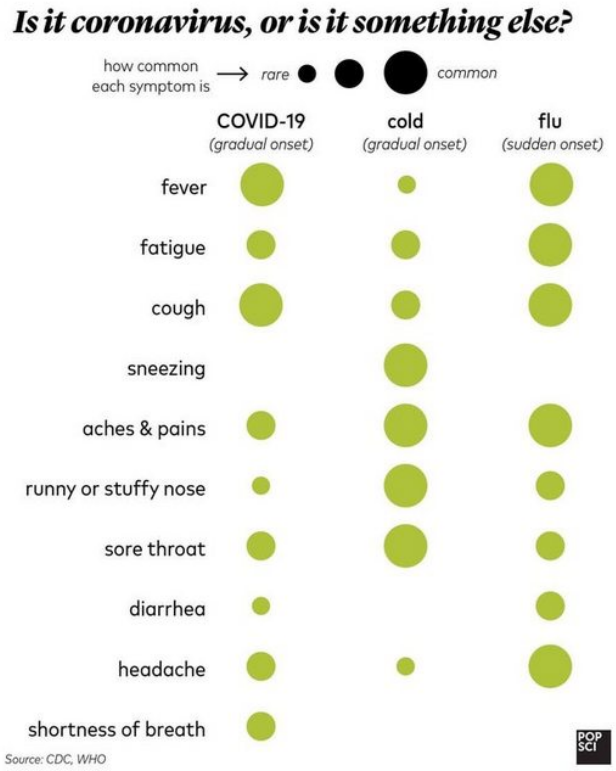
- Diarrea: il 3-7% dei pazienti la presentano, non sono molti ma è un dato importante.

- *Runny nose*: naso che scola, come nel raffreddore.

- Anosmia e disgeusia: ci sono vari *case report* a riguardo, non se ne sa bene il significato ma possono aiutare nella diagnosi.

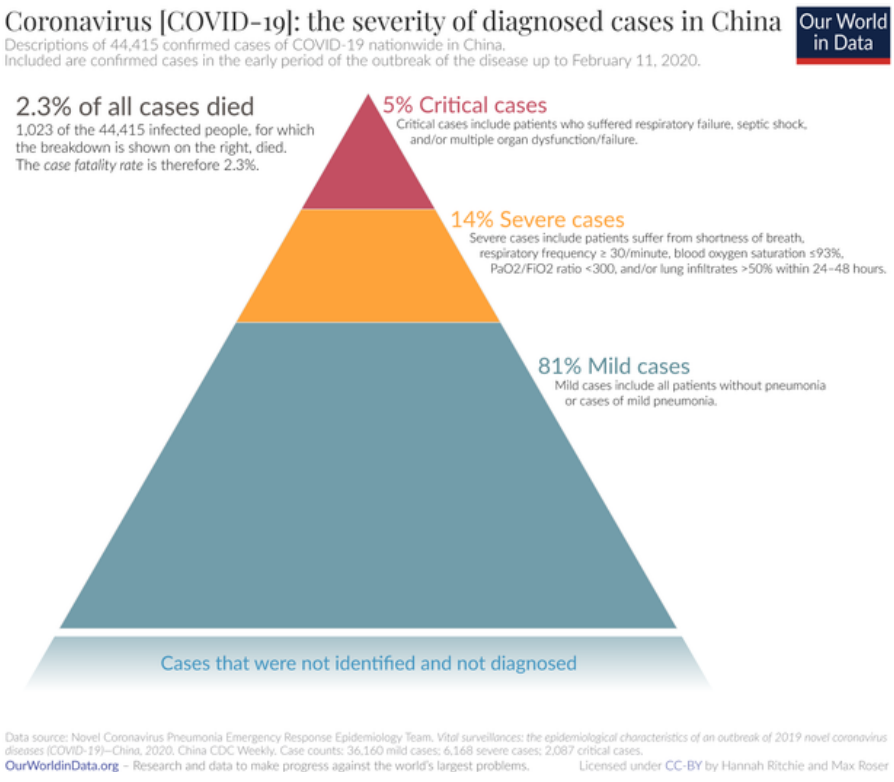
Il sintomo principale è comunque la febbre, associata alla tosse e alla dispnea in fase avanzata di malattia.

Alcuni sintomi sono più tipici di altri: la febbre alta si ha per COVID-19 e influenza (difficile che un raffreddore da *Adenovirus* arrivi a 39°); la diarrea è allo stesso modo tipica di COVID-19; starnutire è tipico del raffreddore. Altri segni sono francamente difficili da identificarsi, quindi l'unico elemento che fa la differenza è la dispnea ingravescente, anche se tragicamente indica che il paziente sta peggiorando.



Stratificazione di severità

In Cina come in Italia si ripete lo stesso schema, che indica che l'80% dei pazienti hanno sintomi lievi e possono andare a casa in isolamento, perché nonostante febbre alta, tosse e dispnea tutto sommato stanno bene: il 20% è quello estremamente preoccupante, che richiede il ricovero eventualmente in Terapia Intensiva.

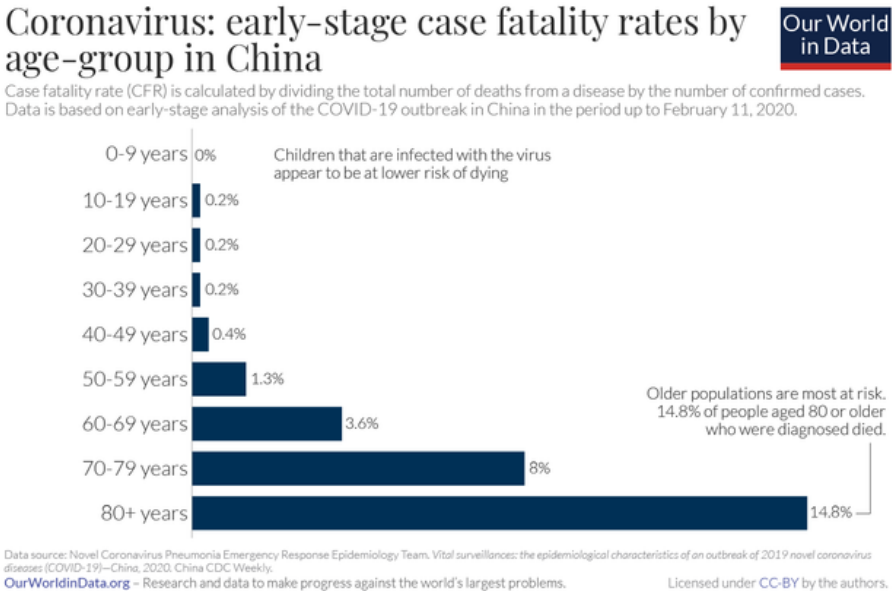


Casi severi e critici si definiscono tramite criteri essenzialmente pneumologici: tutta la piramide riguarda tre gruppi di specialisti, ovvero Anestesista-Rianimatore, Pneumologo e Infettivologo, e i criteri di stratificazione per severità hanno a che fare con saturazione e rapporto P/F (PaO2/FiO2). In particolare, quando P/F è inferiore a 200 identifica quello che è il quadro tipico del paziente bisognoso di ricovero in Terapia Sub-Intensiva, ovvero l'ARDS (*acute respiratory distress syndrome*): se poi gli infiltrati aumentano di numero entro le 24-48 ore dal ricovero è ragionevole pensare ad una manifestazione prima severa e poi critica, tale da richiedere la ventilazione e l'intubazione.

