

Articolo originale

□ **Linee guida inerenti il problema della diluizione del COVID-19 nell'aria e il controllo del contagio**
Dalla pratica al modello predittivo

P.B. PASCOLO, C. BERZUINI*

Professore Onorario, già Ordinario di Bioingegneria Industriale, Università degli Studi di Udine, Direttore del Dipartimento di Bioingegneria, CISM, Udine, Italia

** Research Professor in Biostatistics, Centre for Biostatistics, Institute of Population Health, Manchester University, United Kingdom*

RIASSUNTO: *Il presente lavoro, frutto di una collaborazione fra le Università di Udine e di Manchester (United Kingdom), ha come obiettivi: fornire strumenti utili agli enti pubblici per favorire la riduzione della trasmissione dell'attuale COVID-19 e di eventuali e non auspicabili pandemie future; proporre linee di ricerca e modalità di raccolta coordinata di dati che portino a progressi nella diagnosi, prognosi, terapia e gestione delle sindromi causate da virus, nonché all'individuazione di determinanti territoriali della malattia.*

PAROLE CHIAVE: *Analisi dati, COVID-19, Linee guida, Raccolta dati.*

SUMMARY: *The present paper, the result of a collaboration between the Universities of Udine (Italy) and Manchester (United Kingdom), indicates strategies of intervention to reduce the spread and mortality of the current COVID-19 (and other possibly future) pandemics. It also proposes guidelines for a concerted collection and analysis of pandemic and hospital data, towards development of better prognostic and treatment strategies for COVID-19, and identification of determinants of disease, both at individual and environmental level.*

KEY WORDS: *Data analysis, COVID-19, Guidelines, Data collection.*

□ **INTRODUZIONE**

Il Corona Virus 2019 (COVID-19) è ovunque: pandemia. È riduttivo pensarne la diffusione solo in termini di contagio tra soggetto e soggetto.

La malattia da COVID-19 si è rivelata nel dicembre 2019 (o forse prima), nella città cinese di Wuhan. Il virus è stato trasportato da un Paese a un altro attra-

versando i continenti, presumibilmente lungo rotte turistico-commerciali.

Per la maggior parte delle persone le conseguenze dell'infezione sono alcuni giorni di disagio. Per una minoranza della popolazione il virus si trasforma in una grande minaccia. Nel caso di individui più sfortunati, COVID-19 conduce rapidamente allo shock settico, all'acidosi metabolica e alla coagulazione intravasco-

Corrispondenza: Prof. Paolo B. Pascolo, Centro Internazionale di Scienze Meccaniche (CISM), piazza Garibaldi 18, 33100 Udine (UD), e-mail: paolo.pascolo@gmail.com

Progress in Neuroscience 2020; Suppl. 1: 9-21.

ISSN: 2240-5127 (print) 2240-5135 (online)

Articolo ricevuto in Redazione in data: 30 aprile 2020.

“COVID-19: Il valore della prospettiva asimmetrica”, a cura di Bruno Zanotti e Domenico Consoli. ISBN: 978-88-8041-128-4
 Copyright © 2020 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italy. All rights reserved. www.progressneuroscience.com

lare disseminata o alla sindrome da ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), quindi alla morte.

L'individuo vulnerabile ha ben pochi mezzi per proteggersi. Il distanziamento sociale è un mezzo. Indossare qualche forma di barriera al virus è un'altra. La consapevolezza della minaccia e un accordo sulle misure di protezione sarebbero dunque in grado di bloccare il virus, il COVID-19 oggi o altri nel futuro. Tuttavia vi sono ulteriori condizionamenti che determinano la trasmissione del virus.

Consideriamo ora il diverso comportamento dei diversi stati e delle diverse misure da essi adottate.

In alcune regioni l'epidemia è dilagata. In altre è stata, in una certa misura, contenuta. Potremmo considerare il COVID-19 come un "grande esperimento della natura" in grado di insegnarci qualche cosa del nostro organismo, del nostro ambiente, della direzione in cui si muovono le società, delle criticità di determinate strutture politico-economiche e dei relativi apparati burocratici per riorganizzare la ricerca verso nuovi traguardi farmacologici e un nuovo accordo tra le società e l'ambiente.

Mentre scriviamo si assiste a un'attività frenetica della pubblicistica scientifica mondiale (PubMed: 24 aprile 2020, 6.421 articoli; 26 aprile 2020, 7.044 articoli; migliaia di Autori presenti nella COVID-19 research community su ResearchGate⁽⁶⁾), ma, come si può facilmente osservare dagli articoli, il focus è poco concentrato sul problema del contenimento della diffusione e sulle cure, o sulla "ricerca di base" che, per sua natura, prevedere tempi lunghi, bensì verso orizzonti in buona parte accademici.

