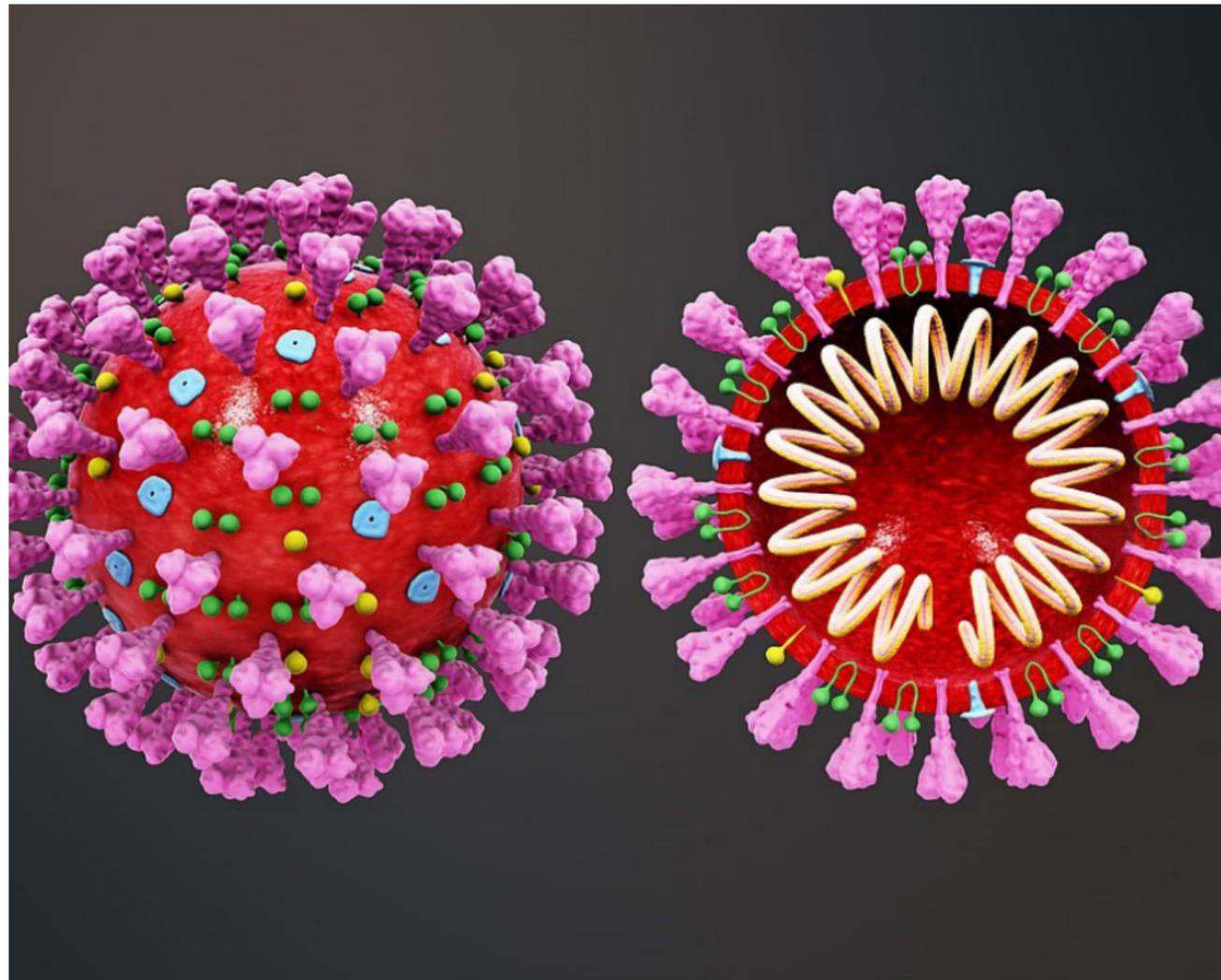


L'ULTIMA PANDEMIA: IL VIRUS E LA MALATTIA



Parravicini Mirco

COS'E' UN VIRUS (100 mln di tipologie 320mila potenzialmente patogeni per i mammiferi)

- **PARASSITA intracellulare** (capace di vivere e riprodursi SOLO all'interno di **cellule viventi**). Non sono in grado di svolgere **nessun processo metabolico**. Il loro acido nucleico (DNA o RNA o forme ibride DNA/RNA) codifica **solo le proteine strutturali** (rivestimento virale) ed **alcuni enzimi necessari per la replicazione**. Le altre funzioni (sintesi proteica, produzione di energia) sono parassitate dalla cellula infettata.
- SI TRATTA DI **MATERIALE GENETICO CIFRATO RACCHIUSO IN UN INVOLUCRO E NECESSITA DI UN OSPITE**.
- **Non crescono e non si dividono** e si assemblano da componenti preformate. Non reagiscono all'ambiente (**inerti**). **Non respirano, non si muovono, non producono energia**.
- **Sono ubiquitari**. Si riproducono ed **evolvono MUTANDO** presentando le stesse macromolecole biologiche delle cellule "viventi" ma necessitano di queste per replicarsi e diffondersi. **Possibili ricombinazioni con scambio di materiale genetico fra virus diversi**.
- Possono conservarsi per un tempo limitato meglio in condizioni di freddo e bassa umidità.

- **Parassiti endocellulari obbligati**
- **Organismi submicroscopici: dimensioni 20-300 nm**
- **Non hanno l'informazione genetica per produrre energia e per la sintesi proteica**
- **Non crescono e non si dividono - si assemblano da componenti preformate**
- **Sono metabolicamente inerti (fuori dalle cellule)**

I virus sono "vivi"? Dipende dalla definizione di vita

I virus: sono metabolicamente inerti, non respirano, non si muovono, non crescono, non reagiscono all'ambiente

MA: si riproducono, possono adattarsi all'ospite, all'interno delle cellule sono metabolicamente attivi.

VIRUS INFLUENZALI

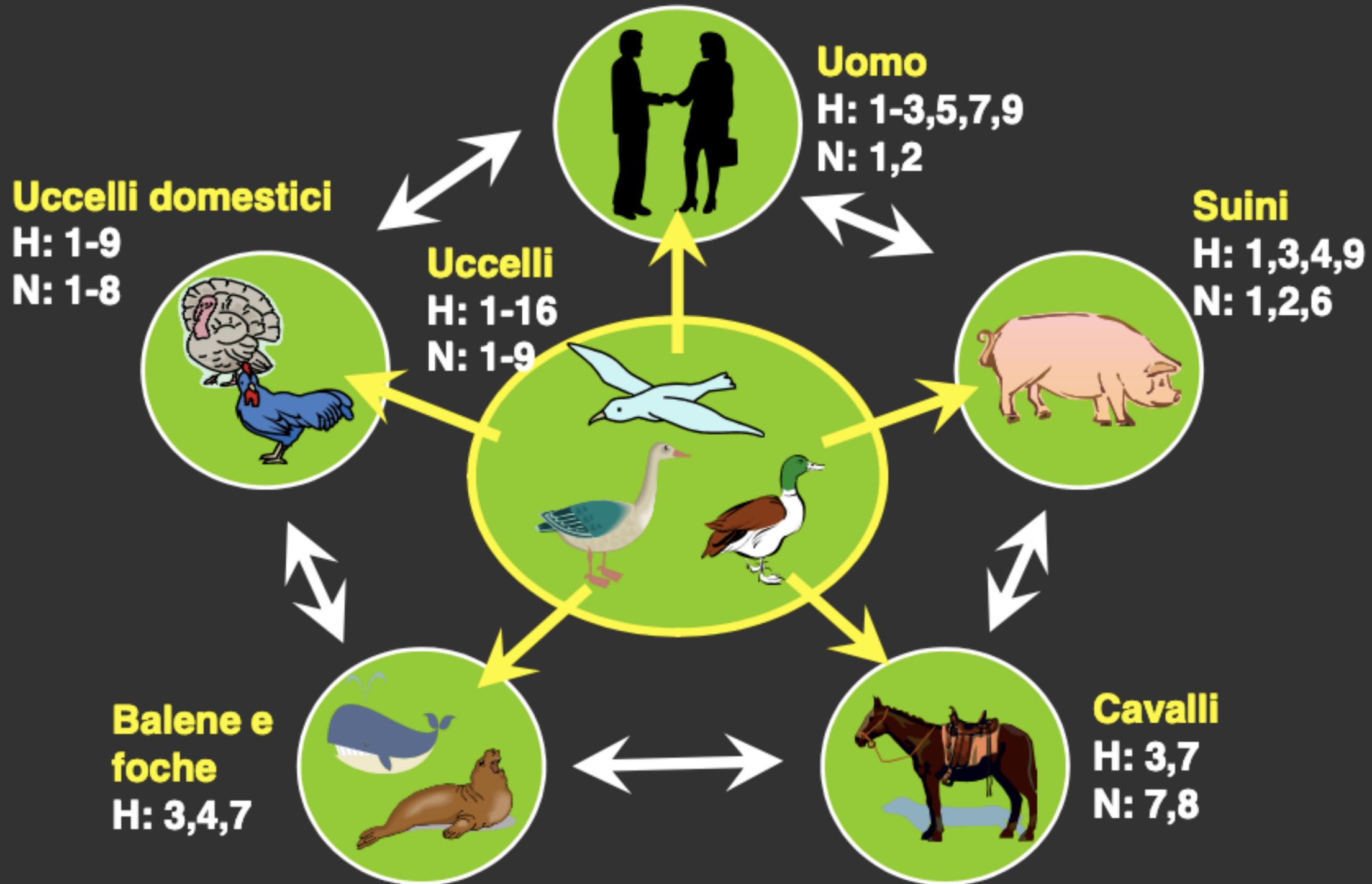
- 1° ISOLAMENTO 1933 (DA POLLI E DA SUINI)
- **VIRUS di tipo A:** circolano sia nell'uomo che negli altri animali. Sono suddivisi in sottotipi in base alla presentazione delle proteine di superficie: emoagglutinina (HA) Neuramminidasi (NA)
- **VIRUS di tipo B:** presenti solo nell'uomo, no sottotipi
- **Virus di tipo C:** generalmente infezioni asintomatiche
- **Virus di tipo D:** suini e bovini, l'infezione per l'uomo resta da chiarire
- Fenomeno che interessa **solo il tipo A** è lo “**spostamento antigenico (antigeni Shift)**”: comparsa nell'uomo di un **nuovo ceppo virale con HA e/o NA appartenenti a sottotipi diversi da quelli usuali umani**. È dovuto ad **assortimenti tra virus umani ed animali** (aviari o suini) oppure alla trasmissione **diretta di virus non umani all'uomo**.

Sottotipi antigenici dell' emagglutinina (H) e della neuraminidasi (N)

| | | | | | | | | | | | |
|-----|--|---|---|---|---|----|---|--|---|---|--|
| H1 |  |  |  |  | | N1 |  |  |  |  | |
| H2 |  |  | |  | | N2 |  |  |  |  | |
| H3 |  |  |  |  |  | N3 | |  | |  | |
| H4 | |  |  |  | | N4 | |  | |  | |
| H5 |  |  | |  | | N5 | |  | |  | |
| H6 | |  | |  | | N6 | |  |  |  | |
| H7 |  |  | |  |  | N7 | |  | |  |  |
| H8 | |  | |  | | N8 | |  | |  |  |
| H9 |  |  |  |  | | N9 | | | |  | |
| H10 | |  | |  | | | | | | | |
| H11 | | | |  | | | | | | | |
| H12 | | | |  | | | | | | | |
| H13 | | | |  | | | | | | | |
| H14 | | | |  | | | | | | | |
| H15 | | | |  | | | | | | | |
| H16 | | | |  | | | | | | | |

- Gli uccelli ospitano tutti i sottotipi, l'uomo e altri animali solo alcuni
- Importante il rimescolamento antigenico tra varie specie: uomo, uccelli, maiali

Ecologia dei virus influenzali A



16 HA e 9 NA: almeno 144 combinazioni possibili

I **Coronavirus** sono una **vasta famiglia di virus** noti per causare malattie che vanno **dal comune raffreddore a malattie più gravi** come la **Sindrome respiratoria mediorientale (MERS)** e la **Sindrome respiratoria acuta grave (SARS)**. I Coronavirus sono stati identificati a metà degli anni '60 e sono noti per infettare l'**uomo** ed alcuni **animali** (inclusi uccelli e mammiferi).

