Corona Virus (COVID-19): Un temuto nemico invisibile

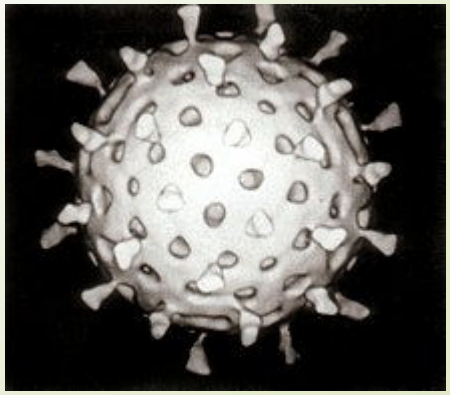
Gian Paolo Ivaldi

Consulente pneumologo Alliance Medical e Fides Medica S.R.L.

Rotary

VIRUS

- In microbiologia: un virus (dal latino *vīrus*, *-i*, "veleno") è un **entità biologica** infettiva di dimensioni submicroscopiche che parassita cellule eucariotiche animali e vegetali, costituita essenzialmente da proteine e acidi nucleici (DNA o RNA); la forma infettante (*virione*) presenta un capside con simmetria icosaedrica o elicoidale, che circonda l'acido nucleico centrale.
- Un virus si replica esclusivamente all'interno delle cellule di altri organismi. I virus possono infettare tutti i tipi di forme di vita, dagli animali, alle piante, ai microrganismi



Pandemie influenzali nel XX secolo

- Nel ventesimo secolo si sono verificate tre pandemie influenzali: nel **1918, 1957, e 1968**,

che sono identificate comunemente in base alla presunta area di origine: **Spagnola, Asiatica, e Hong Kong**.

- Si sa che sono state causate da tre sottotipi antigenici differenti del virus dell'influenza A, rispettivamente: H1N1, H2N2, e H3N2.
- Sebbene non classificate come pandemie, tre importanti epidemie si verificarono anche nel **1947, nel 1976.**
- **Nel ci fu 2002 la SARS (virus diverso) e nel 2007 l'aviaria.**

Aviaria

- L'**Influenza aviaria** (nota anche come **peste aviaria**, dal latino *avis* "uccello") è una malattia infettiva contagiosa altamente diffusiva, dovuta a un virus influenzale di ceppo A (orthomyxovirus), che ha colpito più di 150 milioni di volatili
- Il virus può trasmettersi agli umani, come è stato definitivamente dimostrato a partire dal 1997.pisce diverse specie di uccelli selvatici e domestici,
- Da allora sino a settembre 2007 sono state contagiate circa 300 persone con oltre duecento morti, soprattutto nel sud est asiatico, ma anche in Cina, Azerbaigian, Iraq, Egitto, Turchia.

Influenza H1N1

- La **pandemia influenzale del 2009** (chiamata anche **influenza A/H1N1** o **febbre suina**), causata da una variante fino ad allora sconosciuta del virus H1N1, è stata una pandemia che ha causato migliaia di morti e centinaia di migliaia di contagi nel mondo, concentrati per la maggior parte nel continente americano. Nell'aprile 2009 l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e il Centers for Disease Control and Prevention hanno lanciato l'allarme, sostenendo che il virus ora si trasmetta direttamente tra uomini (senza quindi che sia necessario il contatto con l'animale infetto), arrivando a definire possibile una pandemia influenzale

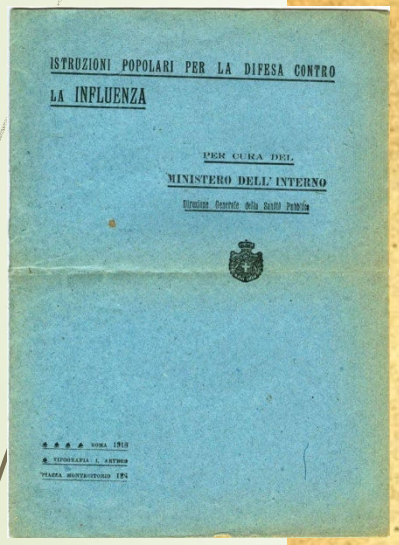
Influenza spagnola del 1918

- L'**influenza spagnola**, fu una pandemia influenzale, insolitamente mortale, che fra il 1918 e il 1920 dovuta al virus dell'influenza H1N1. Arrivò a infettare circa 500 milioni di persone in tutto il mondo, **provocando il decesso di 50-100 milioni di persone su una popolazione mondiale di circa 2 miliardi.** La letalità le valse la definizione di più grave forma di pandemia della storia dell'umanità: ha infatti causato più vittime della terribile peste nera del XIV secolo.

Influenza spagnola del 1918

- La variante specifica del virus (H1N1) aveva una natura **insolitamente aggressiva**. Un gruppo di ricercatori, recuperando il virus dai corpi delle vittime congelate, ha scoperto che la trasfezione negli animali causava una rapida insufficienza respiratoria progressiva e la morte attraverso una tempesta di citochine
- Inoltre le circostanze speciali **post belliche** (malnutrizione, campi medici e ospedali sovraffollati, scarsa igiene) contribuirono ad una superinfezione batterica che uccise la maggior parte degli ammalati, in genere dopo un periodo prolungato di degenza.