Le informazioni essenziali erano note da tempo. Il primo caso accertato d'infezione da Coronavirus in Cina risale al 17 novembre 2019, ma già l'8 dicembre il governo di Pechino aveva informato l'Organizzazione Mondiale della Sanità, mentre le caratteristiche anomale di questa infezione, rispetto ai già noti coronavirus, sono state annunciate il 27 dicembre 2019 e definite tra gennaio e i primi di febbraio 2020.

I cinesi hanno sequenziato il virus, ma anche gli europei. Il 2 febbraio 2020 l'Istituto Pasteur francese annuncia di aver sequenziato il genoma intero del coronavirus "2019-nCoV", conosciuto anche come "Coronavirus cinese" o "virus di Wuhan". Anzitempo l'epidemia era stata dichiarata un'emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità il 30 gennaio 2020: COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum⁽¹³⁾.

Di fronte a questo allarme, una quota non trascurabi-

le della letteratura scientifica si è mossa in modo scoordinato.

Sul fronte dell'informazione pubblica esperti e non esperti hanno affollato la carta stampata e i media televisivi con una varietà di messaggi che presto sono diventati formule stereotipate. Sperimentazione, vaccino, distanziamento sociale, restiamo a casa, sono diventate quasi un intercalare a corredo di diatribe sull'uso e sull'efficacia delle mascherine mescolata a previsioni di disastri economici.

Verso la fine di febbraio 2020, in tutto il mondo, scienziati e politici avrebbero dovuto fare tesoro dell'esperienza cinese. Avrebbero dovuto essere valutate le strategie di contenimento dei virus, non adottare solo il mero dispositivo del "distanziamento sociale". Non ci si è sforzati di indagare con metodi di analisi statistica appropriati⁽¹⁻³⁾ sulle cause e concause dello svolgersi della pandemia e del suo impatto sui singoli individui e sulla società. Si è abbastanza trascurata la ricerca delle determinanti ambientali dell'epidemia, con particolare attenzione al ruolo delle fonti di inquinamento e della qualità dell'aria^(5,7,8,12). Infine, non si è fatto un uso adeguato dei dati osservazionali generati dalla gestione dei pazienti per uno studio 'precoce' inerente le varie ipotesi terapeutiche relative al COVID-19.

□ CONTENIMENTO DELLA PANDEMIA

Per molti Paesi le prime cose che saltano agli occhi quando si leggono le direttive dei governi sono le frettolose decisioni per il contenimento dell'epidemia.

Osserviamo l'esempio italiano primo paese occidentale ad essere coinvolto nella pandemia. L'Italia all'inizio della pandemia si è trovata impreparata, anche a causa dei tagli operati negli anni precedenti al comparto sanitario nel quale, per altro, si sono privilegiate politiche di carattere immobiliare piuttosto che aumento del personale sanitario e delle attrezzature.

All'inizio della pandemia il numero di posti letto per terapia intensiva era pari a 3 per 1.000 abitanti, mentre la Svizzera ne contava 6,5 per 1.000 abitanti e la Germania 8.

L'indebolita struttura sanitaria italiana, nonostante le indubbie eccellenze dovute a singoli operatori, è stata aggravata da decisioni a dir poco sorprendenti per il contenimento dell'epidemia.

Ne elenchiamo alcune.

Il *distanziamento sociale* previsto nello spazio di 1 m è una di queste. Negli Stati Uniti tale distanziamento

è fissato a 1,8 m. Se la pandemia è la stessa perché ci sono due numeri diversi? Vedremo in seguito che questi due numeri sono stati stabiliti senza un meditato criterio.

Riguardo ai *dispositivi di protezione* all'inizio della pandemia non si insisteva sulla mascherina se non in casi specifici. La ragione sembra essere stata l'incapacità di garantirsi una scorta adeguata.

Confinamento: tutti a casa con l'opzione di poter uscire nelle vicinanze della propria abitazione con cani, per fare la spesa, per prendere il quotidiano. In questo caso è sorprendente che gli orari dei supermercati, ove la gente si rivolge per il cibo, siano stati contratti, il che ovviamente ha prodotto assembramenti.