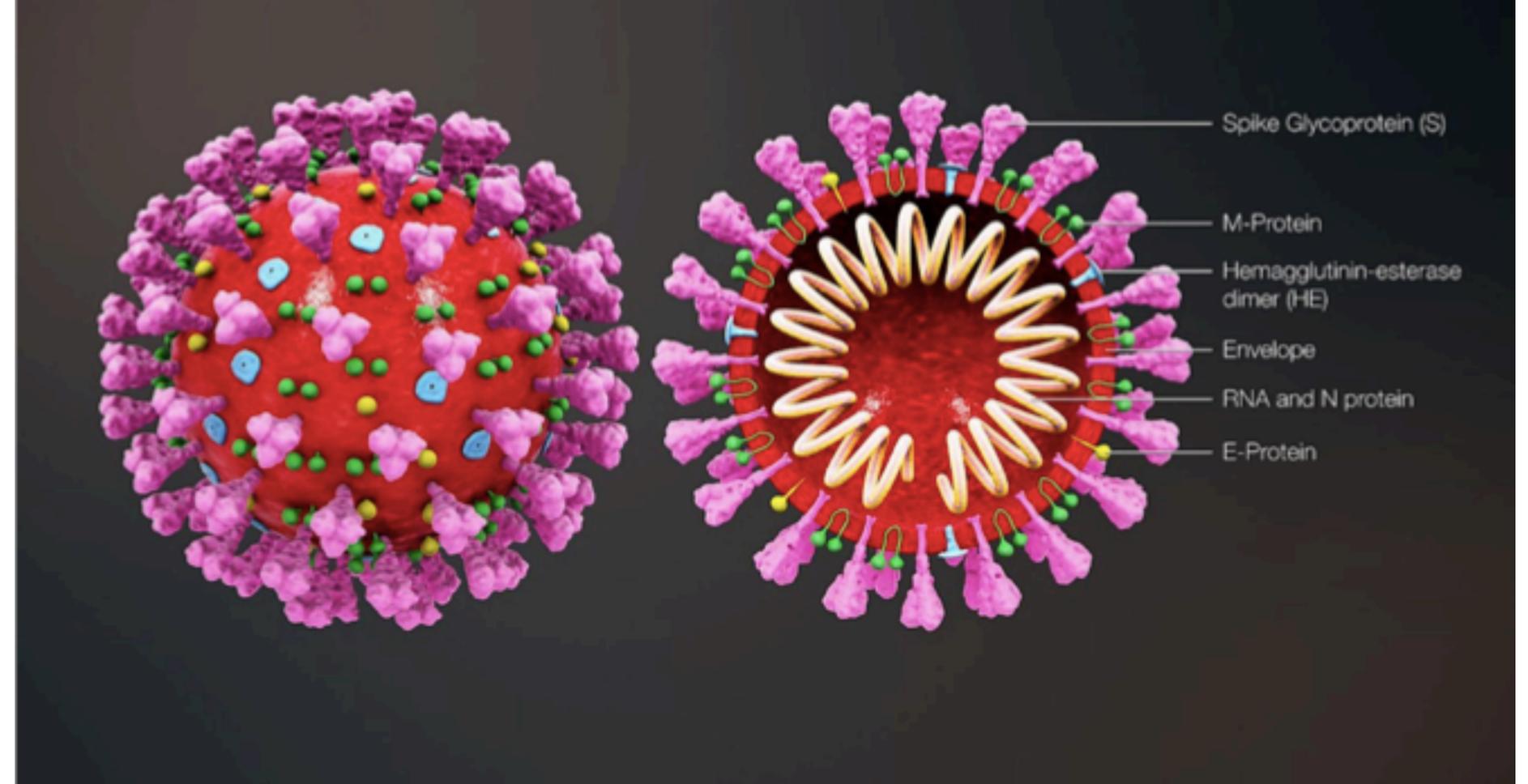
Coronavirus umani comuni

- 1) 229E (coronavirus Alpha)
- 2) NL63 (coronavirus Alpha)
- 3) QC43 (coronavirus beta)
- 4) HKU1 (coronavirus beta)

Altri coronavirus umani

- 5) MERS-COV (coronavirus beta causa Middle East Respiratory Syndrome)
- 6) SARS-COV (coronavirus beta causa Severe Acute Respiratory Syndrome)
- 7) SARS-COV2 (coronavirus causa COVID 19)

I Coronavirus hanno **morfologia tondeggiante** e dimensioni di 100-150 nm di diametro (circa 600 volte più piccolo del diametro di un capello umano!).



- **Glicoproteina S (“spike”)**: (“spike”, dall’inglese “punta”, “spuntone”). Somigliano a una **corona** che circonda il virione. Le differenze principali di questo nuovo Coronavirus rispetto al virus della SARS sembrano **essere localizzate proprio in questa proteina spike**. La glicoproteina S è quella che **determina la specificità del virus per le cellule epiteliali del tratto respiratorio**:
- **Proteina M**: la **proteina di membrana (M)** interagisce all’interno del virione con il complesso RNA-proteina
- **Dimero emagglutinina-esterasi (HE)**: questa proteina del rivestimento, più piccola della glicoproteina S, svolge una funzione importante durante la fase di rilascio del virus all’interno della cellula ospite
- **Proteina E**: l’espressione di questa proteina aiuta la glicoproteina S (e quindi il virus) ad attaccarsi alla membrana della cellula bersaglio
- **Envelope**: è il rivestimento del virus, costituito da una membrana che il virus “eredita” dalla cellula ospite dopo averla infettata
- **RNA e proteina N**: il genoma dei Coronavirus è costituito da un **singolo filamento di RNA**; non sono noti virus a RNA di taglia maggiore. Aumenta la **stabilità**.

ORIGINI DEL SARS COV 2

- TRASMISSIONI ZOOTONOTICA: cosiddetto spillover, ovvero il salto di specie da un animale all'uomo?
- FUORIUSCITA ACCIDENTALE DA UN LABORATORIO dove forse veniva studiato un campione animale contenente il SARS COV 2?

Un Rapporto dell'OMS dopo le indagini condotte in CINA ha identificato 4 scenari probabili.

SPIILLOVER DIRETTO DAGLI ANIMALI ALL'UOMO

VALUTAZIONE DELL'OMS: da possibile a probabile

PRO:

- * Il virus ha avuto **origine in un animale**, il **contatto con l'uomo** ha provocato l'infezione.
- * La maggior parte dei coronavirus che infettano l'uomo provengono dagli animali.
- * I colpevoli più probabili sono i **pipistrelli** (possibili anche pangolini e visoni).
- * Persone che vivono nella **provincia dello Yunnan** nella Cina presentano **anticorpi** contro il coronavirus dei pipistrelli.

CONTRO:

- ° perché il focolaio si è verificato a Wuhan , **lontana migliaia di chilometri dalle caverne** dei pipistrelli?
- ° sarebbero serviti dei decenni affinché il coronavirus, benché simile a quello dei pipistrelli, si evolvesse nel SARS COV 2.
- ° non è stato trovato **nessun virus con le caratteristiche tali da poterlo considerare l'anello mancante nella catena "pipistrello-uomo"**.

SPILLOVER DAGLI ANIMALI ATTRAVERSO UN OSPITE INTERMEDIO

VALUTAZIONE DELL'OMS: da probabile a molto probabile

PRO:

- * il virus è passato **dal pipistrello ad altro animale** (visone o pangolino i sospetti).
- * questi ultimi sono a contatto con gli uomini perché **allevati o venduti** illegalmente.
- * il passaggio intermedio potrebbe spiegare il graduale adattamento all'organismo umano.
- * l'analisi genomica suggerisce che il SARS COV 2 è un **virus "generalista"** e non specificatamente adattato all'uomo, il che spiegherebbe la **facilità di salto tra specie e specie** (pangolini, visoni, gatti o altro).
- * possibile **similitudine con quanto già avvenuto nel passato: la SARS** del 2002 è passata dai **pipistrelli alle civette** delle palme prima di infettare l'uomo. Il virus che provoca la **MERS** è stato rinvenuto nei **Dromedari**.

CONTRO:

- ° **non sono stati identificati gli animali coinvolti.**
- ° sono stati analizzati **centinaia di animali di allevamenti** in Cina ma tutti sono risultati **negativi al virus** (compresi i numerosi allevamenti di visone).

INTRODUZIONE ATTRAVERSO ALIMENTI REFRIGERATI O CONGELATI

VALUTAZIONE DELL'OMS: possibile

PRO:

- * il virus potrebbe aver raggiunto l'uomo attraverso quella che viene chiamata la “**catena del freddo**”.
- * potrebbe essere stato importato sulla superficie dei contenitori degli alimenti oppure nel cibo stesso.
- * segnalati alcuni focolai di infezioni alimentari correlati ad alimenti surgelati.

CONTRO:

- ° il virus avrebbe dovuto rimanere **vitale su superfici per troppo tempo**.
- ° non chiaro il motivo per cui le infezioni si sarebbero manifestate a **Wuhan e da nessuna altra parte**.
- ° **non** ci sono prove dirette di **focolai di origine alimentare** sostenute dal SARS COV 2.
- ° il virus si diffonde raramente attraverso le superfici.
- ° è più probabile che si diffonda lungo la filiera alimentare attraverso gli animali allevati per il consumo umano.
- ° ritenuta comunque una teoria **molto inverosimile**.

INCIDENTE DI LABORATORIO

VALUTAZIONE DELL'OMS: estremamente improbabile

PRO:

- * infezione accidentale di un ricercatore.
- * **manipolazioni volute di un ceppo di coronavirus SARS COV 2 (ipotesi esclusa categoricamente).**
- * il Wall Street Journal ha riportato che 3 ricercatori di Wuhan nel novembre 2019 avevano avuto sintomi similinfluenzali classificati come “compatibili” sia con COVID 19 che altra malattia stagionale.
- * l'ipotesi Zoonotica è la più probabile, ma in mancanza di prove sicure appare plausibile anche l'ipotesi dell'incidente.
- * l'estrema rapidità ed efficienza di diffusione nell'uomo non tipica delle infezioni naturali.

CONTRO:

- ° le precedenti epidemie di coronavirus si sono verificate attraverso la trasmissione zoonotica.
- ° il laboratorio di Wuhan ha sequenziato il ceppo di Corona dai pipistrelli CoV Ra TG 13 che somiglia al 96,2% al SARS COV 2. Sarebbe il parente più prossimo.
- ° OMS segnala l'estrema rarità di incidenti di laboratorio riportati.

- **EPIDEMIA:** Manifestazione collettiva di una malattia (colera, influenza ecc) che rapidamente si diffonde fino a colpire un **gran numero di persone in un territorio più o men vasto** in dipendenza da vari fattori, si sviluppa con andamento variabile e si **estingue dopo una durata variabile**

- **PANDEMIA:** **epidemia** con tendenza a diffondersi ovunque, cioè ad invadere rapidamente **vastissimi territori e continenti (per l'OMS almeno 2 continenti)**. La pandemia può dirsi realizzata in presenza di queste 3 condizioni:

- Un organismo altamente virulento
- Mancanza di immunizzazione specifica nell'uomo
- Possibilità di trasmissione da uomo a uomo

- **ENDEMIAMIA:** malattia **stabilmente presente** in una determinata popolazione, che si manifesta con un **numero di casi più o meno elevato** ma **uniformemente distribuito nel tempo**

NEGLI ULTIMI 20 ANNI SI È VERIFICATA UNA PANDEMIA OGNI 5 ANNI RESPONSABILITÀ DELL'UOMO

CONTATTI STRETTI CON IL SERBATOIO SELVATICO

- **Perdita di habitat degli animali selvatici:** disboscamento ed agricoltura
- **Creazione di ambienti artificiali:** strade, caccia, sviluppo di villaggi
- **Cambiamento d'uso del territorio:** agricoltura con creazione di nuovi habitat per i vettori di infezioni

COMMERCIO DELLE CARNI

- Aumento **viaggi, degli scambi commerciali:** filiere Food
- **Traffico, vendita e macellazione di animali selvatici:** Bushmeat, Wet Market

NEGLI ULTIMI 20 ANNI SI È VERIFICATA UNA PANDEMIA OGNI 5 ANNI

RESPONSABILITÀ DELL'UOMO

ALLEVAMENTI INTENSIVI, RIDUCONO LA RISPOSTA IMMUNITARIA degli animali

- **Elevata densità, stress, trasporti con carico/scarico, lesioni, fame, sete**
- **Aumento del rischio di contagio e diffusione di malattie**