Influenza Spagnola 1918



ISTRUZIONI POPOLARI PER LA DIFESA CONTRO LA INFLUENZA

PER CURA DEL

MINISTERO DELL' INTERNO

Direzione Generale della Sanità Pubblica

ROMA 1918

TIPOGRAFIA C. ARTERO

PIAZZA MONTECITORIO 124

I sette precetti della profilassi.

I precetti di difesa si possono perciò riassumere così:

1). evitare il contatto coi malati e coi convalescenti d'influenza;

2). condurre vita sobria e ordinata, sfuggire qualsiasi intemperanza, evitare i luoghi chiusi di pubblico ritrovo di ogni genere, i viaggi non necessari, le cause perfrigeranti, ecc;

3). evitare molestie e pericoli ai vicini: non sollevando polvere nei locali frequentati; non sputando sul pavimento, e, possibilmente, abituandosi a non sputare affatto; starnutendo e tossendo solo nel proprio fazzoletto; parlando senza proiettare goccioline di saliva intorno a sè;

4). intensificare la nettezza della propria persona con particolare riguardo alle mani ed alla bocca;

5). intensificare la nettezza della propria casa, confidando specialmente nel largo e continuo uso della scopa e dello strofinaccio umido; aerarla e soleggiarla;

6). non prendere medicinali senza prescrizione medica;

7). se si hanno malati in famiglia, curare che siano tenuti ed assistiti nelle migliori condizioni d'isolamento possibile; e quando non si possa isolare il malato in una stanza appartata a sè, difendere almeno con pratici accorgimenti e con perseverante buona volontà le altre persone dalle mucosità infettanti del medesimo.

SARS

- La **SARS** (acronimo di ***Severe acute respiratory syndrome*** in inglese) è una forma atipica di febbre emmoragica con polmonite causata dal virus SARS-CoV, apparsa per la prima volta nel novembre 2002 nella provincia del Guangdong (Canton) in Cina.
- La malattia, identificata per la prima volta dal medico italiano **Carlo Urbani** (poi deceduto a causa della stessa), produsse un'epidemia lungo un arco temporale che andò dal novembre 2002 al luglio 2003, determinando **8096 casi e 774 decessi in 17 paesi** (per la maggior parte nella Cina continentale e ad Hong Kong),
- Questa malattia fu causata da un ***coronavirus*** (così chiamato per la sua apparenza al mlo icroscopio) che sul finire del 2017 gli scienziati cinesi hanno rintracciato nei pipistrelli

Da dove arriva il Covid 19?

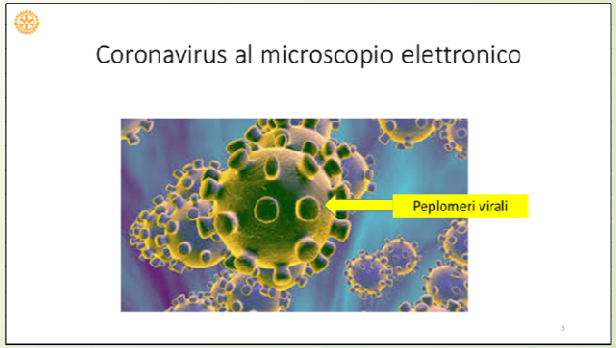
ISS, 12 febbraio 2020

- Il nuovo Covid 19, dalle analisi genetiche e dai confronti con le sequenze di altri coronavirus da diverse specie animali sembra essere originato da **pipistrelli.** In particolare due coronavirus dei pipistrelli condividono l'88% della sua sequenza genetica

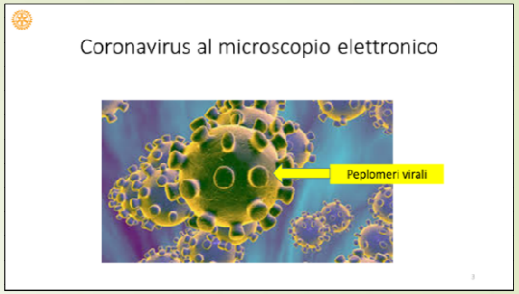
- rispetto ad altri due coronavirus noti per infettare le persone si ipotizza che la trasmissione non sia avvenuta direttamente da pipistrelli all'uomo, ma che **vi sia un altro animale ancora da identificare** che ha agito come una specie di trampolino di lancio per trasmettere il virus all'uomo.