Il confinamento ha coinvolto anche la libertà di culto, nonostante le chiese per le loro dimensioni possano agevolmente organizzarsi nel rispetto della sicurezza (vedi anche parte successiva: "Diluizione").

Questo sommariamente il caso italiano. Ma se allarghiamo lo sguardo alla sola Europa constatiamo diversità sostanziali nelle decisioni politiche. Per esempio, in Austria e in Slovenia non c'è stata la proibizione di passeggiare nei boschi purché si attui l'attività motoria in solitaria. In Italia prima, nessuna attività motoria, poi non ci si doveva distanziare più di 500 m dalla propria abitazione, indipendentemente dal livello di urbanizzazione, chissà se a breve uscirà una nuova direttiva.

Il quadro è più complesso e investe la qualità dell'aria respirata nel suo insieme, dalle polveri sottili agli impianti di climatizzazione/riscaldamento centralizzati.

□ DILUIZIONE

Pare che l'aspetto della diluizione nell'aria sia stato poco o per niente trattato, in ogni caso sottovalutato e affrontato con le norme di contenimento elencate più sopra. Il principio: l'adagio "io resto a casa" non è stata una soluzione razionale perché "io resto a casa" rischia di trasformarsi in depressione economica, inducendo una ben peggiore pandemia, la miseria.

La maggior parte dei virus studiati ha un diametro tra 20 e 300 nanometri (nm). Alcuni filovirus arrivano fino ad una lunghezza totale a 1.400 nm, con diametro di circa 80 nm. Nel caso del COVID-19, sappiamo che ha un diametro di circa 100 nm (come dire un millesimo del diametro di un capello). Esprimendo il diametro in micron (0,1 micron, o micrometri) appare immediatamente evidente che il virus rimane so-

speso in aria e viene trasportato per convezione naturale, poiché ha una dimensione ben inferiore anche delle polveri sottili classificate PM_{2,5}. Sotto si confronta un corona virus ad una polvere sottile tipo PM₁₀. Per polvere sottile si intende un insieme eterogeneo di particelle solide e liquide che, a causa delle ridotte dimensioni, tende a rimanere sospesa in aria (le PM₁₀ hanno diametro aerologico inferiore ai 10 micron) e dove le singole particelle sono molto diverse tra loro per dimensione, forma, composizione chimica e processo di formazione. Il virus è 100 volte più piccolo. Lo starnuto, al centro di specifici consigli di comportamento, anche se eseguito nel cavo del braccio, è fonte di diffusione. Uno starnuto può influenzare i moti convettivi fino a 7-8 m di distanza (direzione principale). Per inciso è stata notata una correlazione tra la quantità di polveri sottili presenti in un'areale, che diventano veicolo di trasporto del virus, e i soggetti positivi al Coronavirus. In vari testi^(5,7,8,12) è descritto il ruolo del particolato atmosferico quale vettore di trasporto per molti contaminanti chimici e biologici, inclusi i virus. Il particolato atmosferico può permettere al virus di rimanere nell'aria in condizioni di nuocere per lunghi periodi, dell'ordine di ore o giorni.

Ad aggravare la diffusione, o per meglio dire mantenere in aria il virus, c'è l'andirivieni di veicoli sulle strade, con pochi o, nel caso degli autobus, durante il lockdown, senza passeggeri. Quelle quantità di virus che si depositano a terra e che con gran dispendio di mezzi dovrebbero essere eliminati - in proposito si ricordano le imponenti disinfezioni operate a Wuhan e in Sud-Corea - sono invece rimessi sistematicamente in circolo aereo per effetto volvente dalle ruote, in specie da quelle posteriori ove in prossimità delle stesse si ha la formazione di particolato a causa degli scarichi. Le citate disinfezioni, in via indiretta, contribuiscono invece alla sanificazione dell'aria circostante grazie al processo di nebulizzazione dei disinfettanti, che in parte si disperdono per via convettiva.