Demografia

Si è ripetutamente detto come le manifestazioni cliniche, e quindi la mortalità, siano importanti in Italia perché i pazienti sono più anziani: avere un'età superiore agli 80 anni comporta una mortalità vicina al 15%, per cui ci si discosta dal 5% di casi critici inteso sulla totalità dei casi; attenzione anche a dire che nessun paziente pediatrico può essere infettato dal COVID-19, perché c'è un probabile *selection bias* (quasi nessun bambino è stato *screenato* con tampone a Wuhan, non possiamo sapere quanti bambini siano stati effettivamente coinvolti dall'infezione).

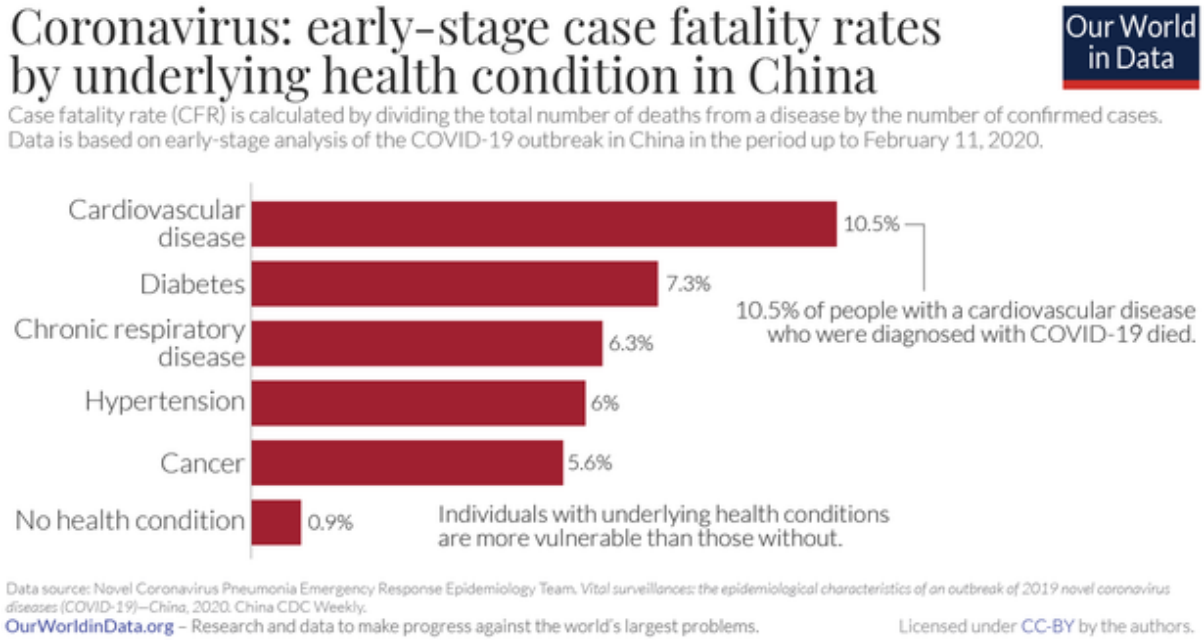
Ci sono già casi pediatrici in Italia, ed effettivamente esistono *case reports* pediatrici: non abbiamo però la minima idea di come i bambini reagiscano, a differenza di quello che sappiamo sugli anziani; non sappiamo nulla nemmeno sulle eventuali sequele, che potrebbero realizzarsi in una necessità di supporto con ossigeno 24/24, o in danni neurologici e/o cardiologici da prolungata ipossiemia.



Comorbidità e mortalità da COVID-19

Un dato che non è sfuggito alla ricerca è che i pazienti deceduti per influenza sono prevalentemente immunocompromessi e trapiantati, mentre quelli deceduti per COVID-19 sono prevalentemente cardiologici: ipertesi, diabetici, ischemici. Questo dato potrebbe essere ovvio a guardarlo con superficialità, se si fa l'assunto cardiopatico=paziente con debolezza strutturale, più suscettibile al virus: non è però vero, questa categoria è più presente e già lo era nella SARS dei primi anni 2000. La caratteristica che unisce tutti questi

pazienti è la terapia con ACE inibitori, ed effettivamente sia virus della vera e propria SARS che il SARS-Cov2 necessitano dell'ACE per entrare all'interno nella cellula: il vero ruolo degli ACE-inibitori non è ancora chiaro, ma almeno dal punto di vista statistico ed epidemiologico viene suggerito che ci sia un nesso.



Ma sempre attenzione all'interpretazione dei dati, secondo il principio del "*correlation is not causality*" (https://www.tylervigen.com/spurious-correlations): se una cosa è correlata non significa che ci sia una causa, se il paziente cardiologico è più colpito non significa che l'ACE sia veramente la causa.

> A sostegno della necessità di prudenza, è uscito un documento dell'ESC che non pone indicazione a sospendere la terapia con ACE-inibitori e sartani.

DNA and serology

Per la diagnosi di COVID-19 si utilizza la *real time PCR*: la specificità non è così elevata ma si attesta sul 60-70%, per cui attenzione a definire un paziente come positivo anche se il test lo indica come tale.

La *sierologia* è ancora un mondo incerto, non abbiamo ancora capito cosa voglia dire in ambito di immunità quando un paziente ha una sierologia positiva: se possa avvenire una reinfezione lo capiremo nei prossimi giorni.

Test biochimici

Cosa succede al ricovero del paziente, quando lo si sottopone ad esami ematici a tappeto? Ci sono alcuni parametri molto interessanti, tutti dati retrospettivi:

- Aumento dell'IL6 (fa parte dello *storm* citochinico descritto in pazienti con prognosi sfavorevole o in fase *end-stage*).

Razionale importante sull'uso del Tolicizumab, ma bisogna dire che soprattutto con gli anticorpi monoclonali serve avere dei dati randomizzati, una prima *case series* è un buon punto di partenza ma comunque si parla sempre di studi retrospettivi ancora non controllati.

Tanto più che i farmaci anti-IL6 hanno moltissimi effetti collaterali: attualmente in Cina è in corso un trial in doppio cieco con un anti-IL6, ma ne sono esclusi i pazienti con TBC latente in quanto la slatentizzazione dell'infezione è una costante di questo tipo di terapia.