Dal raffreddore alla SARS

- Fa parte del gruppom degli **RNA-virus** ed è avvolto da un pericapside elicoidale di natura glicoproteica; ha fondamentalmente due importanti funzioni:
- Innanzitutto, esso **serve a mascherare gli antigeni** delle proteine, che essendo contenute all'interno del "guscio" non possono essere riconosciute ed attaccate dalle difese immunitarie dell'organismo ospite.
- In secondo luogo, **favorisce l'entrata del virus nella cellula** da infettare in quanto tra le glicoproteine del pericapside sono presenti alcune proteine in grado di aprire un varco nella membrana plasmatica della cellula da infettare e far entrare il virus.



Dal raffreddore alla SARS



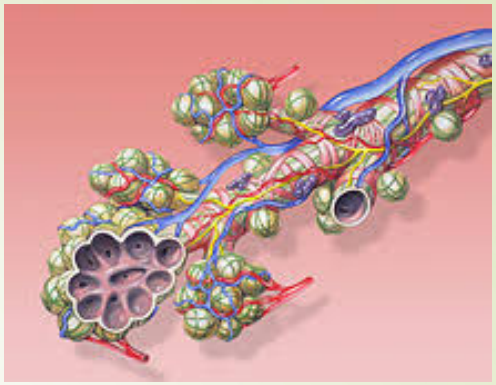
- I coronavirus sono responsabili di diverse malattie nei mammiferi e negli uccelli: gastrointestinali nei bovini e nei suini, respiratorie delle vie superiori nei polli.
- **Nell'uomo provocano infezioni respiratorie, spesso di lieve entità come il raffreddore comune, ma in rari casi potenzialmente letali come polmoniti e bronchiti.**
- Gli studi di biologia molecolare hanno evidenziato **che il recettore che consente di far entrare nelle cellule il COVID-19 è maggiormente espresso sull'epitelio delle vie aeree** ed inoltre sembra replicarsi più velocemente rispetto a SARS, giustificando la sua maggior infettività.

Perché COVID 19 (**SARS-CoV-2**)

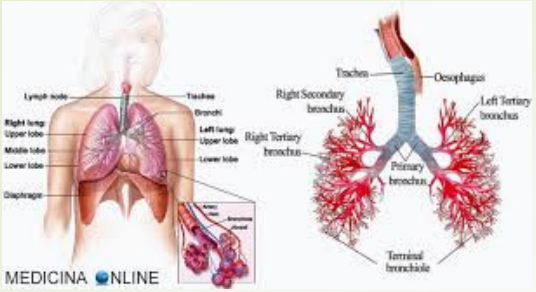
- **c-o sta per corona,**
- **vi per virus,**
- **d per disease, (malattia),**
- **19, perché è stato individuato nel 2019.**

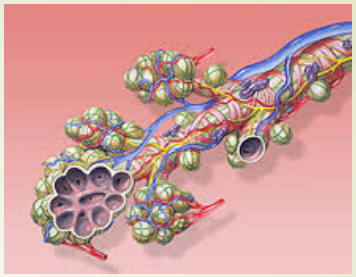
Contagio o modalità di trasmissione

- Il nuovo coronavirus è un **virus respiratorio** che **si diffonde principalmente attraverso il contatto con le goccioline del respiro (droplet) delle persone infette**, **anche se asintomatiche**, ad esempio non solo quando starnutiscono o tossiscono, ma **anche con la semplice vicinanza** o tramite il toccarsi naso bocca e occhi con le mani su cui si è posato il virus che resta attivo molte ore
- Attenzione: è possibile anche una **trasmissione oro fecale** ma non ancora dimostrata.



- **Il target del virus sono le cellule epiteliali delle basse vie respiratorie.**
- L'infezione COVID-19 è **un'infezione acuta a risoluzione spontanea, ma in alcuni casi può risultare fatale.** Un quadro grave di insorgenza di malattia può portare a morte per vasculite sistemica e per danno alveolare diffuso massivo, risultante in insufficienza respiratoria terminale.
- La presentazione clinica può variare da una sintomatologia respiratoria lieve a polmoniti gravi a prognosi infausta