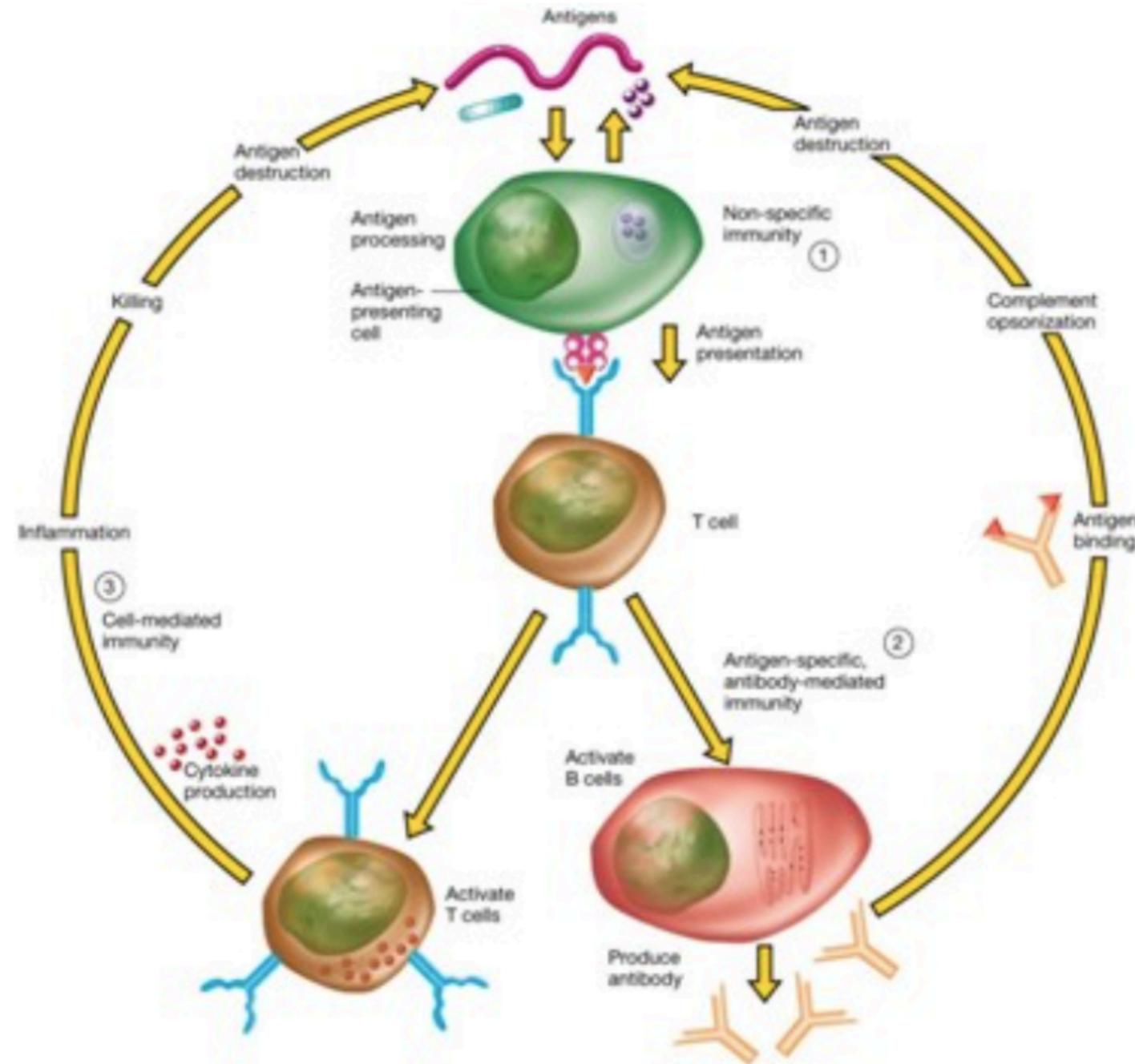
SELEZIONE GENETICA tende a provocare negli animali una risposta “monomorfa” alla eventuale infezione

- **Selezione genetica per un miglior profitto (1960: 3 mld di polli → 2020: 20 mld)**
- **Agevole diffusione delle infezioni in una popolazione geneticamente omogenea**

| Nome della pandemia | DATA | DECESSI | VIRUS | SOTTOTIPO COINVOLTO | ANIMALI |
|------------------------|-----------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------|--|
| Influenza russa | 1889 | 1 milione | INFLUENZA A | H3N8 | ?? |
| Influenza Spagnola | 1918 | 40 milioni | INFLUENZA A | H1N1 | ?? (Maiali? Pollame?) |
| Influenza A Prime | 1947 | Pandemia lieve pochi morti | INFLUENZA A | H1N1 | ? |
| Influenza Asiatica | 1957 | 1-4 milioni | INFLUENZA A | H2N2 | Annate selvatiche - uomo |
| Influenza di Hong Kong | 1968 | 0,75-1 milione 1-4 da altre stime | INFLUENZA A | H3N2 | Aviaria (forse mutazione asiatica) |
| EBOLA | 1976/2012 | Endemia 11000 | Ebola Filovirus (rna) | | Carcassa gorilla e scimpanzé |
| Influenza RUSSA | 1977 | Pandemia lieve Pochi morti | INFLUENZA A | H1N1 | ? (Incidente di laboratorio?) |
| AIDS | 1981 | 25.000.000 | HIV Retrovirus (rna) | | Scimpanzé del Camerun |
| Aviaria (polli) | 1997 | 296 | INFLUENZA A | H5N1 | Uccelli selvatici - pollami - uomo Uccelli selvatici - uomo |
| SARS | 2002 | 774 | CORONAVIRUS SARS COV | | Pipistrello - civetta delle palme - uomo (Zibetti dell'himalaya?) |
| Influenza suina | 2009 | 400.000 | INFLUENZA A | H1 N1 | Maiale - uomo |
| MERS | 2013 | 858 | CORONAVIRUS MERS COV | | Pipistrello - cammello - uomo (Dromedario - uomo?) |
| COVID 19 | 2019 | 5 milioni stima 0,07-0,1% | CORONAVIRUS SARS COV 2 | | Pipistrello - ? |
| ? | ? | ? | ? | ? | ? |

IL VIRUS E L'UOMO

- **INFEZIONE SARS COV 2:** il contatto del virus con l'uomo. Induce una risposta cellulare T mediata ed anticorpo mediata, che neutralizza il virus.
- **COVID 19:** CO (corona) VI (virus) D (disease) 19 (2019): malattia indotta dal virus SARS COV 2.



Immunità innata

- Meccanismi di difesa antigene-non specifici che l'ospite utilizza immediatamente o entro poche ore dopo l'esposizione di qualsiasi antigene e rappresenta la risposta iniziale dell'organismo per eliminare microbi e prevenire l'infezioni e coinvolge:
 1. Cellule fagocitiche (neutrofili, monociti e macrofagi)
 2. Cellule che rilasciano mediatori dell'infiammazione (basofili, mast cells, eosinofili)
 3. Cellule natural killer (NK cells)
 4. Proteine del complemento, proteine della fase acuta e citochine

Immunità acquisita

- Meccanismi di difesa antigene-specifici che iniziano a proteggere dopo diversi giorni e reagiscono con uno specifico antigene e coinvolge:
 1. Cellule presentanti l'antigene (APC) come macrofagi e cellule dendritiche
 2. L'attivazione e la proliferazione di linfociti-B antigeni specifici
 3. L'attivazione e la proliferazione di linfociti-T antigeni specifici
 4. La produzione di molecole anticorpali (immunità anticorpo specifica), linfociti-Tcitotossici(CTLs) (immunità cellulo mediata) e citochine
- CITOCHINE: TNF; IL2; IL4 ;IL6; IL10; IL12; Chemiochine

FATTORI CHE INFLUENZANO L'EFFICACIA DELLA RISPOSTA

I rapporti di forza ospite-virus determinano l'esito finale!

- **Il numero dei virus presenti** (molto numerosi nei contagiati con malattia).
- **La loro virulenza.**
- **La loro facoltà di diffusione** (contrastata dalle note misure preventive).
- **La recettività dell'ospite** (genetica e legata a comorbidity croniche o temporanee).
- **Lo stato immunitario dell'ospite** (genetica o acquisita, indotta da pregressa malattia o da vaccino).

Malattia da SARS COV 2

- INCUBAZIONE: 4-14 gg.
- ASINTOMATICA (numericamente difficile da valutare): il contatto non genera **alcun disturbo**. È un riscontro sierologico (IGg specifiche).
- PAUCISINTOMATICA: scarsi e **lievi sintomi** generalmente a carico delle alte vie respiratorie.
- SINTOMATICA: presenta segni e sintomi di infezione manifesta con interessamento prevalente alle **vie respiratorie** ma che può riguardare **altri organi ed apparati**.

COVID

- FEBBRE (78%) - TOSSE (57%) - DISPNEA (31%). Percentuali difficili da stabilire perché variabili in base alla popolazione studiata (tutti - pauci - sintomatici senza dispnea - con dispnea - con polmonite - ecc).

UNA FREQUENZA RESPIRATORIA, possibilmente misurata in assenza di febbre, > 24 E' UN INDICE PROGNOSTICO SFAVOREVOLE

- MIALGIE, DOLORI ARTICOLARI, CEFALEA, AFFATICAMENTO (15-40% tutti).

NESSUN INDICE PROGNOSTICO

- DIARREA, NAUSEA, VOMITO (tutti 18%).

NESSUN INDICE PROGNOSTICO

- ANOSMIA (87%) AGEUSIA (56%) Sintomi patognomonic (sintomi influenzali + anosmia + ageusia = COVID). Verosimilmente da interessamento virale dei recettori

NESSUN INDICE PROGNOSTICO

- Sdr cardiovascolare acuta (**ACovCS**). **SC. SHOCK Cardiogeano. Aritmia e MIOCARDITE**

INDICE PROGNOSTICO SFAVOREVOLE

- **TROMBOSI (TEV) ED EMBOLIA:** aumento D Dimero e fibrinogeno come da coagulopatia (ed anche infezione!!!)

INDICE PROGNOSTICO SFAVOREVOLE

COVID

- SINTOMI DERMATOLOGICI: “dita dei piedi COVID”, sono lesioni simili al gelone con eruzioni cutanee (petecchiali, papulose).
- RENI: insufficienza renale da glomerulopatia.
- FEGATO: frequente il danno con alterazione della funzionalità epatica.
- MANIFESTAZIONI OCULARI: congiuntivite, tra cui iperemia congiuntivale, aumento delle secrezioni. Danni retinici.
- PATOLOGIE NEUROLOGICHE: encefalopatia tossica/metabolica (6,8%,) cambiamenti temporanei/reversibili dello stato mentale (delirio, confusione, agitazione e coscienza alterata, depressione, ansia e insonnia). NON DANNI DIRETTI AL SNC.
- ALTRI SINTOMI: **Dolori, anche violenti**, diffusi prevalenti al torace in assenza di lesioni dimostrabili (non polmonite, no TEP) a volte controllabili sono con oppiacei.

Es Ematochimici alterati - “CONFONDENTI”

- LEUCOCITI: normali o ridotti
- LINFOCITI: ridotti
- PIASTRINE: ridotte
- FIBRINOGENO: elevato
- **FUNZIONALITA' EPATICA: ALTERATA**
- **D-DIMERO: ELEVATO**
- **PCR: normale o ELEVATA**
- FERRITINA: elevata
- **TROPONINA: normale o ELEVATA**

• **Es laboratorio come fattore di rischio**

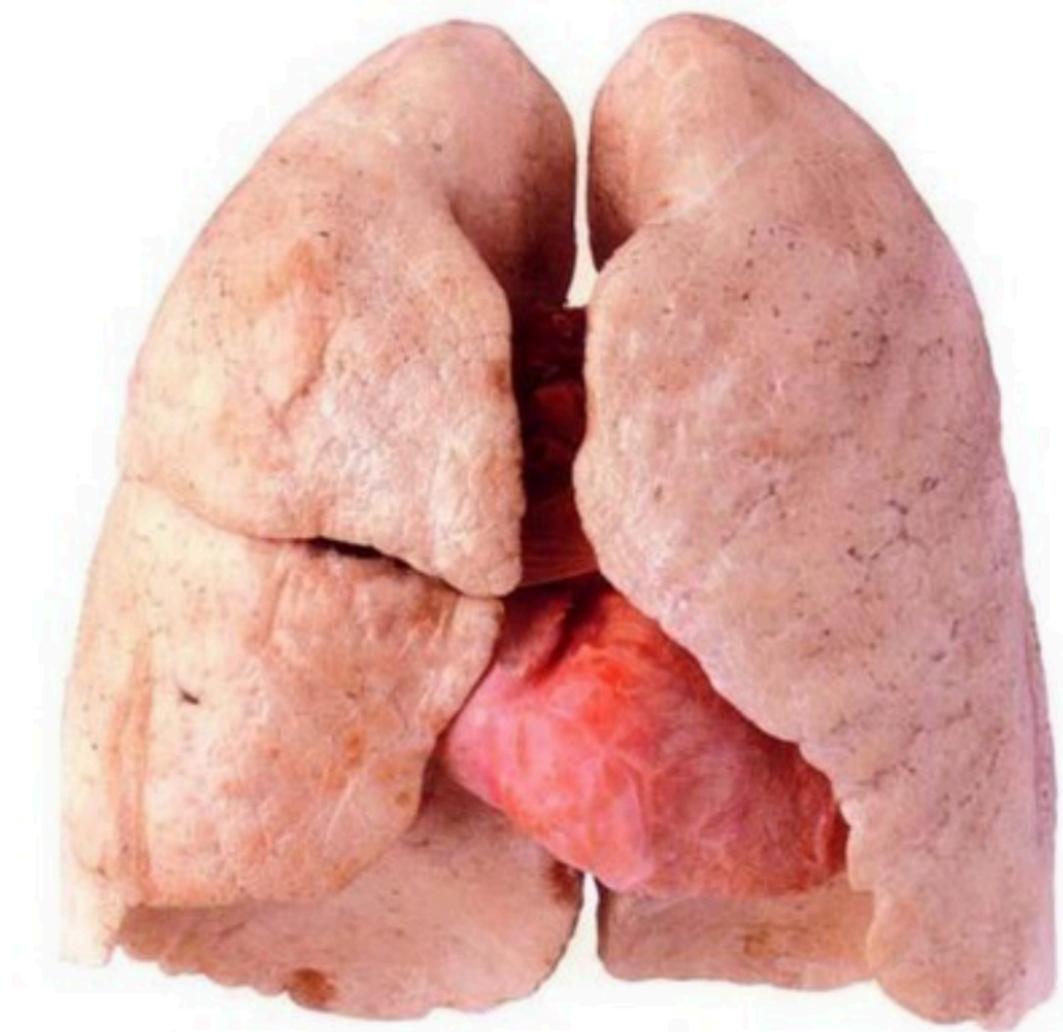
- PCR elevata, procalcitonina, interleuchina 6 e ferritina
- Linfocitopenia, esaurimento delle cellule T CD4 e T CD8, leucocitosi
- D-dimero elevato e troponina
- LDH elevato