□ DISTANZIAMENTO

La nostra analisi inizia dal "distanziamento" proposto dai governi, uno o due metri che siano. Chi ha indicato questi numeri è evidentemente qualcuno - o più - che trascura i fenomeni convettivi nei fluidi gassosi o non si è mai occupato di moti browniani - mobilità incessante e disordinata dei costituenti il fluido -, non si è mai occupato di polveri sottili e del loro ordine di

grandezza, ma subisce il fascino delle facili formule matematiche, dell'apparente autorità del numero. È bastata una formuletta di fisica delle scuole secondarie per ripararsi dietro all'asserzione 1 m ovvero al semplice calcolo balistico di un proietto, nel vuoto, in condizioni di emissione orizzontale, sottoposto al campo gravitazionale terrestre. Il modello sopra citato, come è noto, produce un moto parabolico del proietto stesso. L'applicazione al caso dello starnuto non è del tutto congrua⁽¹¹⁾. Può valere nel caso di uno starnuto solo per le macro goccioline emesse; le dimensioni - diametri medi - delle goccioline sono le più svariate, anche inferiori alle polveri sottili classiche PM10. Quella del calcolo balistico, dunque, è una formula che non ha senso se applicata al respiro o allo starnuto, ove l'emissione può contare su particelle disaggregate confrontabili con PM2,5. Con queste dimensioni i moti convettivi, e la velocità media del flusso d'aria giocano il ruolo determinante nella diffusione. È perciò necessario un cambio di modello. Si possono invocare personaggi noti come Gauss, Coulomb, ma anche Newton o Archimede o un po' di termodinamica.

I moti convettivi sono presenti sempre a causa delle differenze locali di temperatura dei fluidi. Anche il corpo umano origina moti convettivi: il respiro e l'aria circostante il volto hanno una temperatura di 36,5 °C e quindi hanno una densità minore rispetto all'aria circostante. Si ha perciò la "spinta di Archimede", il fluido sale e non scende come la balistica lascerebbe intendere. Poiché è meno "denso" del fluido che lo circonda, che è più freddo, esso alimenta ulteriormente i moti convettivi e può avvolgere chi è a distanza di 1 o 2 m. Ne deriva che la distanza di sicurezza non è 1 o 2 m ma molto di più. Abbiamo ricordato Gauss, Coulomb o Newton perché anche le loro formule sono sugli stessi testi scolastici da cui è tratto il modello balistico. Le loro formule che si basano sul volume e sulla superficie della sfera, ci dicono indirettamente che la diluizione nell'aria è proporzionale al cubo, mentre il fronte di contatto, ovvero la superficie, dipende dal quadrato della distanza. Il flusso d'aria emesso ha una direzione preferenziale, perciò, definendo come fattore di carica virale il fronte di propagazione del virus e la sua diluizione invece in termini volumetrici, riteniamo adeguata una distanza dell'ordine di 4 m. Per un "distanziamento" inferiore si ritiene necessario adottare idonee mascherine (vedi anche parte successiva: "Mascherine e occhiali").

□ TEMPO DI DILUIZIONE E QUALITÀ DELL'ARIA

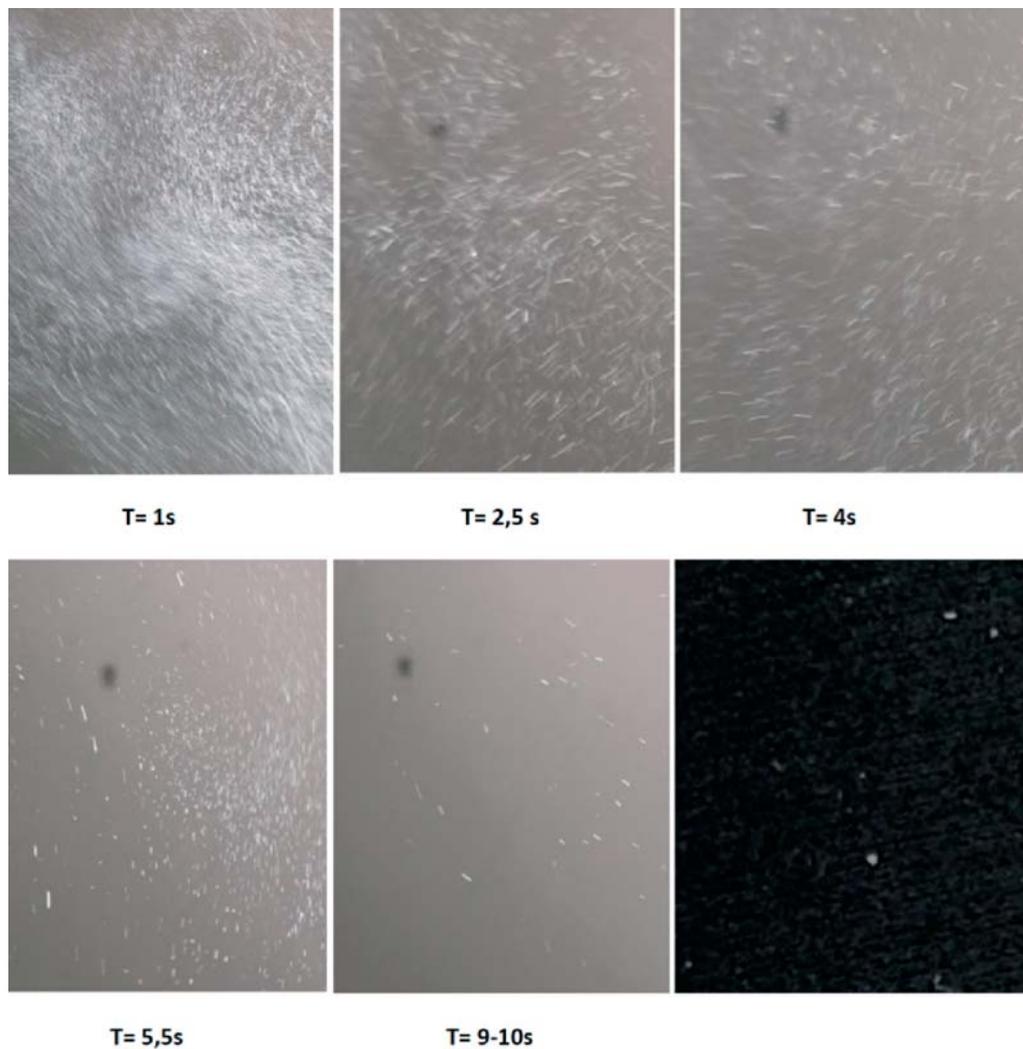
Nel presente lavoro si è anche analizzato con estrema facilità, senza ricorrere a modelli sofisticati né a sperimentazioni con i laser, quanto tempo occorra ad un pulviscolo per disperdersi in aria libera, in assenza di vento.