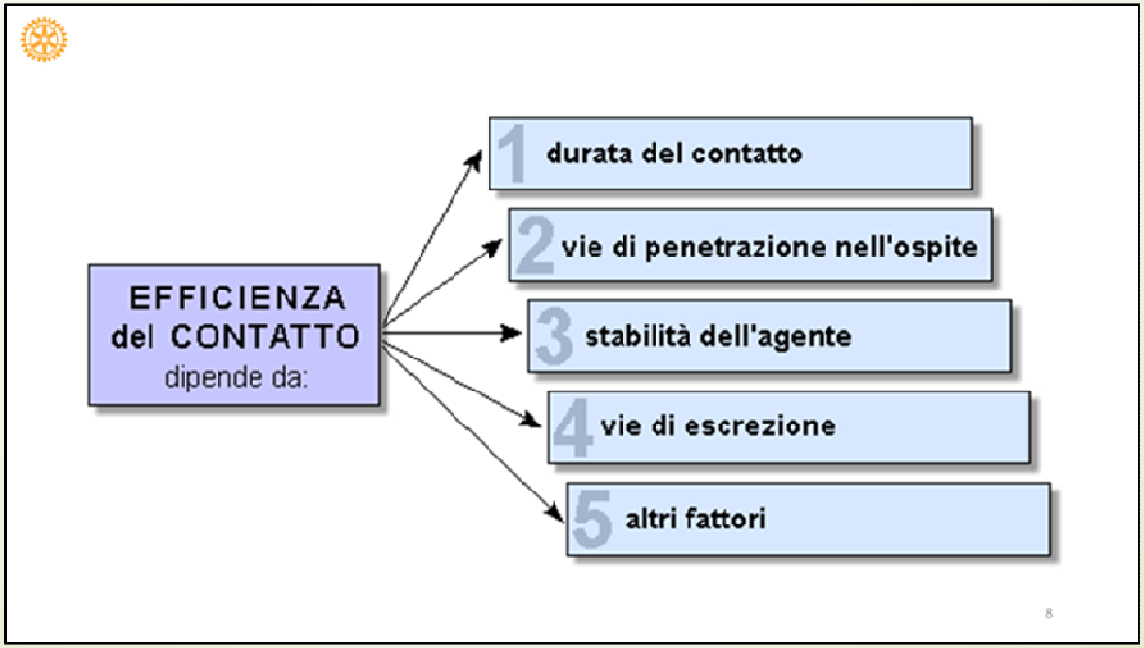




- Il virus, una volta superate le barriere di difesa delle vie aeree superiori, **giunge a livello degli alveoli polmonari dove penetra nelle cellule, pneumociti,** che compongono l'epitelio che li riveste, il cui compito principale è quello della respirazione.
- Questo meccanismo obbliga, nei **casi più gravi**, alla **ventilazione meccanica** del soggetto con eventuale intubazione, per supportare un'adeguata ossigenazione ed eliminazione di anidride carbonica.
- L'esame istologico su tessuto polmonare mostra un danno alveolare diffuso con essudato cellulare. Vi è desquamazione degli pneumociti, edema polmonare e la formazione di membrane ialine, come nei casi di ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto).

L'efficienza dell'infezione dipende dalla **durata del contatto**, **dalla carica del virus, dalle vie di penetrazione e dalla suscettibilità dell'ospite**, dalle vie di eliminazione da parte **dell'ospite infettante**.

La via respiratoria è il metodo di trasmissione del COVID-19; gli agenti patogeni raramente si presentano come singole particelle in sospensione nell'aria, ma sono invece inglobati in materiale organico sotto forma di goccioline o polvere.



Cono espiratorio di uno starnuto

- A questo proposito è da sottolineare che le goccioline eventualmente presenti nell'aria espirata (es. colpi di tosse) sono di dimensioni relativamente grandi e tendono a sedimentare rapidamente per effetto del loro stesso peso, non viaggiando a lunga distanza.
- Pertanto, il rischio di infezione per inalazione di un aerosol espirato è limitata alla **zona posta** direttamente **di fronte** e **nelle immediate vicinanze** dell'individuo infetto. Questa zona viene detta **«cono espiratorio».**

Quanto persiste il Covid 19 sulle superfici?

- Sars-Cov2 si è dimostrato vitale negli **aerosol**, con una riduzione progressiva del titolo infettante da $10^{3,25}$ a $10^{2,7}$ $TCID_{50}$ (50% della dose infettante il tessuto di coltura) osservata nel periodo di durata del test (3 ore), con una emivita mediana di 1,1 ore.
- Il Sars-Cov2 si è dimostrato più stabile su **plastica (72h)** e **acciaio (48h)** che su **cartone (24h) e rame (4h)**, con tempi di decadimento della vitalità variabili
- Il pericapside del virus può essere facilmente attaccato dai comuni **disinfettanti a base di cloro e alccol** con conseguente disattivazione del virione. E'per questo motivo che si raccomanda un'adeguata igiene e disinfezione con frequenti lavaggi delle mani.

Quanto persiste il Covid 19?

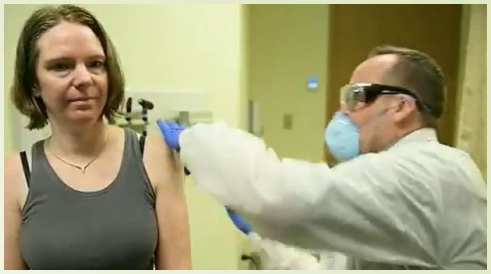
- Sul **cartone** il completo abbattimento dell'infettività è stato osservato dopo 24 ore con un tempo di dimezzamento della carica infettante < 5 ore mentre sul **rame** non è stata osservata alcuna traccia virale dopo 4 ore con un tempo di dimezzamento dell'infettività poco superiore a 1 ora. In figura 1 la durata di permanenza nei diversi mezzi studiati.
- Il pericapside del virus può essere facilmente attaccato dai comuni **disinfettanti a base di cloro** con conseguente disattivazione del virione, che è la forma attiva del virus; è per questo motivo che si raccomanda un'adeguata igiene e disinfezione con frequenti lavaggi delle mani.