• **IPOSSIEMIA SILENTE CON IPOCAPNIA**

FATTORI PROGNOSTICI SFAVOREVOLI

- **OBESITÀ**
- **DIABETE**
- **IPERTENSIONE**
- INSUFFICIENZA RENALE - DIALISI
- CONNETTIVITI
- BPCO/ASMA
- CARDIOPATIE
- MALATTIE PSICHIATRICHE
- PATOLOGIE NEUROMOTORIE
- **ETÀ > 80 ANNI**

INTERSTIZIO POLMONARE



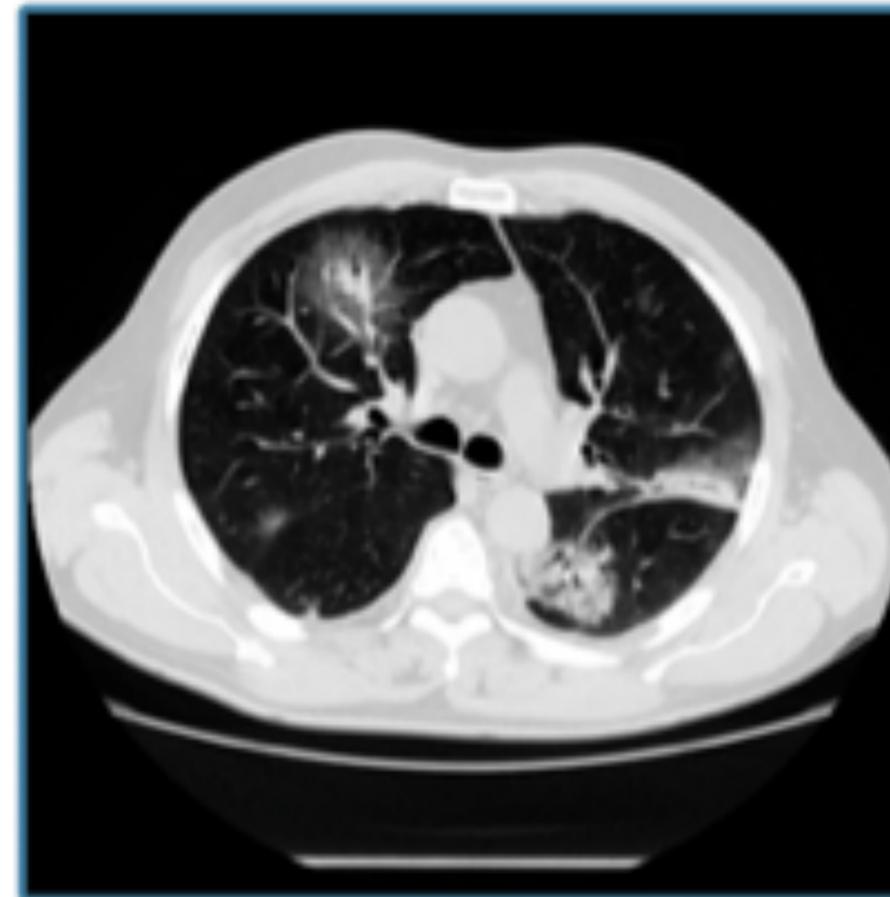
TAC POLMONE NORMALE: INTERSTIZIO NON EVIDENZIABILE



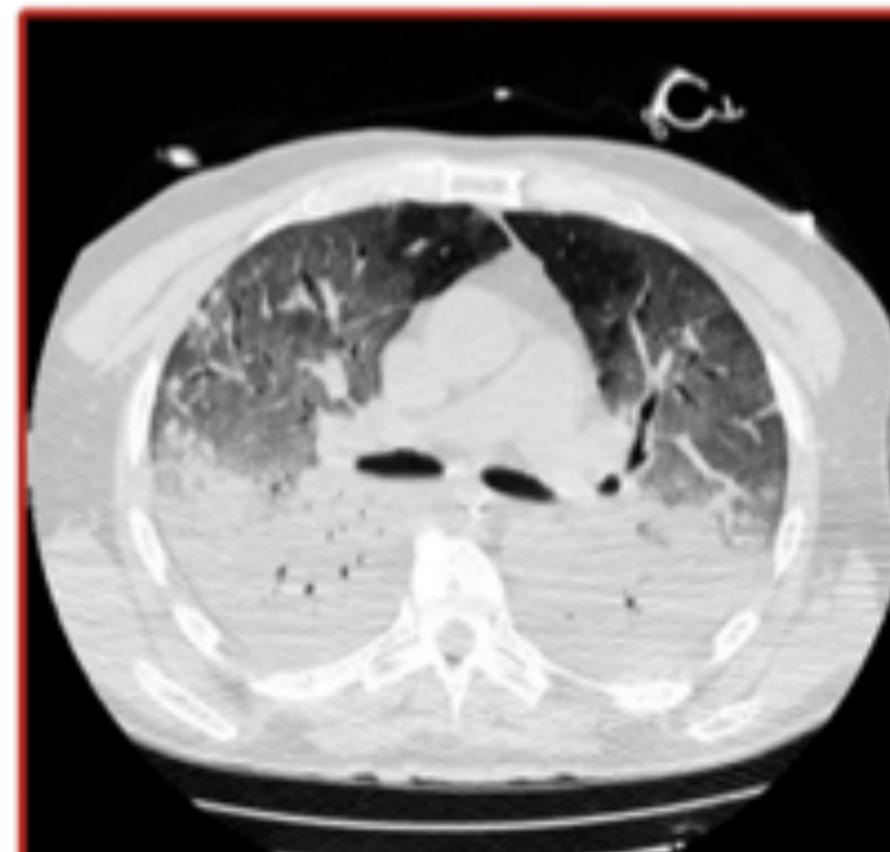
POLMONITE COVID

- A) **POLMONITE FORMA L**: polmonite interstiziale a focolai multipli con iniziali segni di insufficienza respiratoria ancora correggibile con ossigeno a bassi flussi. Può **regredire**, non modificarsi anche fin dopo la guarigione clinica oppure **peggiorare evolvendo** progressivamente in forma H.
- B) **POLMONITE FORMA H**: come evoluzione da forma L. Può manifestarsi da subito con **grave insufficienza respiratoria**, necessita di trattamento semiinvasivo o invasivo e può **evolvere in ARDS** (Adult Respiratory Distress Syndrome).