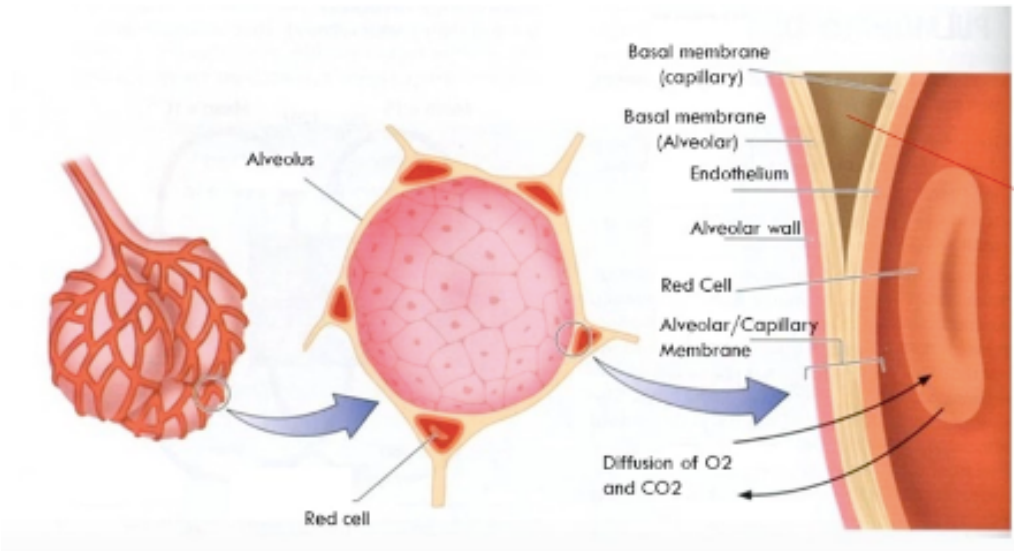
- Leucopenia e linfopenia (33%, non se ne conosce ancora il significato).

- Procalcitonina normale (non ci sono evidenze di un ruolo batterico nella progressione dell'ARDS nei pazienti infetti, per cui le ultime linee guida sia cinesi che italiane sconsigliano l'uso degli antibiotici, soprattutto se in terapia di combinazione).

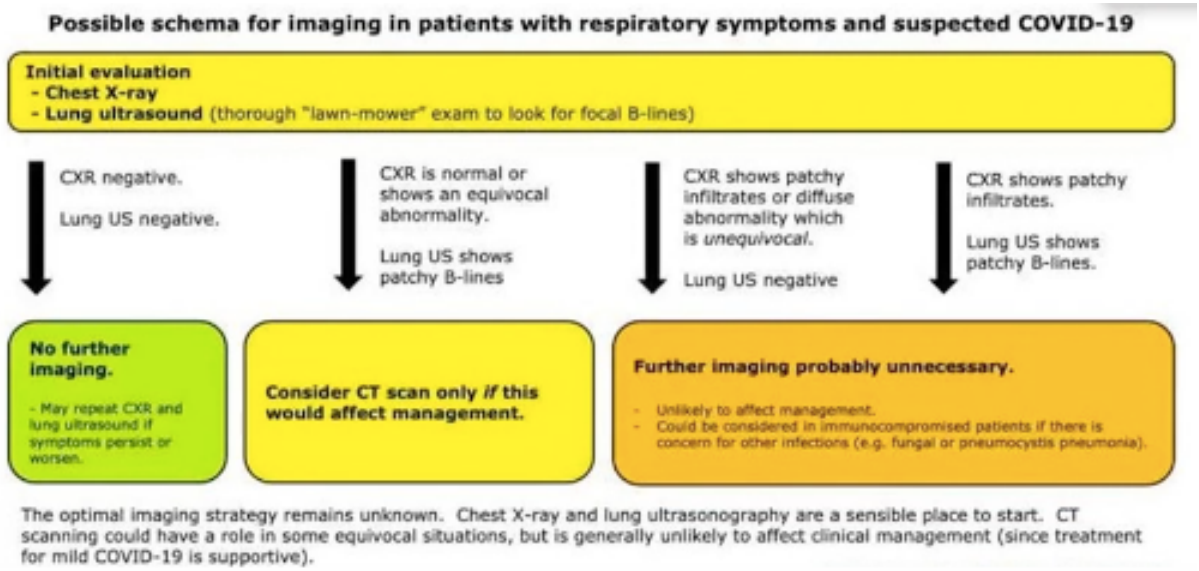
Nei vari lavori effettuati e in analisi multivariate dal punto di vista statistico, si è visto che alcuni degli indicatori sono connessi ad una migliore o peggiore prognosi: l'innalzamento del D-dimero oltre 1µg/mL si associa ovviamente ad un *outcome* peggiore, e lo stesso vale per età e SOFA *score*, ma è importante continuare questo tipo di ricerche per trovare un biomarcatore più precisamente e più specificamente associato al peggioramento all'*imaging* e clinico.

LA POLMONITE INTERSTIZIALE

Quando si parla di interstizio si intende un'entità particolare situata fra alveolo e capillare, che viene indagata soprattutto dal punto di vista radiologico: la polmonite interstiziale da COVID-19 non ha una manifestazione specifica e non possiamo definire un paziente come positivo solo sulla base del quadro clinico e di *imaging*. Anche in caso di infezione da COVID-19 la polmonite si compone infatti di una serie di caratteristiche completamente identiche a tante altre polmoniti o manifestazioni interstiziali. È importante conoscere le caratteristiche *imaging* della polmonite interstiziale perché molto spesso, anche se non sempre, il paziente infetto viene sottoposto ad almeno un esame di *imaging* per valutare il coinvolgimento parenchimale e interstiziale.



Un primo algoritmo di *imaging* è adattato dalle linee guida cinesi, che propongono una prima valutazione con Rx torace e con ecografia del torace.



Quello dell'ecografia toracica (eseguita con sonda *convex*) è un movimento molto importante e ben sviluppato soprattutto in Italia, che permette di evitare le TC e allo stesso tempo evidenziare i danni parenchimali: attenzione però perché gli ultrasuoni si fermano alla pleura, per cui nel paziente si può vedere ad esempio un *pattern* ecografico interstiziale, definito da una linea pleurica irregolare, increspata da almeno 3 linee B verticali che riflettono la distorsione pleurica (sospetto importante di addensamenti polmonari periferici).
La TC non si esegue di *routine* a tutti i pazienti, perché nelle prime 48 ore può essere assolutamente negativa: le alterazioni precoci possono non esserci, in quelle tardive anche il riscontro *imaging* non modifica l'approccio terapeutico. Quindi, la TC serve solo quando può avere un impatto effettivo sul *management*, sulla terapia di fondo: se voglio valutare se e quanto sono aumentati gli addensamenti polmonari, per decidere eventualmente di anticipare l'intubazione, allora la TC è opportuna; se voglio semplicemente prendere atto che il paziente sta peggiorando, ma effettivamente sto già facendo tutto il possibile, non ha senso eseguirla.