PRESENTAZIONE CLINICA

- I sintomi più frequenti sono **febbre**, **tosse, mialgia, anosmia e ageusia** ossia assenza di olfatto e gusto, e/o **astenia e dispnea,** cioè affanno e fiato corto, secondari alla carenza di ossigeno nel sangue che può essere facilmente misurato con un piccolo apparecchio (il saturimetro) che ci indica la percentuale di globuli rossi carichi di ossigeno.

- La dispnea può raramente ma rapidamente evolvere in insufficienza respiratoria grave.
- I sintomi possono comparire tra i 2 ed i 14 giorni dopo l'esposizione. Meno comunemente i pazienti si presentano con espettorato, **cefalea, e diarrea.** Pochi soggetti si presentano con sintomi delle alte vie respiratorie come rinorrea, congestione nasale o faringodinia (mal di gola).
- L'affezione può decorrere anche in modo asintomatico

Terapia



- **VACCINO ENTRO UN ANNO?**
- Si tratta, però, di un "vaccino difficile" e servono "dati molto molto rassicuranti". Forse si potrebbe avere, dunque, "entro un anno. Sarà ancora una fase sperimentale e verranno coinvolte le popolazioni nelle aree più in pericolo". Già iniziata la sperimentazione sull'uomo a Seattel
- C'è da dire che anche sul fronte dei vaccini l'Italia fa da apripista. L'azienda biotecnologica Takis, che si trova a Castel Romano, vicino Roma, ha ottenuto il **via libera a testare il suo vaccino** contro Covid-19 sui modelli pre-clinici. È la prima autorizzazione di questo genere in Europa.

Terapia

- Il **Remdesivir** (codice di sviluppo **GS-5734**) è un farmaco antivirale nella classe degli analoghi nucleotidici. È stato sviluppato come trattamento per la malattia da **virus Ebola**
- Per l'Organizzazione mondiale della sanità, l'antivirale della Gilead **è il miglior candidato** per combattere il coronavirus SARS-CoV-2;[8] il farmaco è stato impiegato come terapia antivirale sperimentale all'Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma per curare una coppia di turisti cinesi colpita da COVID-19.
- Il 17 marzo 2020 Matteo Bassetti, primario della clinica di Malattie infettive del **Policlinico San Martino di Genova**, ha annunciato nel punto stampa sull'emergenza coronavirus, di avere il primo vero guarito trattato con il farmaco sperimentale Remdesivir.
- **Il Remdesivir** è stato bloccato dalla burocrazia. Bassetti: "In Italia bisogna sempre complicare le cose". Ora per l'utilizzo del farmaco serve il benestare dell'AIFA e dello Spallanzani

Terapia

- **IL TOCILIZUMAB** è approvato nel 2010 negli Stati Uniti per l'artrite reumatoide. Il principio attivo è un anticorpo monoclonale, che blocca l'azione di interleuchina-6. Questa proteina è coinvolta nei processi infiammatori dell'organismo e il suo blocco può ridurre l'infiammazione, **Actemra** aiuta a ridurre la spropositata reazione infiammatoria a livello alveolare.
- i farmaci antimalarici clorochina e **idrossiclorochina** e gli **antivirali** usati contro l'Aids lopinavir/ritonavir, danuravir/cobicistat, darunavir, ritonavir sono indicati per il trattamento, anche in regime domiciliare, dei pazienti affetti da infezione da Covid 19 e dispensati dal SSN, bloccano la produzione di inteleuchina 6.

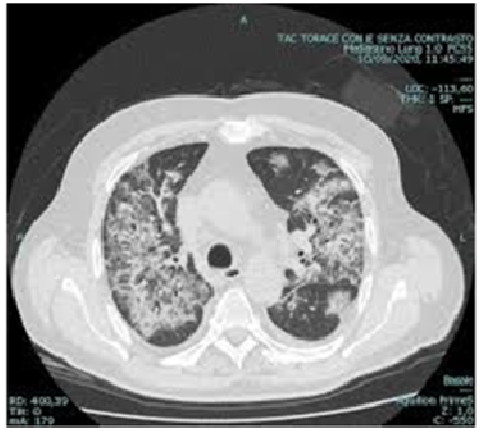
QUADRI RADIOLOGICI

- Dal punto di vista radiologico, la polmonite da COVID-19 si presenta con un interessamento bilaterale, rappresentato dalle chiazze bianche, definite «a vetro smerigliato» visibili nel polmone malato rispetto alle aree totalmente scure e quindi piene di aria nei polmoni sani.
- Quanto più ampie e più dense sono le aree bianche, tanto più grave è la malattia in quanto espressione di scarsa ventilazione dei polmoni e quindi di ossigenazione del sangue.

QUADRI RADIOLOGICI

Polmone normale

Polmone con COVID-19



Quanto durerà?