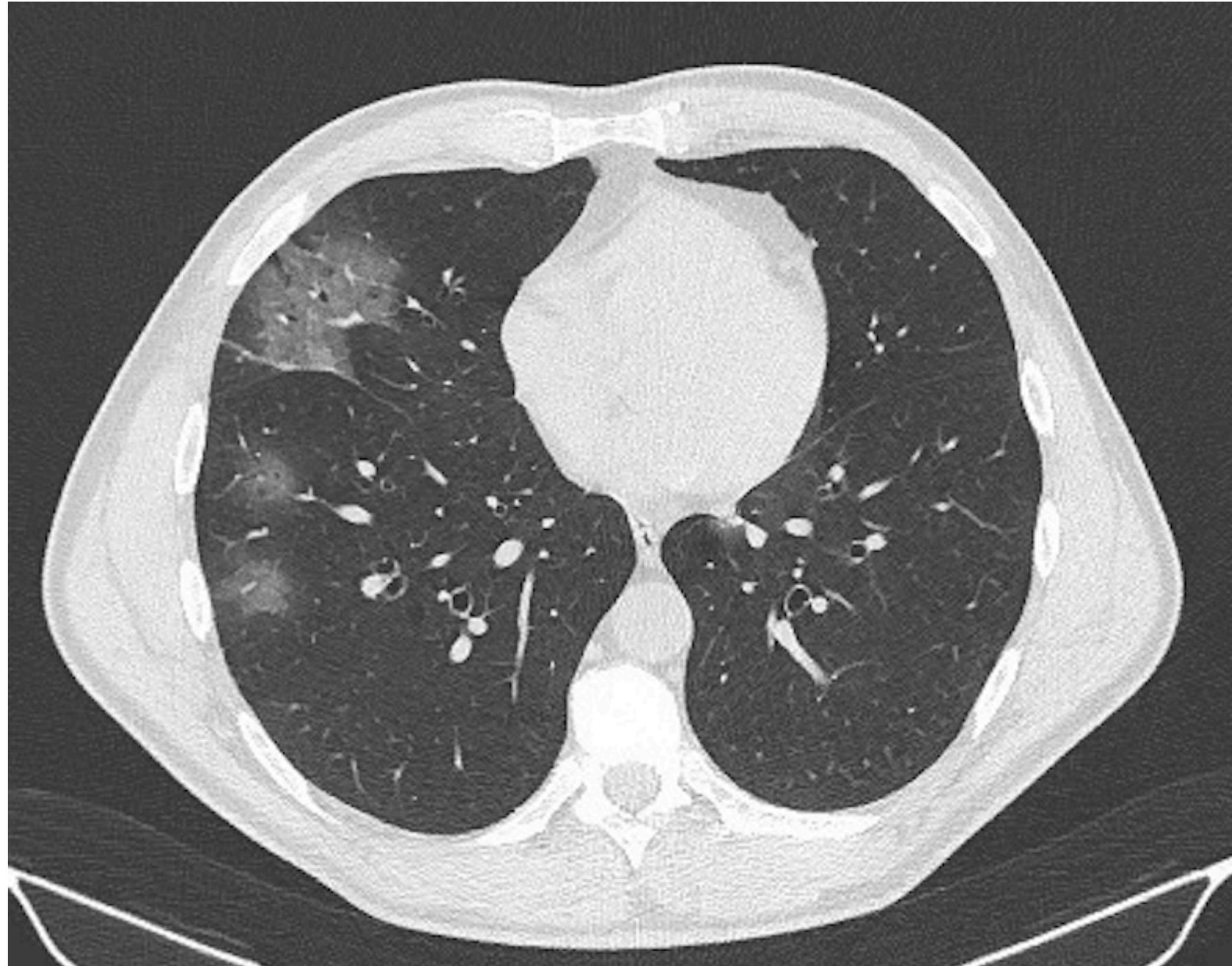
A



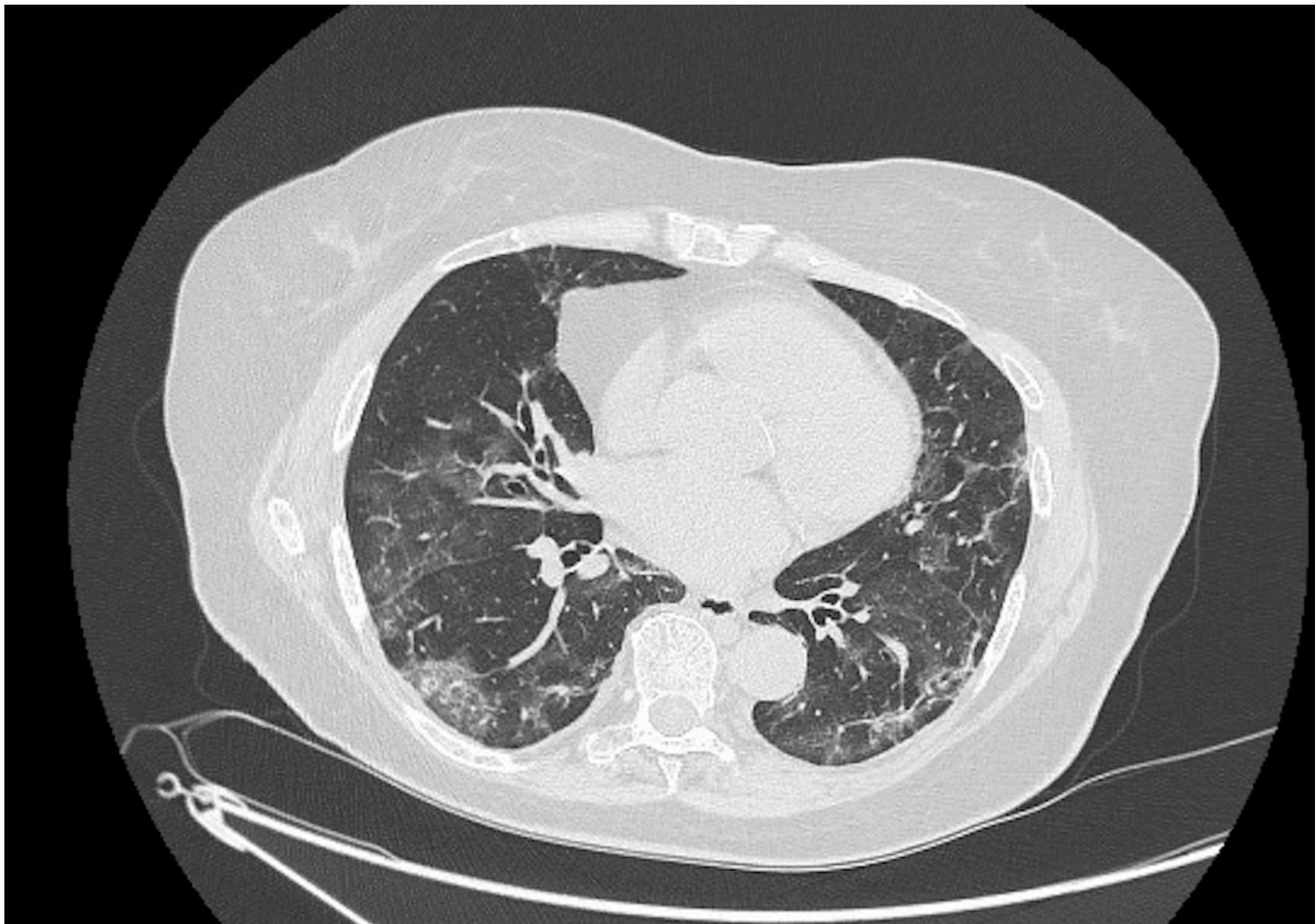
B



POLMONITE INTERSTIZIALE A FOCOLAI: INFILTRATI INTERSTIZIALI “GGO”



POLMONITE INTERSTIZIALE IN EVOLUZIONE: Compaiono iniziali consolidazioni



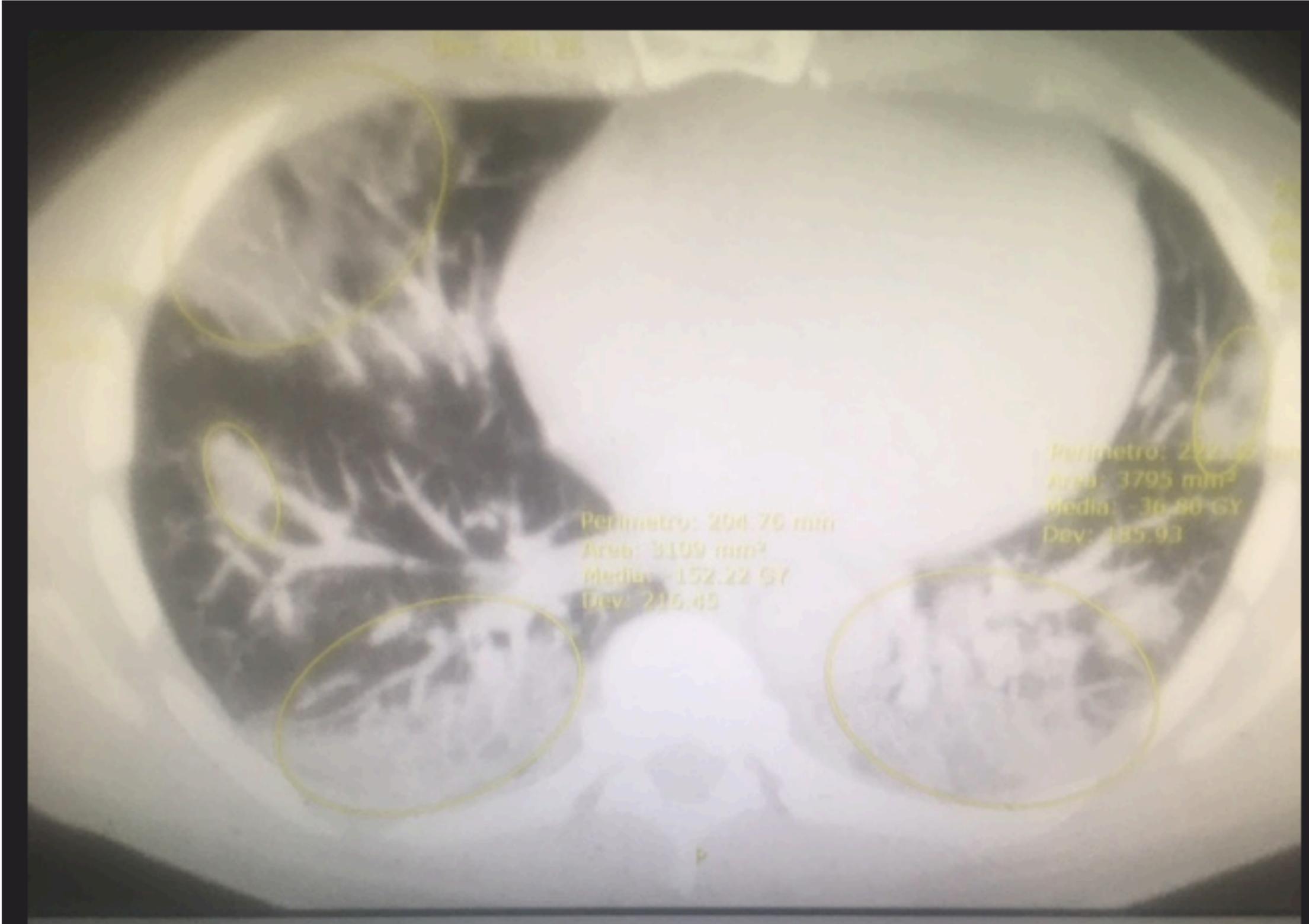
POLMONITE INTERSTIZIALE in EVOLUZIONE



POLMONITE H: Patologia interstiziale in trasformazione consolidativa



ARDS



TERAPIA COVID

NON ESISTONO TERAPIE VALIDATE COMPLETAMENTE EFFICACI

- Azitromicina, EBPM, idrossiclorochina, cortisone, ritonavir, darunavir, lopinavir, remdesevir, ruxolitinib, plasma iperimmune

TERAPIA “STANDARD”

- **EBPM** come profilassi trombo-embolica nei soggetti a rischio o allettati
- **Antibiotico**: comorbidità importanti, segni clinici ematochimici di infezione o sovrainfezione in atto.
- **Paracetamolo** se febbre
- **Antidolorifici** se dolore
- **Ossigeno** secondo necessità

PARAMETRI MONITORATI

- SATURAZIONE O₂; **FR (<24)**; FC; PA; EGA; DIURESIS, TC; COSCIENZA; DISPNEA

OSSIGENAZIONE E VENTILAZIONE

- Pressione ossigeno nel sangue in sano: > 60 mmHg (secondo età) in aria ambiente (concentrazione O₂ 21%). Si misura con l'emogasanalisi (vn 80 - 100 mmHg) o con rilevazione indiretta della Saturazione di O₂ dell'emoglobina ($90\% > vn < 97\%$).
- Nell'**insufficienza respiratoria (PO₂ < 60 mmHg)** necessita la somministrazione di ossigeno a concentrazioni incrementali (21% → 100%) fino al raggiungimento di valori normali di PO₂/SATO₂.
- Nei casi di grave insufficienza respiratoria si incrementano anche i **volumi di ventilazione** (80 litri al minuto).
- **PRONO-SUPINAZIONE E LATERALIZZAZIONI DEL PZ.** Cambiamenti di posizione del corpo per favorire l'ossigenazione (miglioramento del rapporto V/Q).

È FORSE LA MISURA PIU' EFFICACE!!!!!!

- Ulteriore step **umentando la pressione** all'interno del sistema polmone/presidio ventilatori (CPAP) con lo scopo di reclutare il maggior numero degli alveoli.
- Il mancato raggiungimento di una ossigenazione sufficiente impone un approccio ventilatorio invasivo (rianimazione con intubazione orotracheale).

PRESIDI PER OSSIGENAZIONE

- occhialini semplici 1- 6 litri di ossigeno/min



- mascherina semplice 1- 6 litri di ossigeno/min



- maschera di venturi FiO2 24% - 50%

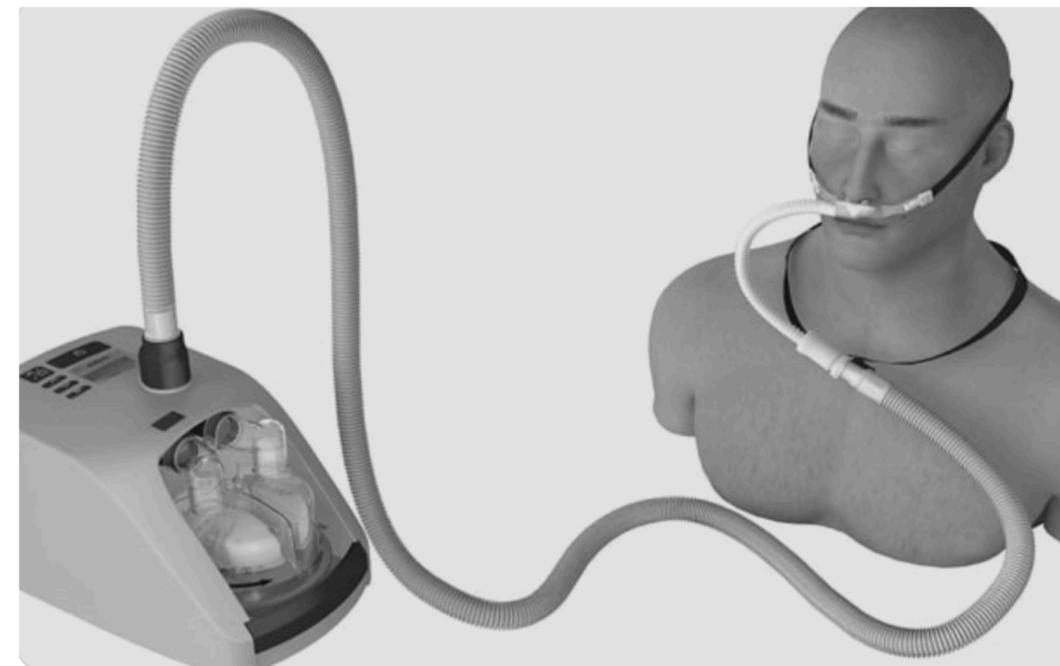


- maschera reservoir 8 -15 litri di ossigeno/min. FiO2 60 - 90%



PRESIDI PER VENTILAZIONE

EROGAZIONE ALTI FLUSSI, Aria riscaldata, umidificata e arricchita di ossigeno



CASCO CPAP FIO2 100% Ventilazione 80 l/min,
Possibilità di impostare pressioni all'interno del circuito

monnalT75

OSSIGENOTERAPIA AD ALTI FLUSSI VENTILAZIONE NON-INVASIVA VENTILAZIONE INVASIVA

Ample schermo touch screen

Monitoraggio della CO₂ espirata

Valvola espiratoria Monnal EVA di facile gestione

Manopola di regolazione ergonomica

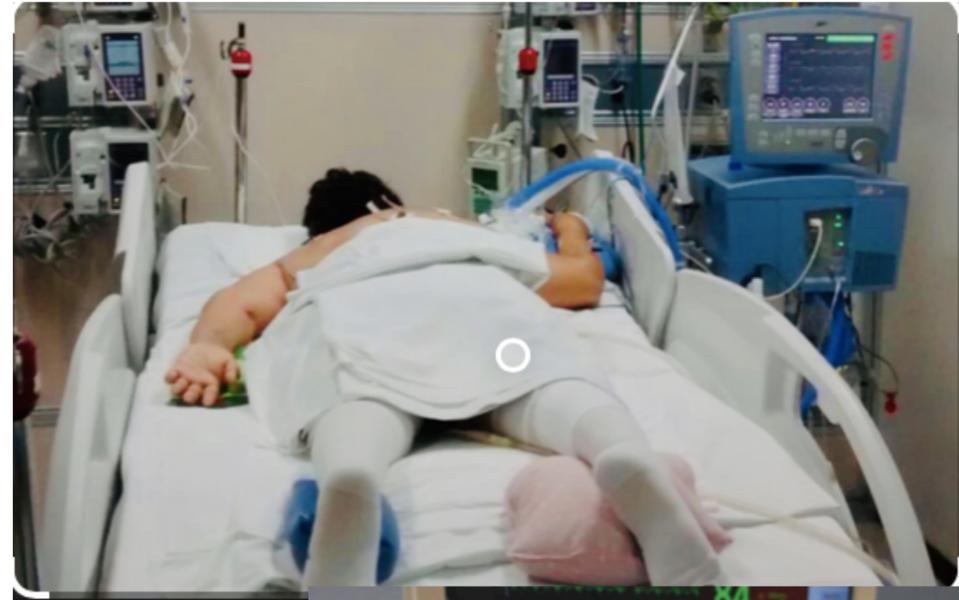
Nebulizzazione

- ✓ Versatilità
- ✓ Facilità di utilizzo
- ✓ Comfort
- ✓ Autonomia

NEONATO BAMBINO ADULTO



Manovre di pronazione: si effettuano sia in Paziente intubato che in Pz in ventilazione non invasiva (VMNI)