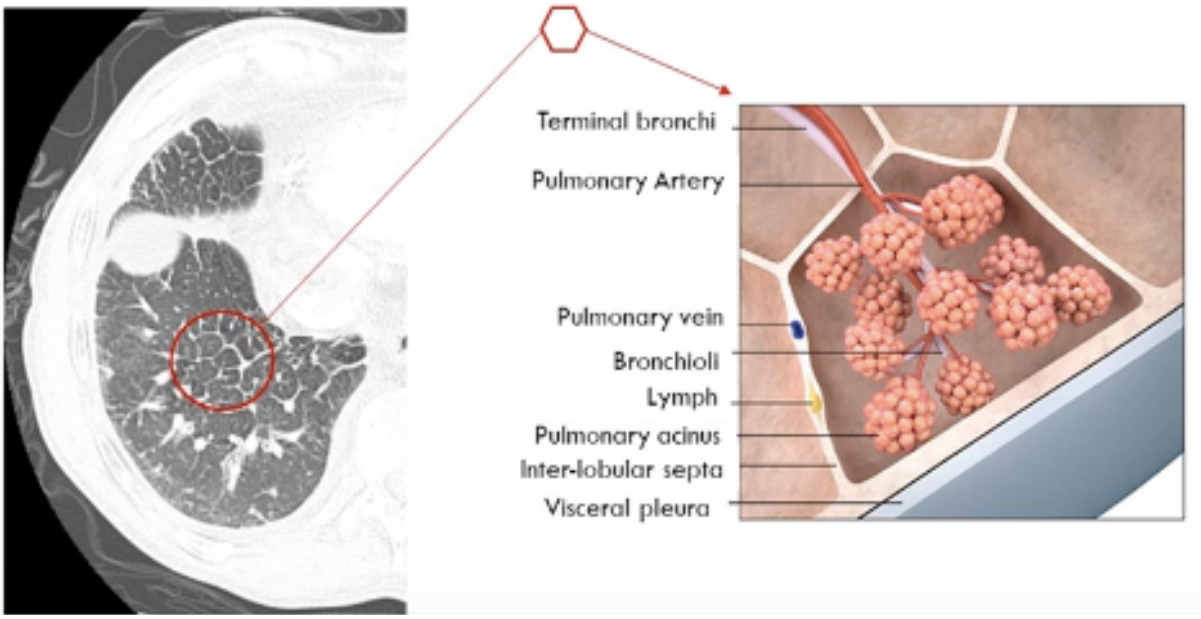
Ovviamente, il peggioramento del paziente è visibile anche all'EGA.

Rx torace
Non serve a fare diagnosi di COVID-19, ma piuttosto consente di valutare altri aspetti:
- Versamento pleurico;
- Pneumotorace;
- Linfoadenopatie;
- Presenza di consolidazioni visibili (esclusione di una polmonite batterica);
- Verifica del corretto posizionamento di PICC o CVC;

Quindi, il ruolo è soprattutto nella valutazione iniziale e nel *follow-up* delle procedure.

TC torace
Non ha un ruolo iniziale e forse neppure finale, quanto piuttosto nel percorso diagnostico del paziente, per capire quanto sia necessario essere aggressivi, veloci e impattanti. Viene eseguita con una metodica ad alta risoluzione (*gold standard* dell'interstiziopatia), che

consente di avere una *slice thickness* compresa fra 0,625mm e 1,25mm, capaci di mostrare le condizioni dell'interstizio, o meglio dell'esagono formato dal lobulo secondario.



Le alterazioni tipiche visibili alla TC sono il *pattern* a *ground glass* (vetro smerigliato) e in alcuni casi il *crazy paving*:

- *Ground glass*
  Guardando il lobulo secondario (esagono) nell'immagine, lo si deve immaginare "pieno di un qualcosa", dove il qualcosa è proprio quanto crea l'aspetto a *ground glass*, che di conseguenza sarà esagonale.

- *Crazy paving*
  Si realizza quando il *ground glass* si somma ad un ispessimento dei setti interlobulari.

L'honeycombing, o polmone a favo d'ape, è un quadro completamente differente nonostante la forma sia ugualmente esagonale: infatti, *nell'honeycombing* l'esagono è vuoto, mentre nel *ground glass* e nel *crazy paving* è pieno di parenchima.

Caso clinico

Paziente di 70 anni, ammesso in PS per dispnea ingravescente. All'Rx non ci sono grandi rilievi, se non un probabile "aumento della trama broncovascolare" e un lieve addensamento alle basi polmonari. Il paziente è positivo per COVID-19, ma quest'*imaging* è sostanzialmente inutile alla diagnosi, mentre trova il suo senso nella valutazione iniziale del paziente stesso.

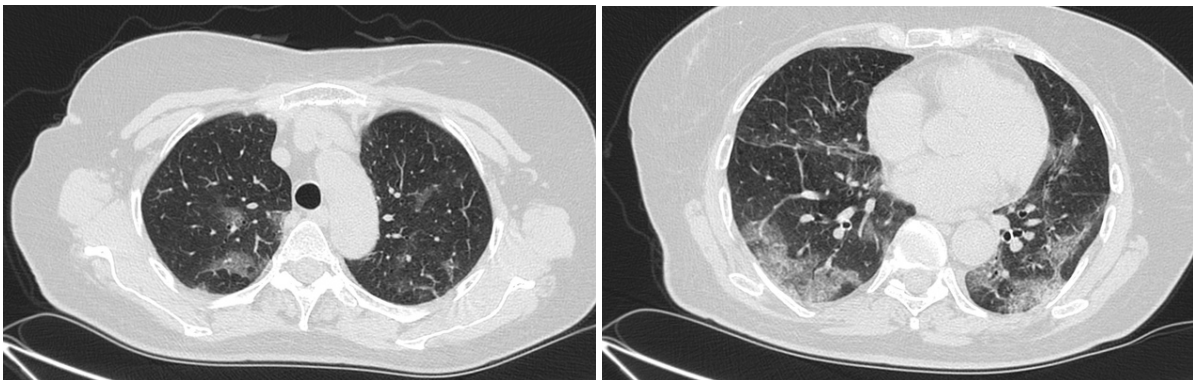
NOTA: Il caso clinico è tratto da https://radiopaedia.org, ID 74887

(https://radiopaedia.org/encyclopaedia/quizzes/all/74887/studies/85913?lang=us)

Le scansioni HRTC aggiungono intanto molti dettagli alla valutazione rispetto all'Rx, che era tutto sommato normale: nelle immagini ci sono chiari segni di *ground glass opacity*, in entrambi i polmoni (fondamentale, un quadro di vetro smerigliato diffuso bilaterale e solitamente in periferia è tipico dell'infezione dal COVID-19 ed è raro nelle TC polmonari in generale).

Perché è stata fatta una TC da algoritmo? Si tratta di dati raccolti su Radiopaedia, spesso si fanno sia Rx sia HRTC anche per capire e fare lavori prospettici, che identifichino l'effettiva utilità della TC in quel paziente e i suoi limiti come tecnica di *imaging*.

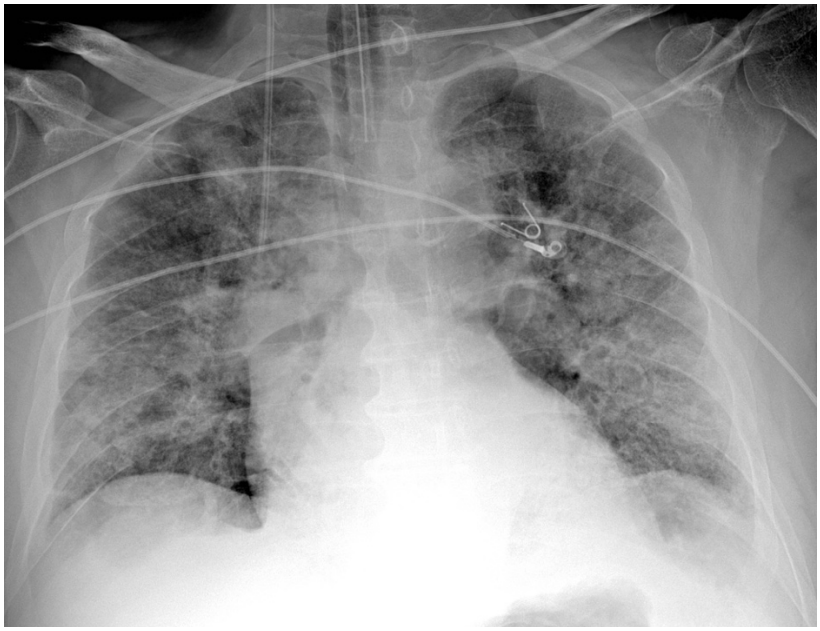
In questo caso, la TC ci serve come punto di partenza in quanto identifica una forma lieve: se la paziente peggiora all'EGA, ripetendo Rx o TC posso vedere cosa è cambiato.