- Aggiornamento al 24/3/2020
- Subito la buona notizia: in 1 o 2 giorni (con confidenza del 95%) abbandoneremo la fase di esponenziale crescente per avviarci verso quella (sempre esponenziale) decrescente. **TUTTI A CASA PER NON VANIFICARE IL RISULTATO ACQUISITO**.
- Il 24/3 erano previsti 59200 +/- 810 con il 95% di confidenza. Ebbene il valore raggiunto è di 59138 che significa perfettamente centrato rispetto alla previsione di ieri. Anche leggermente meglio visto il calo. Da notare che nonostante ci sia stato un calo significativo il modello ha previsto con accuratezza il valore di oggi.

Quanto durerà?

- Il modello LOGIT è il risultato dell'evoluzione dal 24/02/2020 al 24/3/2020 ed è basato sui cosiddetti dati storici pubblicati dalla Protezione Civile.
- Casi stimati a fine contagio: 154.672
- Casi stimati domani: 65.583 +/- 801(confermati)
- Picco previsto in 2 o 3 giorni
- **Stima della durata del fenomeno**: **ancora maggiore a 43 giorni**
- I parametri del modello oggi hanno la più alta significatività (tre stelle * per ogni parametro) rispetto a tutti gli andamenti fino ad ora stimati. Di seguito il modello Logit come ricavato in ambiente statistico R.

Quanto durerà?

- Formula: y ~ (a/(1 + b * exp(-x * c)) + d)
- Parameters:
- Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
- a 1.559e+05 1.573e+04 9.915 5.81e-10 ***
- b 1.902e+02 9.303e+00 20.446 < 2e-16 ***
- c 1.709e-01 6.038e-03 28.301 < 2e-16 ***
- d -1.059e+03 2.614e+02 -4.052 0.000462 ***
- ---
- Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
- Residual standard error: 400.5 on 24 degrees of freedom
- Number of iterations to convergence: 12
- Achieved convergence tolerance: 1.927e-06

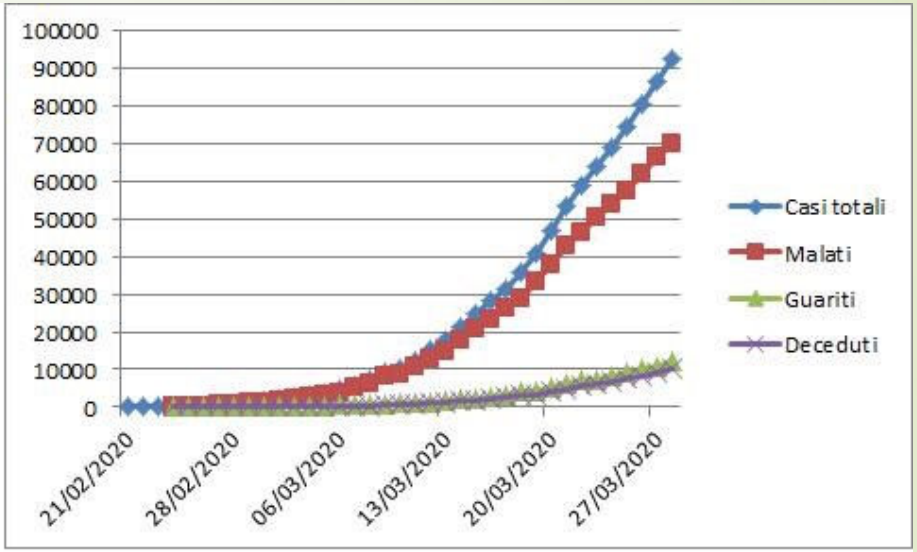
- DATI FONTE https://github.com/pcm-dpc/COVID-19/tree/master/dati-andamento-nazionale

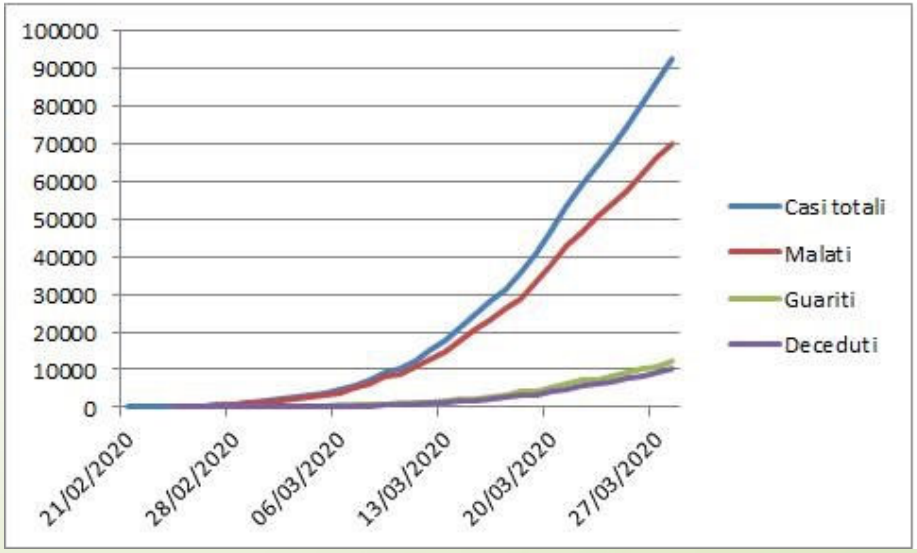
Questa curva è di ieri, pare però che ai nuovi casi siano stati sottratti i guariti e i deceduti. Costanza di criteri? N.C.=4000.