L'esperimento: parallelamente ad uno sfondo, a 0,25 m dallo stesso, è stata posta una fonte luminosa che proietta un fascio di 0,1 m di raggio. È stato disperso, lungo un fascio luminoso, un nuvolo di particelle di circa 0,1 mm di diametro e sono state scattate fotografie ad intervalli regolari. Il tempo di esposizione utilizzato dall'apparecchiatura fotografica è stato 1/125 s. La prova è stata ripetuta 10 volte. Il tempo medio di diluizione è risultato essere di 9 s.

La Figura 1, non in scala, mostra una sequenza fotografica tipo di dispersione - o diluizione - del pulviscolo nell'ambiente. L'ultima immagine della figura rappresenta il deposito avvenuto, per effetto elettrostatico, su di un panno nero (particolare) posto verticalmente. Ne consegue che il trasporto del pulviscolo, e conseguentemente del virus, può avvenire attraverso gli indumenti o la superficie esterna della mascherina. Inoltre, è anche stata osservata una forte associazione tra gravità delle epidemie e la qualità dell'aria^(5,7,8,12). Il numero di ricoveri per COVID-19 è fortemente correlato al livello di inquinamento atmosferico, e in particolare con il livello di particolato PM10. Per rendersene conto è sufficiente sovrapporre le relative rappresentazioni cartografiche. Il particolato, come abbiamo sottolineato agisce come *carrier* (favorendo il trasporto del virus) e come *boost* (potenziando la cascata infiammatoria). Non è un caso che l'Organizzazione Mondiale della Sanità abbia stimato che il numero dei morti con patologie polmonari, cardiovascolari e cerebrali dovute all'inquinamento è dell'ordine di alcuni milioni per anno. Un soggetto già debilitato da uno stato patologico cronico indotto dalle polveri ambientali trova meno difese se sottoposto ad una aggressione di tipo infettivo^(5,8). La duplice azione delle polveri sottili - *carrier* e *boost* - sicuramente è condizionata dalla tipologia di polvere sottile prevalente in un determinato aerale, che può essere più o meno "confortevole" per i virus.

Le considerazioni precedenti fanno ritenere che al distanziamento sociale di 4 m, andrebbero aggiunti altri comportamenti: non si condividano nell'immediatezza spazi precedentemente occupati da altri soggetti, ci si assicuri che siano trascorsi almeno 10 s. Ciò vale non solo nei luoghi chiusi come supermercati o

Figura 1. Sequenza temporale: dispersione di pulviscolo in aria e deposito elettrostatico su tessuti.



altro, ma anche all'aperto. Un ruolo decisivo su un'adeguata distanza di sicurezza è giocato dalla qualità dei dispositivi di protezione.