INTUBAZIONE OROTRACHEALE. Pz in coma farmacologico. Ventilazione completamente dipendente dalla “macchina ventilatore” che regola autonomamente la ventilazione per ottenere una massima ossigenazione del sangue (VMI)



Anticorpi Monoclonali

- FARMACI MONOCLONALI: **anticorpi specifici indirizzati contro una determinata proteina**
- Baricitinib - Saritumab - Tocilizumab: **neutralizzanti l'interleukine**. Utilizzate in polmoniti severe in VMNI e VMI.
- **Casirivimab/Imdevimab - Bamlanivimab/Etesevimab - Sotrovimab** (approvato settembre 21 non ancora disponibile) gli studi clinici hanno dimostrato **efficacia** solo se tali farmaci vengono infusi **entro 7 giorni** dalla comparsa dei sintomi: **agiscono sulla Proteina Spike**. Forme lievi precoci non ancora in O2 terapia che abbia i seguenti requisiti:
 - indice di massa corporea (Body Mass Index, **BMI**) ≥ 30 , oppure $>95^{\circ}$ percentile per età e per genere
 - **insufficienza renale** cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi
 - **diabete** mellito non controllato (HbA1c $>9,0\%$ 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
 - immunodeficienza primitiva o secondaria
 - **età >65 anni**
 - **malattia cardio-cerebrovascolare** (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)
 - **broncopneumopatia cronica ostruttiva** e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da **asma**, **fibrosi** polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
 - epatopatia cronica
 - emoglobinopatie
 - patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

ANAKIRNA

Ac Monoclonale promettente

- Polmonite severa in VMNI o VMI
- Antagonista IL1 (citochina mediatore infiammatorio)
- Non ancora disponibile (da gennaio pv)

MOLNUPIRAVIR

- Agisce direttamente sull'RNA del virus. Via orale. Forme lievi-moderate

COMPLICANZE COVID

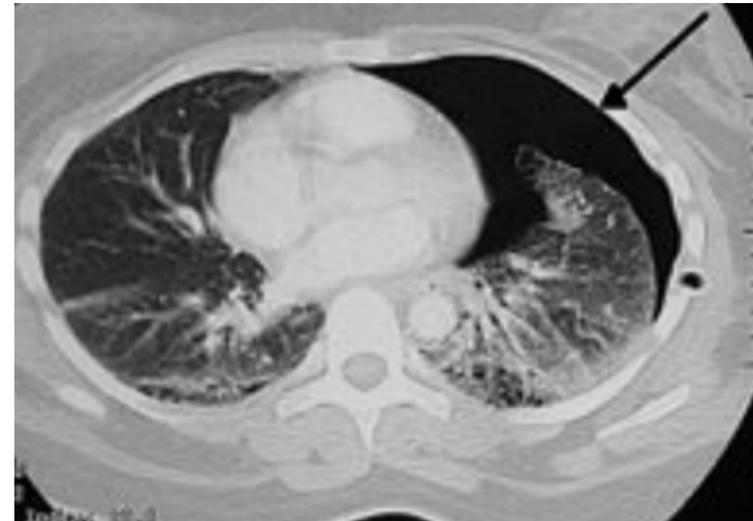
- **PRECOCI:**

- Persistenza dell'insufficienza respiratorie per un tempo indeterminato
- Shock settico
- MOF
- Pneumotorace Pneumomediastino
- Disturbi psichici (post RIA)

- **TARDIVE:**

- Persistenza insufficienza respiratoria
- Fibrosi polmonare
- Persistenza sintomi respiratori e/o sistemici

- **Long Covid** (PREVALENTI POST RIA): **astenia, dispnea**, tachicardia, dolori toracici, pericardite/miocardite, raucedine, manifestazioni cutanee, perdita di capelli, cefalea, amnesie, **anosmia, ageusia, ansia**, dislessia acquisita, febbre recidivante, **dolori articolari**, diarrea



VACCINI



- La **vaccinazione** rappresenta ad oggi la misura di medicina preventiva **più efficace e più sicura** contro le malattie infettive. L'avvento dei vaccini ha permesso di debellare malattie molto gravi come il vaiolo e la poliomielite, di prevenire molte infezioni e di salvare milioni di vite ogni anno.
- Con il vaccino vengono introdotte nel nostro corpo le “**informazioni**” **sull'agente** da cui si vuole proteggere che vengono **riconosciute dal nostro sistema immunitario**.
- Il sistema immunitario si attiva e produce **armi specifiche** contro virus e batteri: gli anticorpi e le cellule della **memoria**.
- La memoria immunologica è in grado di ricordare le informazioni ricevute creando una protezione specifica che ci rende protetti per **molti anni** e, in alcuni casi, per tutta la vita.

Tipi di Vaccini

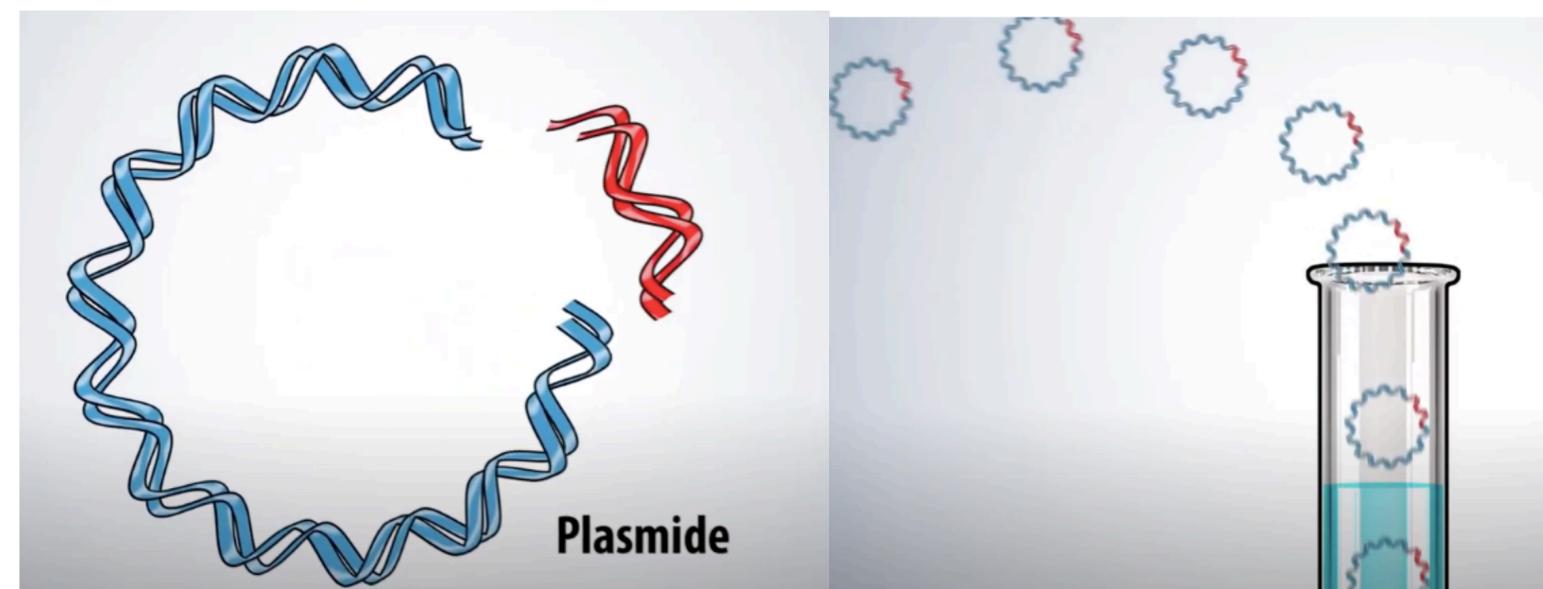
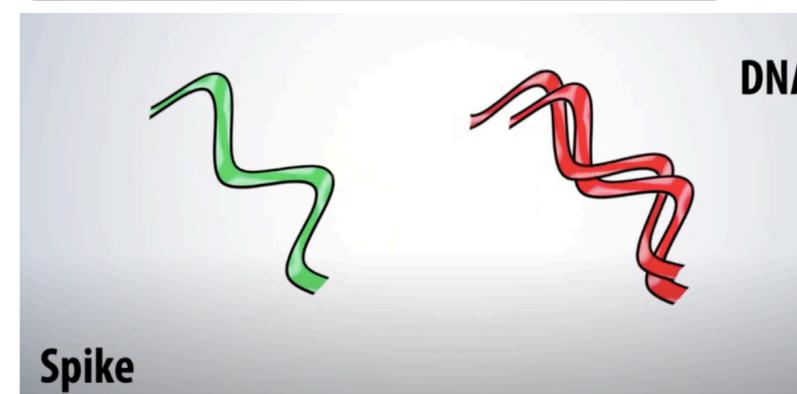
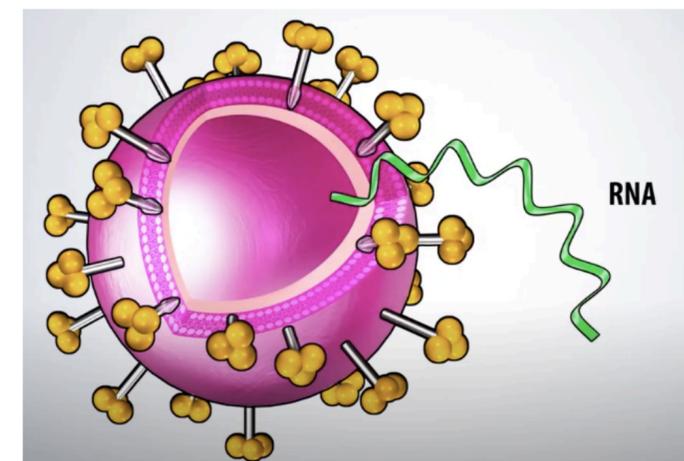
- **Vaccini virali inattivati** (convenzionali): prodotti coltivando il virus SARS COV 2 in **colture cellulari e inattivandolo chimicamente**. Sinopharm, Bharat Biotech, CoronaVAC, CoviVac.
- **Vaccini vivi attenuati**: versione **geneticamente indebolita** che induce una **risposta immunologica** senza malattia.
- **Vaccini proteici ricombinanti**: basati sulla **proteina Spike prodotta in laboratorio**: le proteine spike vengono **combinare con nanoparticelle** somiglianti alla struttura del coronavirus, vengono inoltre associate a molecole adiuvanti che potenziano la risposta immunitaria Vektor, ZF2001; Novavax.
- **Vaccini a vettore virale**: virus esistente (**adenovirus** non replicante) che **trasporta la sequenza del codice genetico** che codifica per la P. Spike. Sputnik, Oxford-AstraZeneca, CanSino, Johnson e Johnson.
- **Vaccini a DNA**: basato su **plasmidi**.
- **Vaccini a RNA**: basati su RNA messaggero (**mRNA**) che codifica informazioni genetiche per la sintesi della P. Spike. Pfizer-BioNTech, Moderna.

Vaccini SARS COV 2

VACCINI DNA

- Dal virus si **estrae il materiale genetico RNA**, si **converte in filamento DNA**
- nCOV Vaccine; INO - 4800; GX-19; AGo 301-COVID 19
- Il filamento DNA si inserisce all'interno di un **plasmide*** che ne permette la **moltiplicazione genetica del RNA** che codifica la **proteina spike**.