In Italia, i risultati dell'Imperial College di Londra, suggeriscono che al 28 marzo 5,9 milioni di persone siano state infettate complessivamente, con un tasso del 9,8% della popolazione. In tutti i paesi, stimiamo che siano stati rilevati ordini di grandezza del numero delle infezioni inferiori rispetto alle infezioni vere.

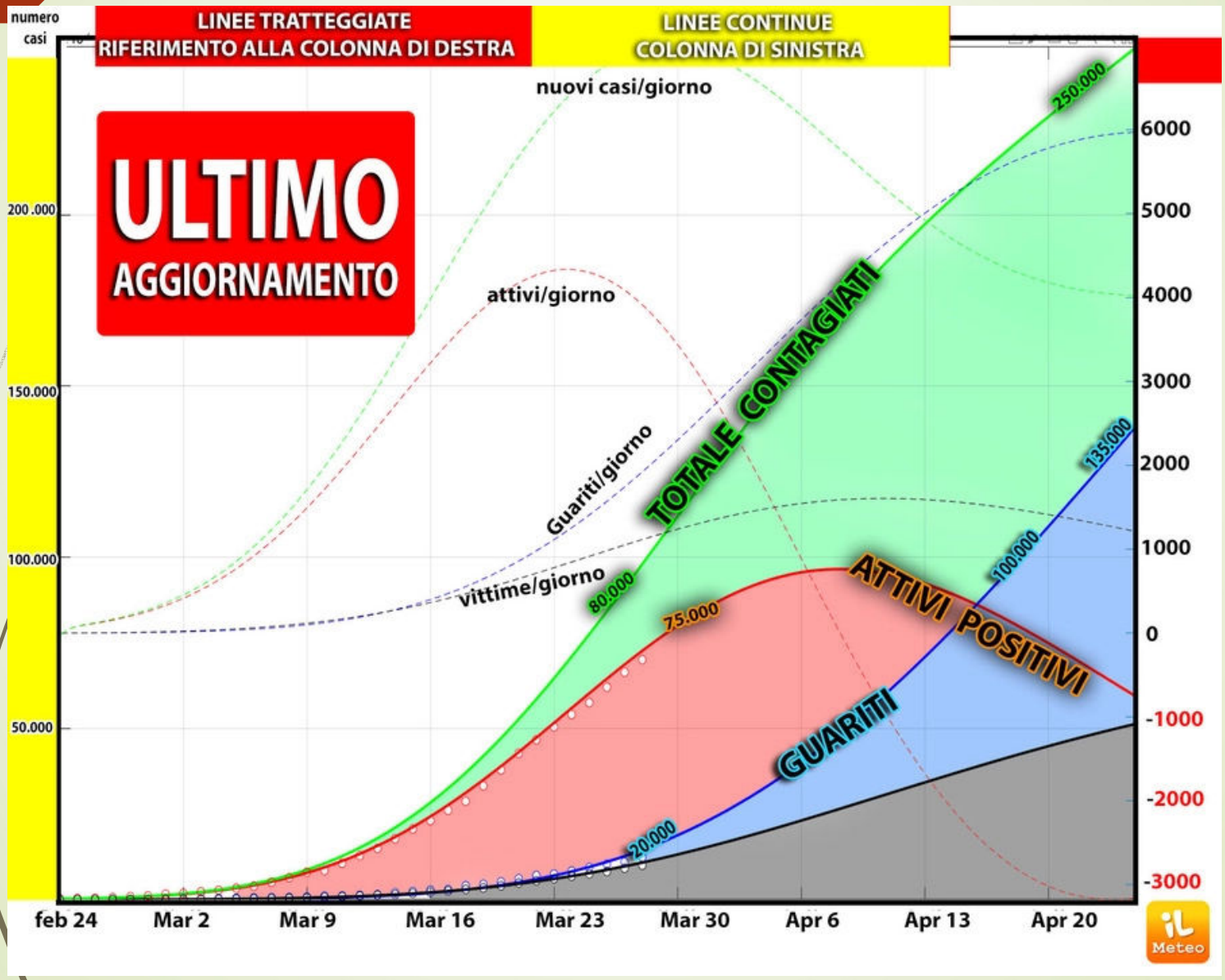
Quanto durerà?

Situazione Covid 19 in Italia al 28/03/2020. Rispetto a ieri ci sono 3651 casi attivi in più, cioè il 5.5%. Possiamo farcela!!!