Altri aspetti che influiscono sulla qualità dell'aria respirata sono gli impianti di condizionamento e climatizzazione nelle Residenze Sanitarie Assistite (RSA), negli ospedali, nei condomini, grandi magazzini, ecc. Per non parlare delle condizioni atmosferiche, quali temperatura ed umidità (nebbia).

□ MASCHERINA E OCCHIALI

La mascherina limita la formazione di moti convettivi e limita la strada alle possibili emissioni, in funzione delle caratteristiche del materiale di cui è composta. Quindi non è completamente sicura, solo può ridurre il distanziamento qui proposto. Esistono vari

tipi di mascherine, ed è necessario prevedere quelle a effetto "bidirezionale". La mascherina deve proteggere chi non ha il virus, ma anche evitare la formazione di "nuvole" cariche di virus da parte dell'individuo positivo, sintomatico o asintomatico che sia. A questo proposito varrebbe la pena di suggerire anche l'uso degli occhiali poiché l'occhio rappresenta una porta di ingresso del virus.

A proposito di mascherine vale la pena visitare il sito del Ministero della Salute^a che rimanda al sito dell'UNI (Ente nazionale di unificazione, un'associazione privata che elabora e pubblica norme tecniche per tutti i settori industriali, commerciali e del terziario)

^a Ministero della Salute. Mascherine, le norme tecniche per la produzione. In: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&id=4361 (visionato il 27 aprile 2020).

ove si legge: “Mascherine filtranti: al via una nuova prassi sui metodi di prova e valutazione di conformità. La Giunta Esecutiva UNI ha approvato lo scorso 22 aprile l'avvio dei lavori di elaborazione di un progetto nuovo di prassi di riferimento (UNI/PdR) che fornisce le linee guida su requisiti, metodi di prova e valutazione di conformità delle mascherine filtranti - art. 16 del Decreto ‘Cura Italia’ - e che nel mese di maggio, a Milano, si terrà la riunione insediativa del Tavolo costituito da esperti del Politecnico di Torino e del sistema UNI”^b. Le date indicate, rispetto all'avvio della pandemia (vedi *Introduzione*) si commentano da sé.

□ “RESTARE A CASA”

E PERTINENZE COMUNI NEGLI EDIFICI

Casa, quale casa? Se si hanno come riferimento ville mono-bifamigliari il distanziamento sociale ha una sua efficacia: stando a casa non si trasporta il virus. Ma è vera la stessa cosa negli agglomerati urbani, nelle palazzine o nei palazzi a più piani? La risposta è no! In genere le pertinenze comuni: vani scale, garage, cantine, ascensori, sono i luoghi ove c'è poco ricambio d'aria, ovvero poco se non nulla diluizione dell'aria; è sufficiente un soggetto positivo per garantire la presenza del virus e aumentare il rischio di contagio per tutti gli inquilini. Stare in casa 24 ore su 24 produce accumulo nell'abitazione, che si riversa nei vani scale ogni qualvolta si apre la porta. Per non parlare dell'ascensore che per sua natura è praticamente sempre chiuso o degli impianti di climatizzazione centralizzati dove il ricambio d'aria è risibile, per effetto del ricircolo forzato.

Un provvedimento ragionato dovrebbe avere sempre come focus la diluizione: arieggiare i locali verso l'esterno, porte degli stabili aperte, poco uso degli ascensori, lasciandoli a disposizione solo per chi ne ha estrema necessità. Sul restare a casa gli Autori hanno altre perplessità. Se un inconsapevole positivo asintomatico sta a casa produce accumulo, se va a farsi una passeggiata, purché munito di mascherina, e mantiene distanze adeguate da altri che incrocia, attiva un processo di diluizione anziché di accumulo, e con ciò riduce i rischi complessivi di contagio.

^b UNI. Mascherine filtranti “generiche”: in arrivo i requisiti di sicurezza e qualità. Giovedì, 23 Aprile 2020. In: https://www.uni.com/index.php?option=com_content&view=article&id=9338:mascherine-filtranti-al-via-una-nuova-prassi-sui-metodi-di-prova-e-valutazione-di-conformita&catid=171:istituzionale&Itemid=2612 (visionato il 27 aprile 2020).

Non ci sono perciò controindicazioni nel muoversi da soli in aria aperta, ma, casomai, si deve mantenere una distanza non inferiore a 4 m dagli altri individui ed evitare di possibilmente di incrociarli. Questo vuol dire che la mano pubblica dovrebbe porre della segnaletica provvisoria sui marciapiedi in modo che funzionino possibilmente a senso unico.