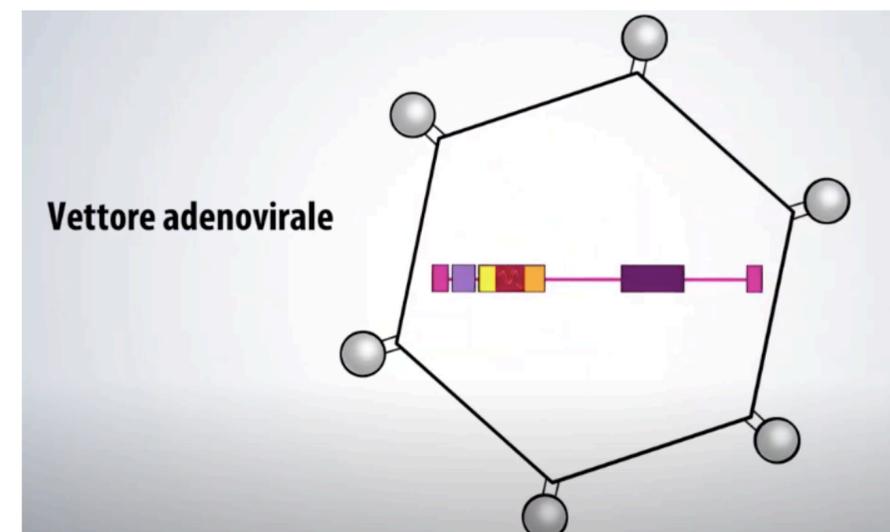
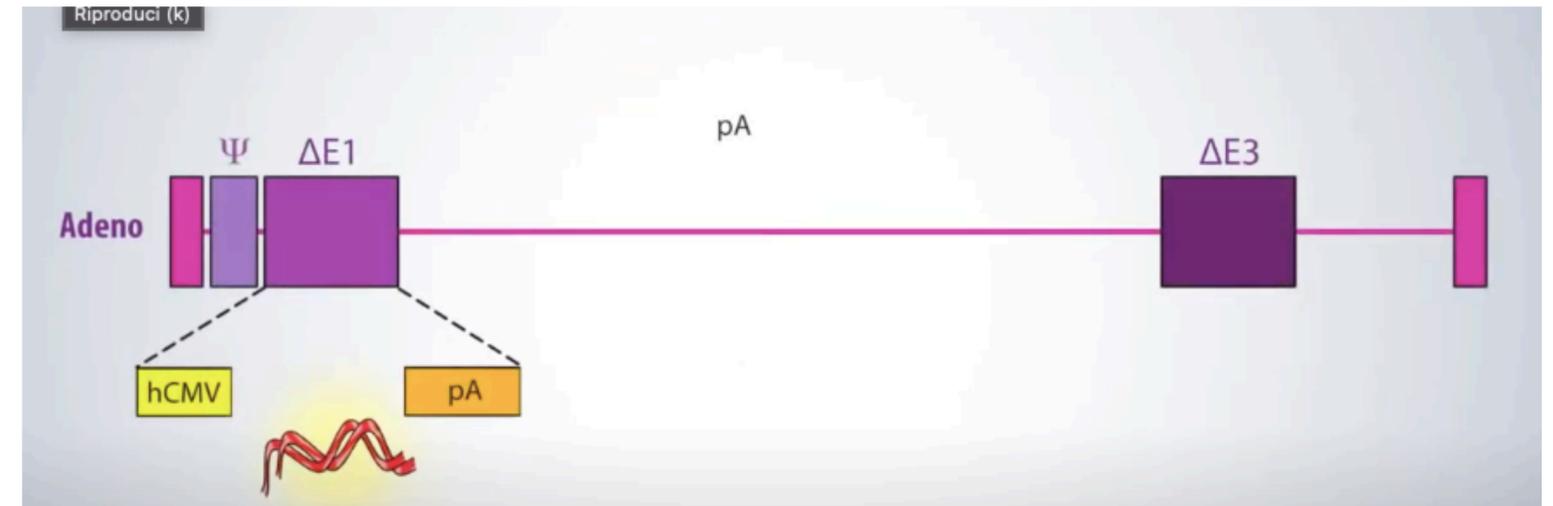
* I plasmidi sono **molecole circolare di DNA a doppia elica**, presenti nelle cellule di gran parte dei **batteri** e di alcuni microrganismi più complessi quali i **lieviti**.



Vaccini SARS COV 2

VACCINI Adenovirali

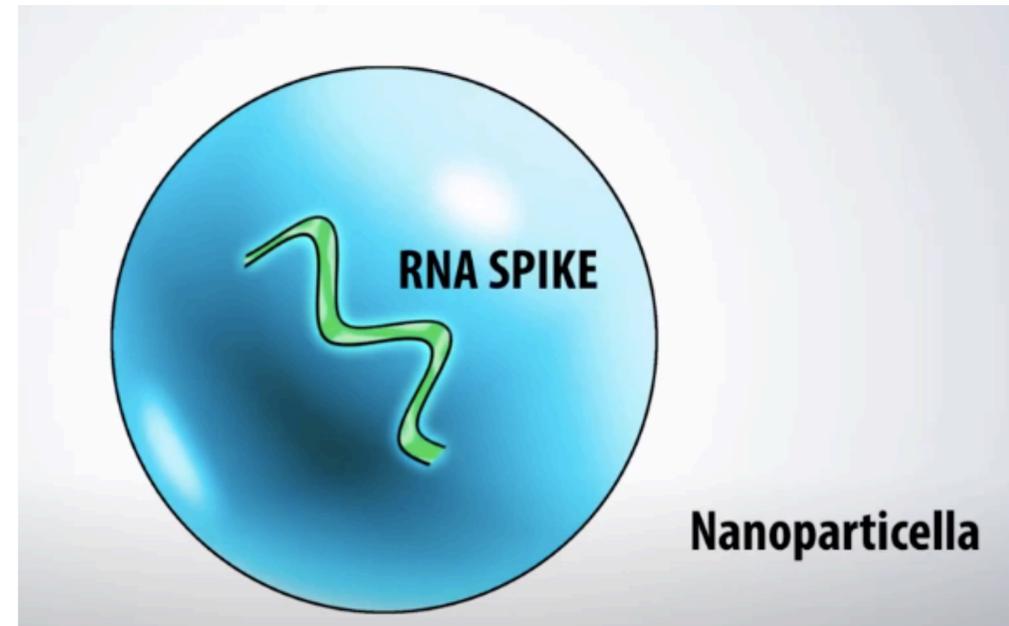
- Johnson, Sputnik, Oxford-Astra Zeneca, Ad5nCoV. Reithera (IT sospeso)
- Inserisce il **frammento di RNA** all'interno di un **vettore adenovirale** (virus attenuato e modificato) incapace di replicarsi.
- Adenovirus + RNA lo si può moltiplicare a volontà ottenendo il vaccino



Vaccini SARS COV 2

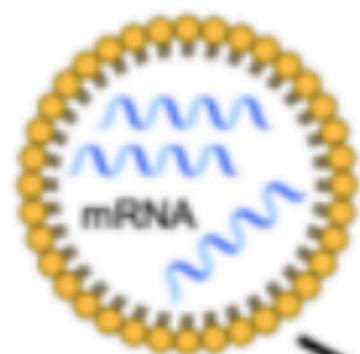
VACCINI RNA

- Moderna, Pfizer-BioNTech
- Si inserisce all'interno di **nanoparticelle lipidiche** il filamento di RNA

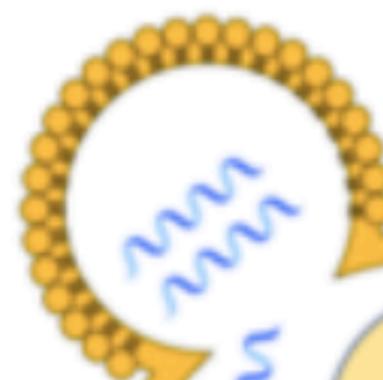




1. Il vaccino contiene milioni piccole sfere di grasso



2. Le sfere di grasso trasportano l'RNA messaggero

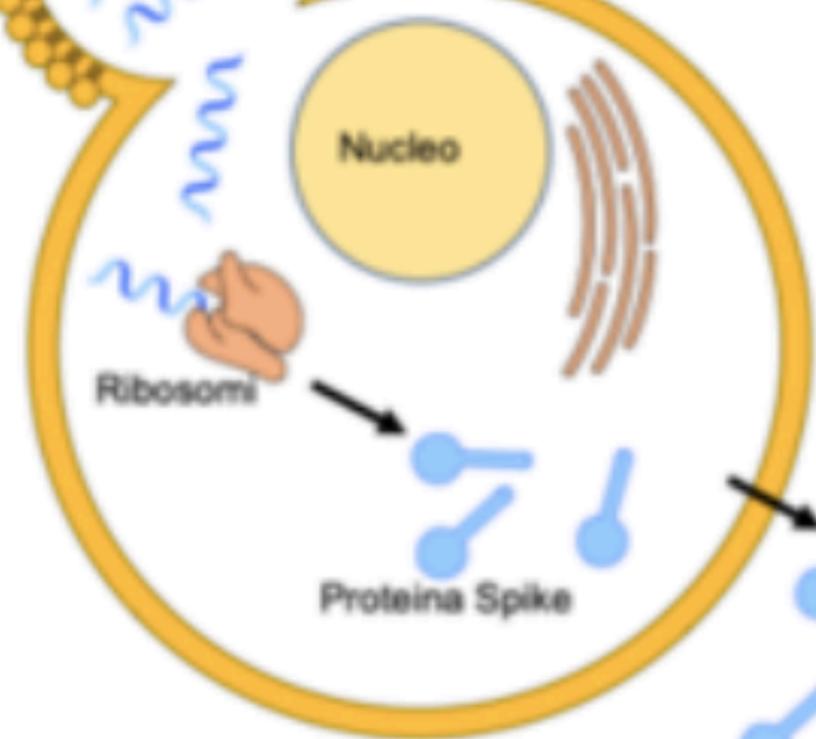


3. Ogni sfera si fonde con le nostre cellule e rilascia l'mRNA

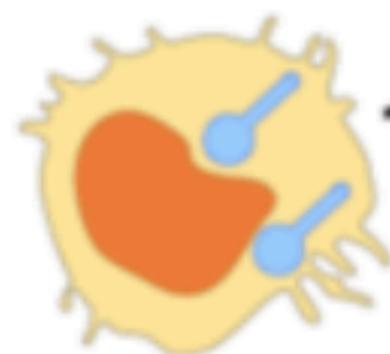
4. I ribosomi producono la proteina Spike del virus, che esce dalla cellula