Ci sono anche Rx diagnostiche?
L'immagine successiva è un caso esemplare di Rx illuminante, eseguita come controllo in quanto:

- Si vede chiaramente il tubo endotracheale, il paziente è intubato;
- C'è un cateterismo venoso in atto (CVC).

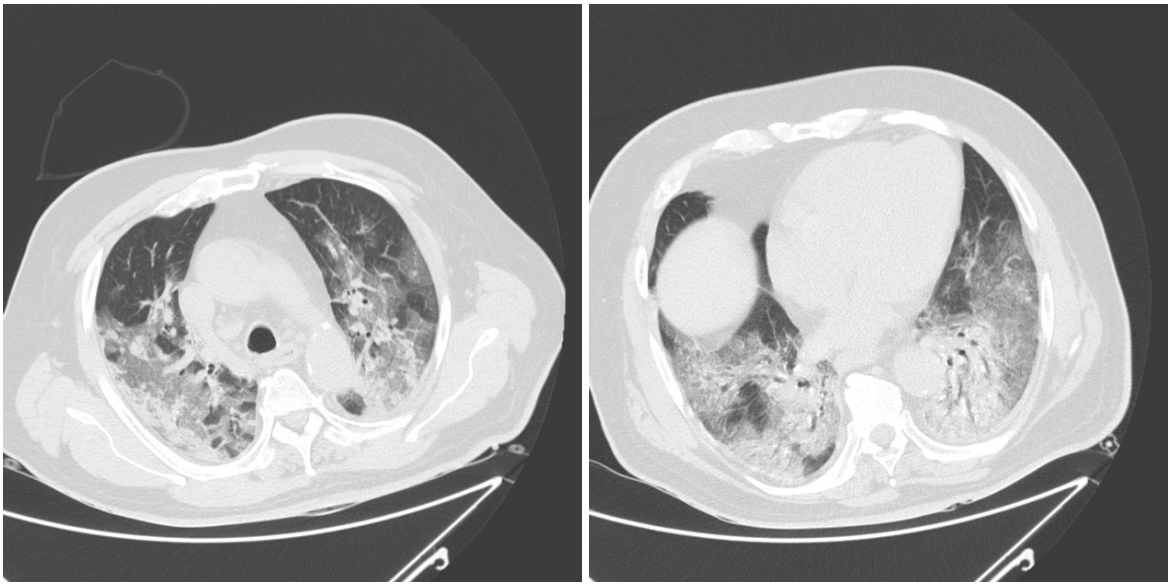
La diagnosi in questo caso è palese, si vedono benissimo gli infiltrati alveolari come consolidazioni multiple periferiche: il paziente è grave, ma potremmo chiederci cosa era successo prima di avere questo quadro Rx.



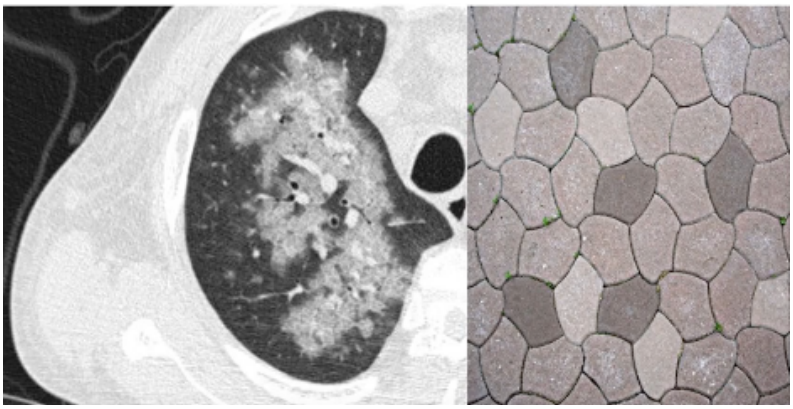
NOTA: Il caso clinico è tratto da https://radiopaedia.org, ID 74867

(https://radiopaedia.org/encyclopaedia/quizzes/all/74867/studies/85886?lang=us)

La TC dello stesso paziente è una delle tante centinaia che si vedono negli ospedali COVID-19, priva di caratteristiche cliniche specifiche (non posso fare diagnosi di COVID-19 dalla sola TC) se non *ground glass* e *crazy paving*. In realtà, vedere questo tipo di TC in un paziente di 40 anni senza comorbidità importanti è una cosa estremamente rara, mentre è più comune in un paziente immunodepresso.



Crazy paving
Letteralmente “pavimento pazzo”, perché osservando l’immagine si vede che l’intera area si compone di “mattonelle” scure e chiare (ovvero il *ground glass*), e che tra una “mattonella” e l’altra i setti vengono ispessiti.

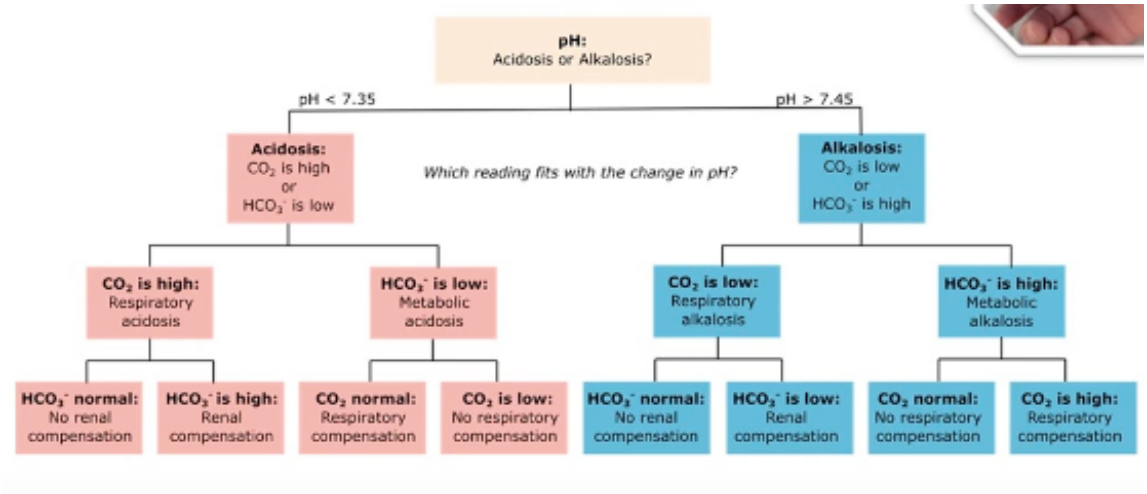


Lo si riscontra anche in altre patologie tra cui ARDS e proteinosi alveolare (dove è l’elemento più specifico di patologia): trovarlo non è quindi specifico di COVID-19, è soltanto l’ennesima conferma che l’efficienza negli scambi alveolari sta peggiorando (e non è detto che servisse *l’imaging* per dimostrarlo).