Tenere le persone in condominio, senza adottare misure drastiche il favore della diluizione, non risolve il problema, semmai lo amplifica. Troviamo dunque inadeguato e, come si è visto, dannoso il confinamento coatto degli anziani nei luoghi caratterizzati da ricircolo d'aria come le RSA, proprio perché nella trasmissione del virus sono complici gli impianti.

□ SOGGETTI A RISCHIO

La casistica ormai è solida. Le persone a rischio non sono genericamente anziani, ma coloro che hanno patologie pregresse o in atto, come pazienti oncologici, pazienti immunosoppressi, pazienti reumatici o diabetici, pazienti con malattie pre-esistenti come asma e malattie cardiache. I servizi sanitari nazionali, nei loro data-base, hanno già queste informazioni perciò potrebbero provvedere con estrema facilità ad eseguire tamponi mirati. In caso di negatività potrebbero benissimo essere distanziati in località ove non è presente il virus e l'aria è salubre, utilizzando, ad esempio, località balneari o turistiche che, per effetto della attuale stagione, non sono operative. Questo confinamento avrebbe lo scopo non secondario di attivare anzitempo, rispetto al periodo feriale, tutte quelle strutture che si rendessero disponibili permettendo loro una sopravvivenza economica. Il personale dovrebbe a sua volta, e preventivamente, essere valutato in termini di negatività al contagio. Queste “vacanze” obbligate potrebbero essere facilmente presidiate dalle forze dell'ordine. D'altronde questo tipo di ricollocazione per i soggetti a rischio e le relative procedure operative sono note, almeno in Italia, poiché applicate in varie occasioni durante recenti eventi sismici.

Non va dimenticato come uno studio comparato del profilo genetico dei positivi asintomatici e di quelli sintomatici può agevolare la scelta di opportune misure di contenimento, così come è importante imporre uno studio multidisciplinare al fine di ottenere informazioni utili per stabilire la carica virale minima che innesca gli eventi sopra descritti in funzione della tipologia del soggetto.

❑ SUPERMERCATI, FARMACIE, OSPEDALI, FABBRICHE E LOCALI PUBBLICI IN GENERE

Da quanto sopra delineato deriva che la concentrazione del virus e la conseguente trasmissione avviene nei luoghi pubblici ivi compresi i supermercati, farmacie, in genere nei locali chiusi, ove un singolo individuo positivo può disseminare nell'aria virus che permane in sospensione. Se la battaglia contro il Coronavirus si chiama diluizione occorre che i locali debbano essere costantemente arieggiati. Le distanze interpersonali devono essere portate a 4 m per trarre giovamento dall'effetto di diluizione nell'aria nell'intorno del soggetto potenzialmente positivo, anche se asintomatico, e nell'interno degli esercizi pubblici debbono essere definiti dei percorsi obbligatori per gli acquirenti al fine di evitare l'incrociarsi di soggetti. A queste precauzioni se ne deve aggiungere un'altra: gli orari di apertura devono essere dilatati in modo da favorire una presenza "scaglionata" nel tempo, degli acquirenti. Solo così è possibile ridurre drasticamente la probabilità di entrare in contatto con il virus.

Gli organi di governo territoriali devono stabilire orari a maglia larga e verificare quali farmacie, supermercati, ecc., abbiano un sistema di ventilazione adeguato. In difetto dovrebbero obbligare ad un'areazione continua con finestre e porte d'accesso sempre aperte (per favorire la diluizione). Va da sé che i posti di ritrovo quali pub, birrerie, bar, piste da ballo, palazzetti dello sport, stadi via discorrendo, ove non sia possibile garantire il distanziamento e una ventilazione forzata, dovrebbero restare inoperose. A proposito di impianti di ricircolo dell'aria e/o impianti di climatizzazione varrebbe la pena aprire un capitolo a parte, ricordiamoci delle residenze assistite per anziani o alle navi; ci limitiamo ad osservare che il virus può circolare in ogni pertinenza grazie all'impianto. A monte andrebbe predisposto un sistema di sanificazione dell'aria associato ai consueti sistemi di filtraggio, come l'ozono o altri dispositivi biomedicali.