Ribosomi

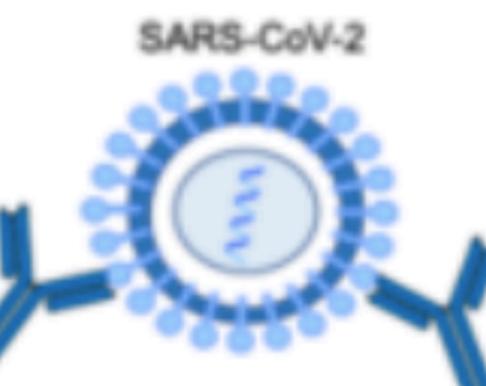
Proteina Spike



5. Le proteine Spike escono dalle cellule e attivano il sistema immunitario



Reazione immunitaria



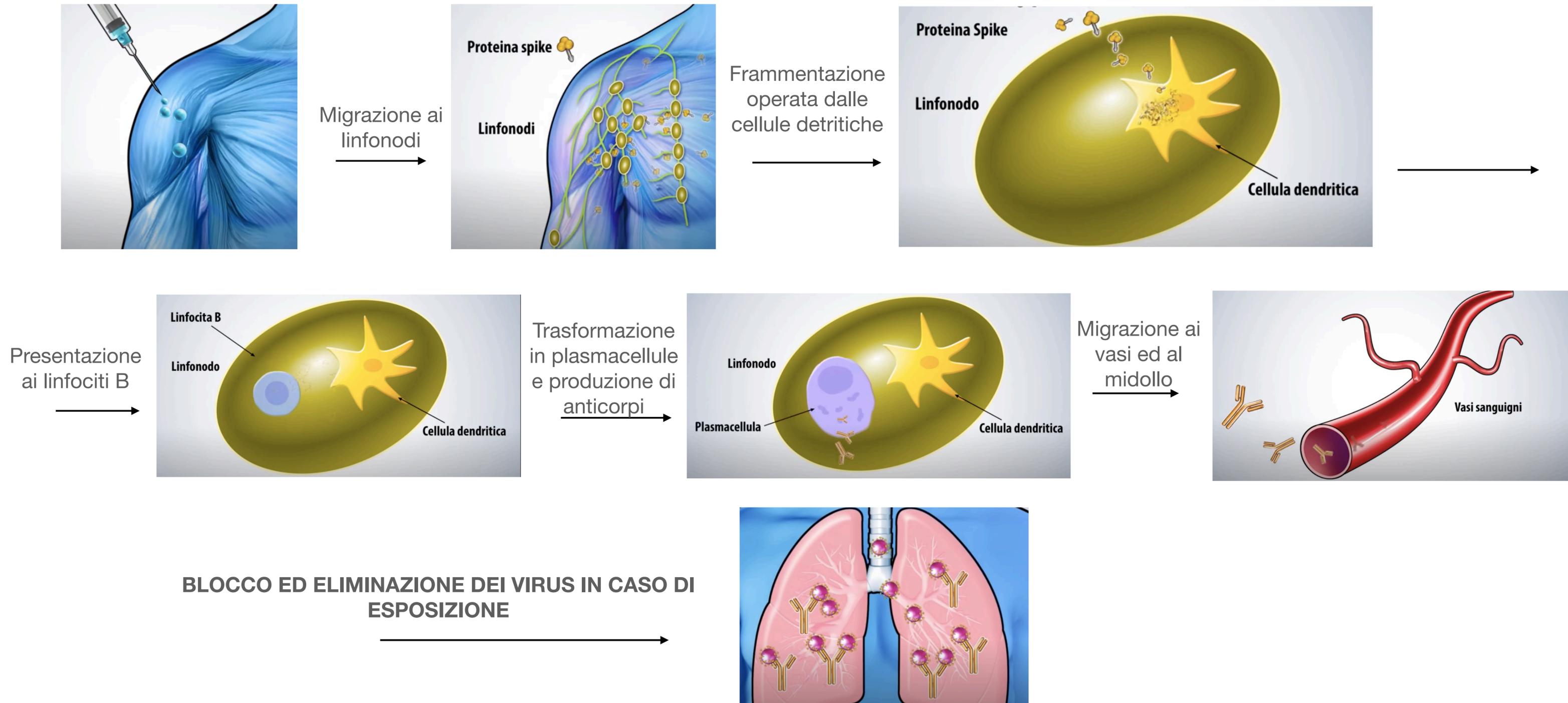
SARS-CoV-2

Anticorpi



6. Produzione delle armi specifiche contro il virus

- Dopo la vaccinazione, indipendentemente dalla modalità con cui è stata introdotta l'informazione genetica (DNA o RNA) della proteina "spike" la cellula ospite ne produce numerose copie. **Le informazioni genetiche non riguardano il virus ma unicamente la Proteina S**



SITUAZIONE VACCINALE

DATI AL 23/09/21

- VACCINATA IL 32% DELLA POPOLAZIONE MONDIALE
- VACCINATA IL 54% DELLA POPOLAZIONE USA
- VACCINATA IL 4% DELLA POPOLAZIONE AFRICANA
- VACCINATA IL 51% DELLA POPOLAZIONE EUROPEA
- VACCINATA L' 80% DELLA POPOLAZIONE ITALIANA OVER 12

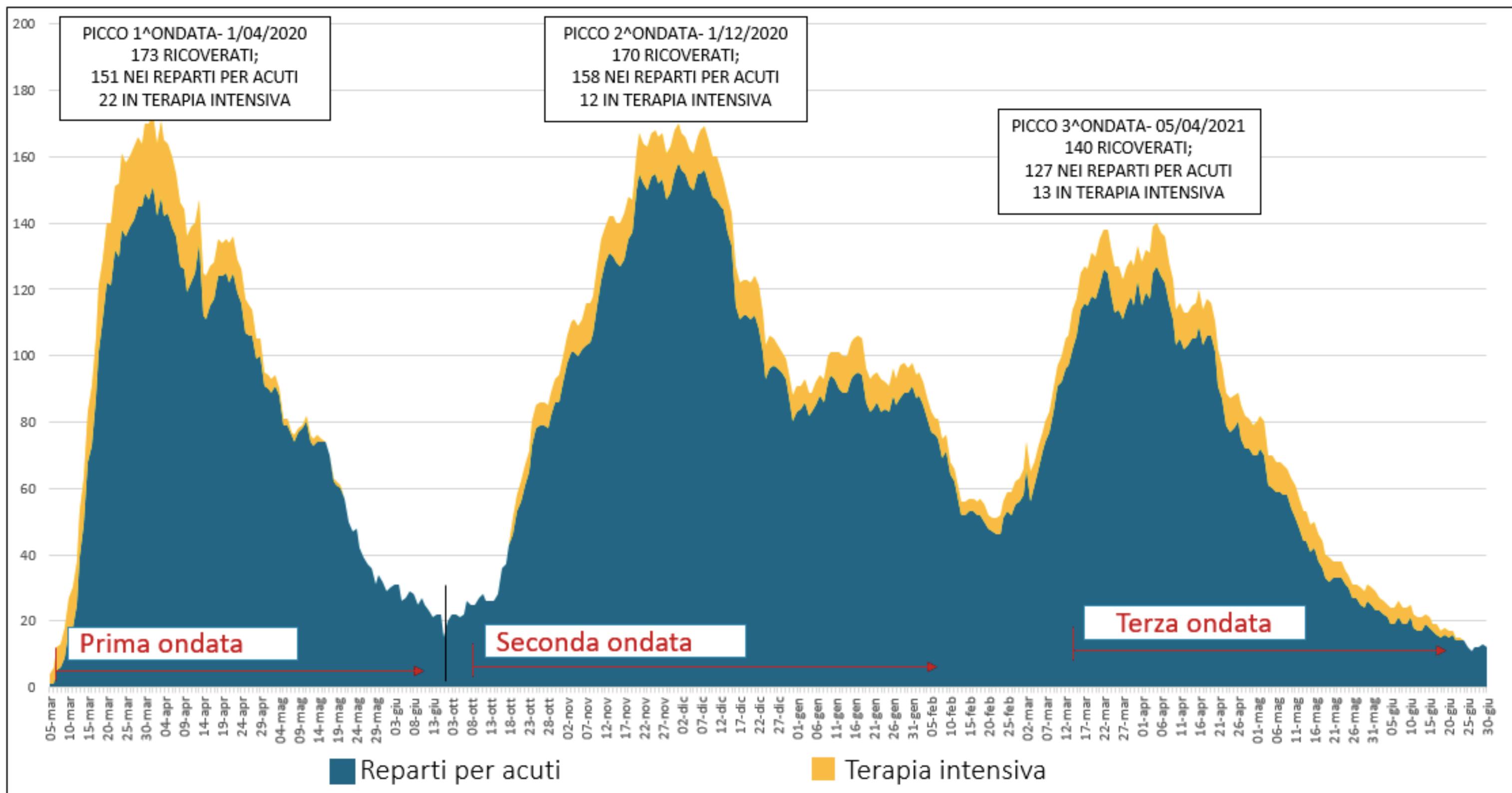
FAKE NEWS

Come nascono e si diffondono

- Negli Stati Uniti esiste un database (**VAERS**) gestito dal **CDC and Prevention e dalla FDA**. E' il sistema nazionale di allerta precoce per rilevare possibili **problemi di sicurezza dei vaccini** autorizzati negli USA, e accetta **segnalazioni anonime**, che vengono immediatamente **pubblicate** e diventano **accessibili** a tutti prima ancora di essere analizzate.
- Gli attivisti **No Vax** usano citare spesso VAERS servendosi delle **segnalazioni grezze** per sostenere che i vaccini hanno causato morti, infertilità o altri effetti collaterali.
- La maggior parte degli articoli di disinformazione Italiani citano spesso VAERS, non AIFA, che invece pubblica solo i dati verificati. **NewsGuard** (*NewsGuard è un'estensione per browser Internet, creata da NewsGuard Technologies. Il programma contrassegna le notizie con un'icona di colore verde oppure rosso, che permette agli utenti di riconoscere le fake news*) ha scoperto che **fonti inaffidabili** come **Natural News** e **Great Game India**, rappresentano oltre l'**80% dell'engagement di Facebook** relativo ad **articoli che citano VAERS**. Nel mese di Luglio us NewsGuard ha inviato un Report all'OMS denunciando che gli **algoritmi di FB** continuano a consigliare agli utenti reti di pagine no vax e di disinformazione medica. La piattaforma, nonostante i solleciti, non ha preso provvedimenti. Un analista di NewsGuard ha cliccato "mi piace" su una singola pagina, un menù a tendina ha aperto decine di pagine di disinformazione, ognuna con **migliaia di follower**. **PIÙ LA PAGINA È SEGUITA PIÙ RACCOGLIE PUBBLICITÀ**. Di fatto sono proprio le Aziende con le loro inserzioni a tenere in vita ciò che nella vita reale va contro i propri interessi.



Numero ricoverati in reparti COVID (ore 00:00 di ogni giorno)



Numero di ricoveri – PO Sondalo

Da inizio pandemia al 16.06.2021 si sono registrati nei reparti COVID del PO di Sondalo complessivamente 1934 ricoveri, in data 16 giugno 19 pazienti sono ancora ricoverati.

Di seguito si riporta la tabella di dettaglio delle modalità di dimissione, al netto dei pazienti ancora ricoverati.

| MODALITA' DI DIMISSIONE | N | % |
|---|------------|----------------|
| Ordinaria | 1316 | 68,72 % |
| Decesso | 442 | 23,08 % |
| Trasferimento verso altro istituto o altro regime | 87 | 4,54 % |
| Altro (dimissione volontaria, dimissione verso RSA) | 70 | 3,66 % |
| Totale | 1915 | 100,00 % |

Nello stesso periodo, 197 pazienti hanno avuto almeno un trasferimento in Terapia Intensiva, di questi, 104 sono deceduti (52,8%). Dei 104 decessi, 99 sono avvenuti in Terapia Intensiva e 5 nei reparti COVID per acuti dopo il trasferimento.

PZ RICOVERATI IN RIANIMAZIONE

| | 1° ONDATA | 2° ONDATA | TOTALE |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| TOTALE ricoverati | 69 | 137 | 204 |
| ETA' media | 68 anni | 66 anni | 67 anni |
| MEDIA giorni di degenza | 13,5 | 14,5 | 14 |
| DECEDUTI | 33 (49%) | 67 (50%) | 100 (50%) |
| TRASFERITI | 34 (51%) | 68 (50%) | 102 (50%) |

Nostri Pz Long COVID: rivalutazione a distanza

- Abbiamo istituito un **ambulatorio post COVID** per monitorare i Pazienti a distanza.
- Sono stati valutate, a distanza di 4 mesi dalla malattia, le condizioni cliniche, sintomatologiche e funzionali respiratorie con particolare **studio della performance respiratoria** confrontandole, quando disponibili, con le precedenti effettuate durante il ricovero:
 - FVC, VT, VR TLC
 - SAT a riposo, EGA, W-T
 - MIP, MEP, P0,1, MVV
 - Indici di dispnea (BORG)
- Dall'analisi dei dati è emerso che il **68,6% dei Pz lamentavano almeno 1 sintomo** correlabile al covid. Quelli che avevano avuto una **polmonite con grave insufficienza respiratoria** trattata con VMI, a differenza di coloro che hanno avuto un quadro clinico meno impegnativo, riportavano una riduzione di tutti i parametri respiratori studiati
- Dato interessante la **riduzione dei valori che indagano la forza muscolare** (MIP, MEP, P0,1, MVV) avvalorando l'ipotesi di un interessamento selettivo del virus per l'apparato muscolare. In questi Pz la dispnea sembrerebbe quindi correlata ad un alterata performance muscolare più che ad un danno polmonare diretto
- In programma una rivalutazione ad 1 anno



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

Early View

Original article

Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life

Fabio Anastasio, Sarah Barbuto, Elisa Scarnecchia, Paolo Cosma, Alessandro Fugagnoli, Giulio Rossi, Mirco Parravicini, Pierpaolo Parravicini

GRAZIE

Vaccini vivi attenuati, contengono microbi (virus o batteri) ancora vivi ma resi innocui, e quindi non più in grado di provocare la malattia (ad esempio il vaccino contro il morbillo);

Vaccini inattivati, nei quali i virus o i batteri sono stati uccisi tramite esposizione al calore oppure con sostanze chimiche (ad esempio il vaccino antipolio);

Vaccini ad antigeni purificati, ossia vaccini che contengono solo alcuni frammenti (antigeni) del battere o del virus (ad esempio il vaccino contro la pertosse);

Vaccini ad anatossine che contengono sostanze tossiche prodotte dai batteri – le tossine – che sono state neutralizzate trasformandole, appunto, in anatossine che non sono più in grado di provocare la malattia, ma sono capaci di attivare le difese immunitarie dell'organismo (ad esempio il vaccino contenente la tossina del tetano);

Vaccini a DNA ricombinante, prodotti copiando informazioni genetiche del virus o del batterio e sfruttandole per produrre una grande quantità di proteina virale o batterica (ad esempio il vaccino per l'Ebola).