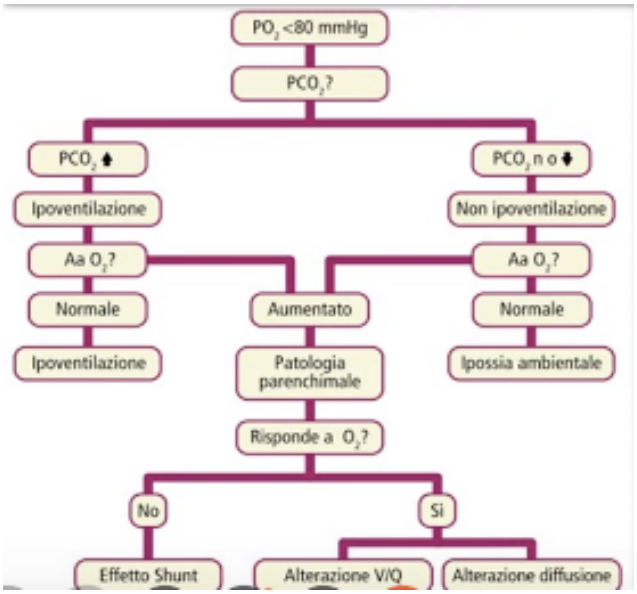
EGA
Mai dimenticarla, non è una cosa di competenza di Pneumologo o Rianimatore ma chiunque deve saperla leggere e interpretare.

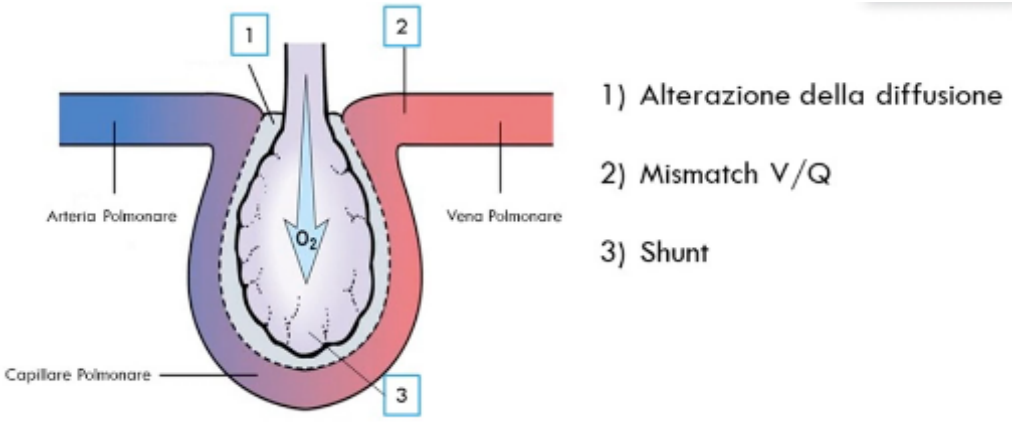
Parametro da controllare sempre è il rapporto P/F, che in normossiemia (PaO2=80-100%) e in aria ambiente (FiO2=21%) è pari a 480 (100/0,21). Quando il valore di P7F cala sotto i 300 si inizia a parlare di ARDS, lieve tra 300 e 200, moderata tra 200 e 100, severa sotto i 100.

Quindi, anche l’EGA serve a capire che il paziente sta peggiorando, e può dare indicazione a cominciare una ventilazione invasiva anche in un paziente che nel momento specifico non sembra averne bisogno, in previsione di un imminente peggioramento rapido del quadro.



L'EGA ha anche altre funzioni specifiche di monitoraggio. Lo schema in alto (algoritmo classico) è utile a comprendere il funzionamento dell'esame ma non la malattia di base. Lo schema a destra (fisiopatologia di John West) fa invece capire le condizioni del paziente, e in particolare individua due tipologie di insufficienza respiratoria: (1) ***lung failure***, correlata a deficit negli scambi gassosi e quindi ipossica e ipocapnica, e (2) ***pump failure***, correlata ad una ventilazione insufficiente e quindi ipossica e ipercapnica.





Nella polmonite interstiziale il problema è localizzato fra alveolo e capillari, per cui sono coinvolte le strutture polmonari e non quelle neuromuscolari, facendo parlare di insufficienza respiratoria di tipo 1 (*lung failure*).

Nelle fasi iniziali ci sarà quindi un problema di ipocapnia, mentre nelle fasi *late* sopraggiungerà l'ipercapnia, un *red flag* da tenere presente perché indica fatica respiratoria e perdita della capacità di compenso muscolare.

Quello che vediamo nell'EGA condiziona anche la scelta della tipologia di ventilazione, se invasiva o non invasiva.

Terzo elemento di valutazione considera anche l'Rx: se ci sono molti addensamenti polmonari il campo appare bianco (*white lung*), caratteristica del paziente con multipli problemi, che siano ARDS, polmonite o edema polmonare acuto; molto diverso il paziente con SLA, che se in insufficienza respiratoria va assistito anche dal punto di vista della ventilazione.

Come facciamo a capire quando mettere una ventilazione meccanica invasiva o non invasiva?
Bisogna capire quando i pazienti stanno peggiorando: se la linfopenia si aggrava, se PCR, IL6 e lattati aumentano, se gli addensamenti polmonari si estendono o si moltiplicano. Nei

bambini ci sono scarsissime evidenze di aggravamento, sostanzialmente frequenza respiratoria aumentata, letargia, lattati elevati e *imaging* in peggioramento.

Ovviamente, quando aumentano gli addensamenti cala la riserva funzionale del polmone, l'ipossiemia peggiora e c'è necessità di assistenza maggiore.

Il peggioramento ecografico non è sempre utile, perché possiamo vedere sino alla linea pleurica, senza indicazioni su cosa ci sia sotto: ancora non abbiamo una validazione sui parametri ecografici in rapporto al declino del quadro.

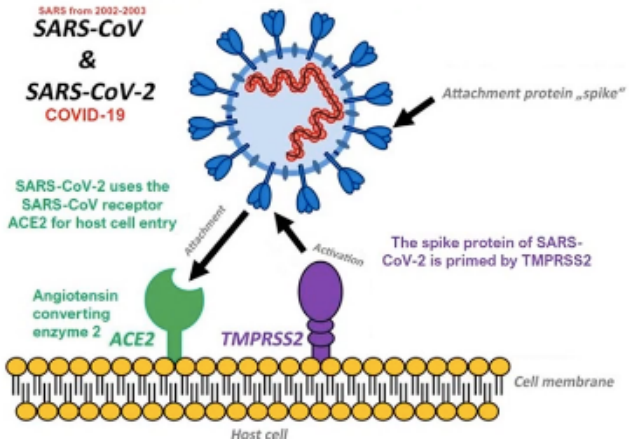
Perché i bambini vanno apparentemente meglio?
Diverse motivazioni possibili:

- *Selection bias* enorme, non ci sono studi a riguardo se non corrispondenze o studi retrospettivi in regioni distanti da Wuhan;

- I bambini hanno un'immunità innata diversa da quella degli adulti;

- Le vie respiratorie sono migliori rispetto all'adulto, e per questo i bambini hanno interessamento polmonare diverso;

- Il recettore ACE2, che il virus sfrutta per entrare nella cellula bersaglio, varia durante la vita, molti studi sui topi hanno dimostrato che gradualmente l'entità recettoriale cala con l'età.