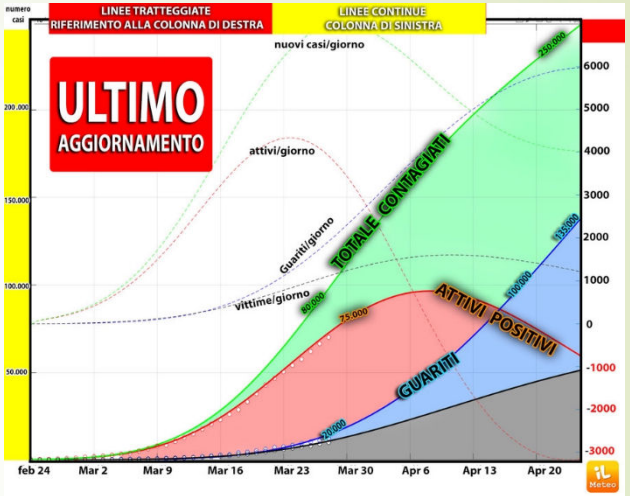
Quanto durerà?



Quanto durerà?

.

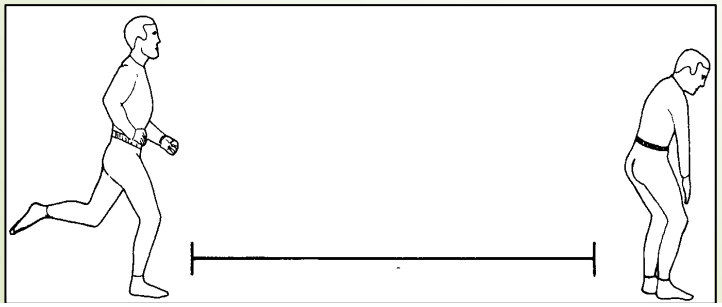
ATTENZIONE: la simulazione inizia a mostrare gli effetti **delle misure di contenimento,** ma solo col passare dei giorni le curve **potranno modificarsi ulteriormente.**



. In questo caso l'inversione di tendenza che sta iniziando non è dovuta alla saturazione (che avviene a percentuali di infettati molto grandi, decine di percento), ma forzatamente tramite le misure del governo visto che la diffusione in termini percentuali è bassissima e l'immunizzazione non è ancora del tutto certa.

Cosa fare se mi viene la febbre a casa ?

- Controllare la temperatura 3 o 4 volte al giorno
- Se> 37.5 e/o se si presentano i sintomi chiamare il proprio medico o il numero dedicato 1500 o il 112, **da ieri sono state attivate squadre Gsat, una ogni 50 mila abitanti, per la gestione domiciliare.**
- Isolarsi dai famigliari in una stanza e indossare mascherina chirurgica in presenza di qualcuno tenedo una distanza di almeno un metro.
- Se si presenta difficoltà respiratoria chiamare il 112, Se possibile fornirsi di saturimetro (Amazon) e controllare il valore % di saturazione di O2 dell'emoglobina, non deve scendere sotto i 93%.
- Chiamare il 112 se rimane stabilmente sotto i 93/92 o se scende ulteriormente dopo 5 minuti di cammino in piano.



CE LA FAREMO!!!
Perché…

Siamo Italiani perché un medico e 2 ingegneri bresciani trasformano le maschere da sub in respiratori ospedalieri.

Siamo Italiani perché la fabbrica d'armi Beretta ingegnerizza e costruisce le valvole per le maschere modificate.

Siamo Italiani perché i cacciatori si organizzano e riempiono il carniere con 1 milione di euro per gli ospedali.

Siamo Italiani perché l'ospedale da campo più grande d'Europa lo costruiscono gli Alpini.

Siamo Italiani perché i camici monouso li fanno Armani e Calzedonia.

Siamo italiani perché i respiratori li ingegnerizza la Ferrari a Maranello.

Siamo italiani perché le mascherine le fanno Gucci e Prada.

Siamo italiani perché il gel disinfettante lo fanno **Bulgari e Ramazzotti.**

Siamo italiani perché Cracco cucina per l'ospedale di Milano.

🇮🇹🇮🇹**Siamo italiani perché il popolo delle partire iva è pronto a ripartire (spero).**

🇮🇹🇮🇹Siamo italiani perché perché all'appello per una task force di 300 medici volontari, hanno risposto in più di **1500, e anche i medici ottantenni non si sono tirati indietro**. E perché all'appello per 500 **infermieri volontari, hanno risposto in 8000!**

🇮🇹🇮🇹**Siamo italiani perché l'Europa l'hanno unita gli antichi romani, ed era solo una provincia di Roma.**

🇮🇹🇮🇹**Siamo italiani, AVANTI TUTTA ITALIA!**

🇮🇹🇮🇹**#COMPRIAMOITALIANO**❤ .

Corona Virus (COVID-19):
Un temuto nemico invisibile

Grazie per l'attenzione!!!

MI RACCOMANDO: STATE A CASA!!!!! 🇮🇹

Gian Paolo Ivaldi

Rotary