I bambini sono però più pericolosi come agenti infettanti, e uno dei motivi principali per aver chiuso le scuole risiede nel fatto che i bambini sono dei vettori ideali per tutti i germi, tanto più per il COVID-19 in quanto ha una migliore risposta all'infezione ma è in grado di trasmetterla allo stesso modo degli adulti, esponendo ad un aumento di incidenza, prevalenza e in ultimo della mortalità.

VENTILAZIONE INVASIVA E NON INVASIVA
La terapia del COVID-19 si articola essenzialmente in (1) terapia di supporto e (2) terapia sperimentale.

La terapia di supporto si basa sull'EGA, che quando identifica un peggioramento impone un supporto ventilatorio, da scegliere fra diverse metodiche: invasiva e non invasiva, quest'ultima associata ad uno spazio morto e all'aerosolizzazione delle secrezioni (nel mettere e nel togliere una maschera di una NIV arriva sempre uno sbuffo di aria, ricco di particelle virali). Quindi, si teme che usando NIV e maschere nasali ad alto flusso ci si esponga ad un rischio di infezione per il personale sanitario, cosa che tuttavia non è mai stata dimostrato in uno studio.

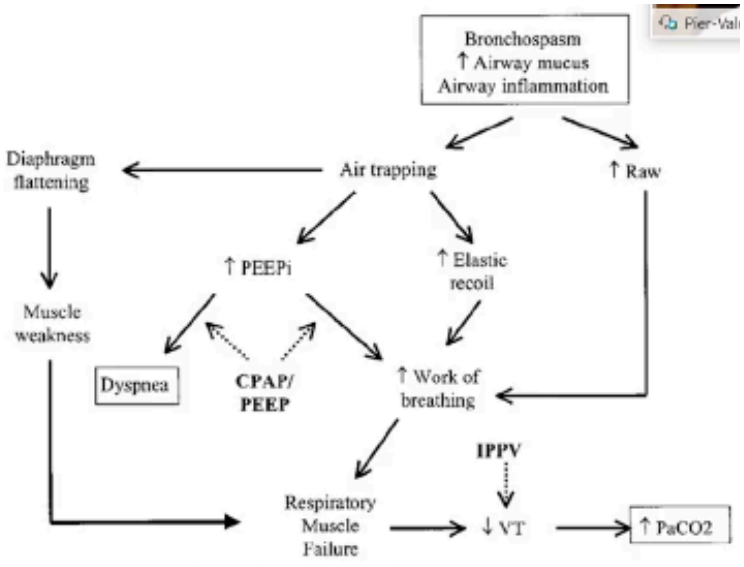
Rispetto alla ventilazione invasiva, la NIV ha un minore rischio infettivo per il paziente, visto che ogni paziente intubato rischia di sviluppare nel tempo una HAP/VAP (*hospital acquired pneumonia/ ventilator associated pneumonia*).

Le maschere laringee non si utilizzano perché in effetti dovrebbero funzionare, ma dipende dai centri: non ci sono evidenze condivise in tutto il mondo, ma ci sono timori di infettare il personale con le NIV.

Si sceglie spesso di intubare senza passare per la NIV perché "se sta peggiorando, tanto alla fine arriveremmo a quello", e soprattutto perché si rischia di non avere il lusso di poterlo fare successivamente, vista l'imprevedibilità di evoluzione dei quadri. In Cina l'intubazione veniva fatta ai primi segni di deterioramento, senza aspettare di andare oltre, perché ci si aspettava più emergenze insieme e non si poteva rischiare di non avere la possibilità di farlo dopo.

Pressioni e ventilazione

Esistono due livelli pressori oltre a quello di base, uno più alto e uno più basso.



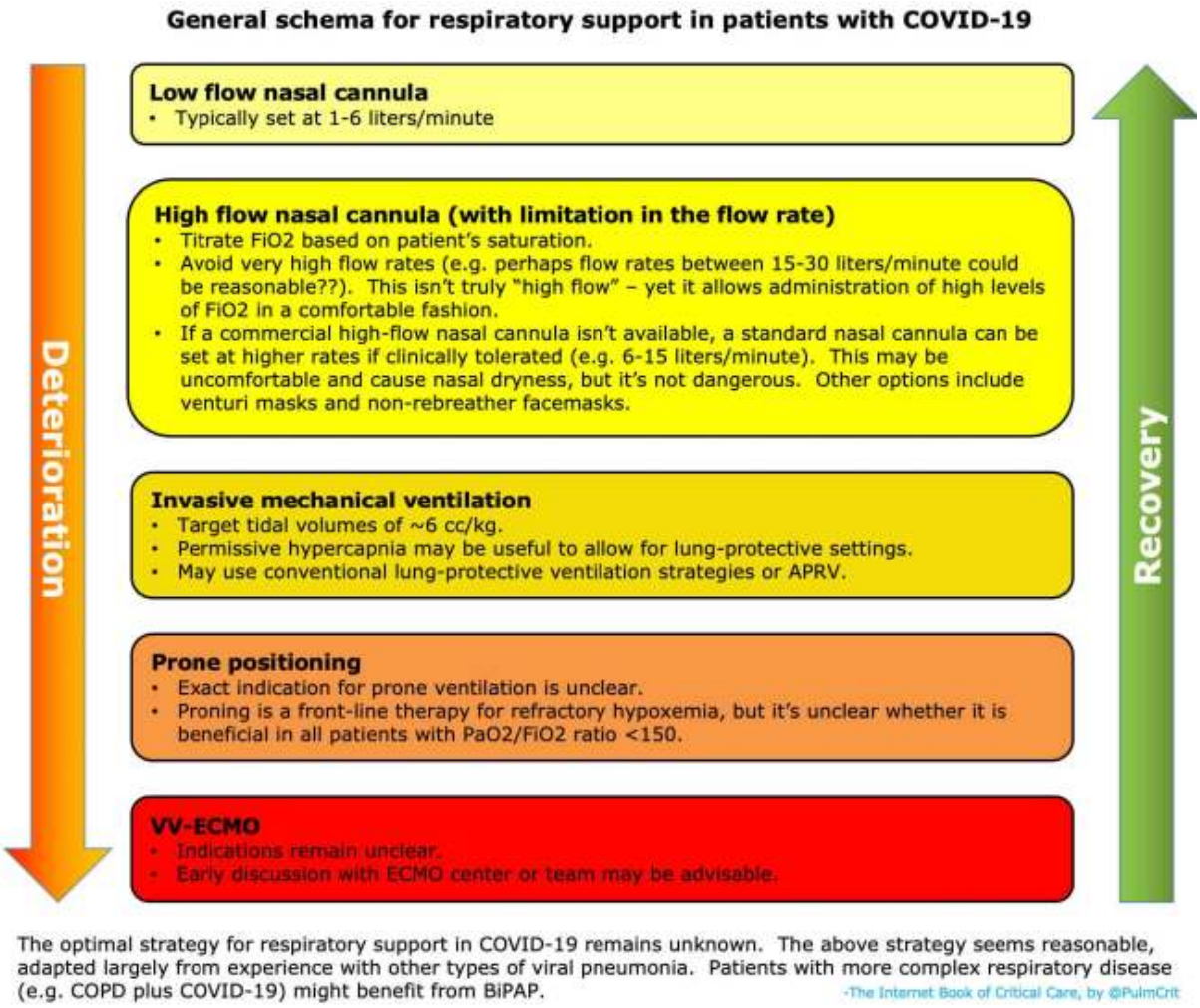
La ventilazione con un unico livello pressorio si può definire CPAP seppur con una grossissima approssimazione, mentre quella con due livelli (pressione di supporto aggiunta alla PEEP della CPAP) è la BiPAP.

Si scelgono due livelli se ci serve un macchinario che faccia ventilare il polmone di un paziente (classicamente ipercapnico, che ipoventila per SLA o BPCO riacutizzata), mentre il livello singolo serve ad aprire e reclutare gli alveoli che venivano resi inutilizzabili dall'ARDS (in questi pazienti la BiPAP è inutile se non dannosa rispetto ad altre metodiche).

Inizialmente tutti i pazienti vanno in CPAP o con un supporto minimo, quindi si sfrutta solamente la PEEP: attenzione al livello pressorio impiegato, perché la pressione imposta si scarica sul punto di maggiore resistenza, rappresentato dall'atrio destro (possibile riduzione del ritorno venoso, periarresto o arresto cardiaco).

Quando, perché e come ventilare

Bisogna scegliere *in primis* la modalità, poi le pressioni: se serve una pressione di supporto (PIP, pressione inspiratoria) si valuta sulla base del pH, poi si sceglie la PEEP. Altro parametro importante è la FiO2, in quanto è possibile che nel paziente COVID-19 PEEP molto elevate vadano associate comunque ad un aumento della frazione inalata di ossigeno, scelta sulla base della saturazione e soprattutto dell'EGA.



Non ci sono indicazioni definite o linee guida, le più attendibili che abbiamo a disposizione sono state rielaborate dalla SIAARTI:

1- Il primo *step* consiste nel dare ossigeno tramite cannule nasali a basso flusso o maschera di Venturi, la seconda solo se il paziente non è ipercapnico. I livelli di ossigeno erogati vengono scelti in modo da mantenere la saturazione fra 92% e 96% e l'ipossiemia all'EGA fra 60mmHg e 90mmHg minimo.

2- Successivamente si potrebbero dare cannule nasali ad alto flusso (HFNC, Optiflow), che forniscono ossigeno ad alti flussi, umidificato e riscaldato. Attenzione, perché il limite enorme in Terapia Intensiva è proprio il flusso: un flusso elevato significa creare più *droplets*, e probabilmente rischiare di infettare di più il personale sanitario.

La NIV non compare in questo schema, anche se si può scegliere fra HFNC e CPAP, per poi arrivare direttamente alla ventilazione invasiva con tubo endotracheale,

3- La ventilazione invasiva va eseguita mantenendo un volume *target* tidalico pari a 6mL/kg (i kg non sono non quelli reali del paziente, ma il suo peso teorico ideale). Nella ventilazione invasiva si parla anche di ipercapnia permissiva, ovvero si sceglie di ventilare un paziente anche con una PaCO2 di 40-50mmHg: da ricordare che la CO2

ha un ruolo nella meccanica polmonare e può vasocostringere o vasodilatare a seconda del distretto considerato.

4- Se il paziente continua a peggiorare si può tentare la pronazione, proseguendo la ventilazione invasiva. Il razionale della pronazione sta nel fatto che il polmone ha diverse aree funzionali, e non è detto che una posizione corrisponda alla sua maggiore efficienza: pronando il paziente si possono attivare alcune zone con diverso rapporto V/Q, e si riducono le atelettasie.

5- L'ECMO è l'ultima metodica a disposizione. Non ci sono prove definitive della sua efficacia, inoltre abbiamo poche macchine, poco personale in grado di eseguirla, e sbagliare la procedura comporta sequele importanti per il paziente.

Gestione del paziente lieve

Non abbiamo vere evidenze sulle linee guida principali dei pazienti affetti da COVID-19: ogni Paese fa in modo diverso, anche a seconda della disponibilità dei letti e della disponibilità di metodiche. Le linee guida qui riportate sono quelle utilizzate attualmetne in Cina, paziente che convive con l'infezione da più tempo e ha a disposizione le maggiori evidenze scientifiche.

Quello del paziente lieve è un trattamento di supporto, attuabile anche al domicilio sempre che si esegua un monitoraggio tramite telemedicina (con un tablet, il paziente è contattabile e invia i suoi dati al centro di controllo *COVID-hospital*).

- Ossigeno
  Occorre somministrare ossigeno in maniera rapida ed efficace, prevalentemente tramite cannule nasali a basso flusso o maschera di Venturi, eventualmente *Optiflow* o NIV. Se il paziente peggiora va intubato, ventilato e quindi assistito e supportato dal punto di vista ventilatorio.

- Antivirali
  Gli antivirali non hanno una reale evidenza, non ci sono *trial* randomizzati o controllati anche se ne stanno partendo diversi.

- Antibiotici
  Gli antibiotici non sono consigliati, soprattutto se si parla di terapie combinate. Questo discorso non vale se il paziente COVID-19 intubato sviluppa una VAP, quando ovviamente gli antibiotici sono obbligatori.

- Cortisone
  Non ci sono evidenze.

Gestione del paziente moderato-severo

- Ossigeno
  HFNC o NIV, ma soprattutto ventilazione invasiva nel momento in cui si procede verso una ARDS *end-stage*. Misure di salvataggio quali pronazione o ECMO.

- Dialisi
  In caso di evidenze di polmonite, infezioni o sepsi che richiedano il supporto della funzione renale.

- Tocilizumab e immunoterapia
  La tempesta citochinica che è stata definita come tipica in questi pazienti (in realtà non sappiamo quanto tipica), per lo meno come incremento di IL6 nelle fasi finali pre-morte, quindi il Tocilizumab potrebbe essere efficace (gli studi sono ancora solo *case series*).

CONCLUSIONI

Siamo partiti tutti un po' tutti impreparati: SARS e MERS non ci hanno insegnato molto, non tanto per nostro demerito ma perchè ogni virus si comporta diversamente. In Italia l'epidemia si è trasformata in un problema soprattutto organizzativo ed economico, e questo condiziona la mortalità in maniera importante.

Sul *Lancet* è uscito un editoriale dal titolo "*COVID-19 and Italy: what next*" (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30627-9/fulltext) che dipinge una situazione drammatica, con un'ipotetica necessità di 4'000 posti letto in Lombardia nelle 4 settimane successive all'11 marzo. I modelli statistici sono modelli non campati per aria, che molto spesso aderiscono alla realtà, ed è più che mai chiaro che dobbiamo adottare tutte le terapie di prevenzione che abbiamo a disposizione, dal punto di vista di controllo, distanze sociali, isolamento sino al totale *lockdown*. Dobbiamo poi associare a queste delle strutture specialistiche, dei COVID-*hospital* nei quali analizzare il comportamento di questi pazienti, e cercare di ottenere dei *trial* se possibile randomizzati, se possibile controllati, sempre dando il valore che merita al *data sharing*.