❑ VENDITE ON-LINE

Le vendite on-line sono un veicolo di potenziale trasmissione del virus molto superiore delle vendite che possono avvenire negli esercizi commerciali. Vediamo perché. Gli organi di governo possono imporre agli esercizi commerciali un contatto uno a uno con mascherina, un numero massimo di persone al giorno, ad esempio obbligando a prenotazioni (on-line) pro-

grammate e registrate, obbligare il rapporto commerciale in orari prestabiliti e registrati, possono imporre che i locali siano adeguatamente arieggiati (porte e finestre sempre aperte). In Italia è stata imposta, invece, la chiusura coatta di troppi esercizi. Di conseguenza le vendite on-line proliferano, invece dovrebbero essere le vendite on-line in "quarantena" poiché le persone confinate in casa stanno adottando ampiamente questa forma di approvvigionamento. Fin qui nulla di apparentemente negativo; fatto sta che chi fa le consegne, frequenta inevitabilmente e quotidianamente i più disparati acquirenti, entra negli edifici, varca la soglia di casa ove ci sono più persone, maneggia denaro. Ogni addetto alle consegne è quindi un ottimo, inconsapevole, veicolo di contagio. Teoricamente ogni addetto può infettare 10-20-30 famiglie al dì. Il secondo effetto negativo delle vendite on-line è che i soggetti confinati nelle proprie abitazioni si abituano a praticare l'acquisto on-line, spendono soldi che domani potrebbero non avere più, e i negozi, oggi obbligatoriamente chiusi, ma con carichi di merce in magazzino, saranno destinati a gravi complicazioni gestionali, al fallimento o ad un drastico ridimensionamento.

❑ FUNZIONAMENTO DELLA MACCHINA PRODUTTIVA

La diffusione del COVID-19 non si è verificata in quelle aziende che hanno continuato ad operare in deroga al lockdown, se in esse sono state adottate le precauzioni 'sanitarie' (vedi anche parte "La strategia COVID-19 in Veneto"). Ne consegue che la scelta di un lockdown generalizzato, e ingiustificato, ha come risultato una depressione economica. Per quanto sopra illustrato le polveri sottili giocano un ruolo attivo nella trasmissione del virus. Ne consegue che per il mantenimento della mobilità complessiva a fini lavorativi, vanno introdotte differenziazioni degli orari (evitare concentrazioni per chi utilizza mezzi pubblici) e va minimizzato il trasporto privato per il raggiungimento del posto di lavoro (minimizzazione delle polveri sottili).

❑ MODELLI PREVISIONALI (CASISTICA PARZIALE) ED EVIDENZE CLINICHE

❑ QUADRO CLINICO

Non sorprende che in Cina siano state condotte le prime ricerche sui determinanti prognostici per il pa-

ziente COVID-19. Le analisi descrittive delle serie di casi cinesi COVID-19 si sono rapidamente diffuse su riviste scientifiche. I primi tra questi sono rapporti basati sull'esperienza di Hubei (Cina), come l'articolo di Zhou e colleghi, pubblicato open source on-line da Lancet il 9 marzo di quest'anno⁽¹⁴⁾. Zhou et al. descrivono una serie di 190 casi della forma più grave di malattia COVID-19. Gli Autori trovano un'associazione statistica tra la morte in ospedale per questi pazienti e alcune variabili misurate al momento del ricovero, tra cui l'età avanzata, i problemi di coagulazione del sangue, il punteggio di valutazione da sindrome da disfunzione multiorgano (o Multiple Organ Dysfunction Syndrome: MODS) e il D-dimero^c del sangue.

La conoscenza dei determinanti dell'esito della malattia di un individuo⁽⁴⁾ avrebbe dovuto indirizzare gli "esperti" e guidare gli operatori sanitari a identificare in anticipo i pazienti COVID-19 con una prognosi sfavorevole, come input essenziale per la gestione dei pazienti e la definizione delle priorità delle risorse sanitarie.

La rapidità nella raccolta dei dati e la diffusione degli stessi dovrebbe essere prioritaria per aumentare la conoscenza dei determinanti prognostici nella malattia di COVID-19.

Non è questo il momento di innalzare le barriere alla diffusione dei dati epidemiologici e dei singoli quadri clinici in nome della privacy e speriamo legittimamente che gli investigatori più qualificati (alcuni dei quali al di fuori del campo clinico, come i bio-ingegneri e i bio-statistici) abbiano accesso ai dati fino al più alto livello di dettaglio pertinente. Le statistiche aggregate che sono rese disponibili online dall'Istituto Superiore della Sanità italiano (ISS), sono palesemente inadeguate.

Esse evidenziano un brusco aumento della mortalità COVID-19 nei pazienti di età superiore ai 70 anni, ma questo era noto ai più fin da subito.

A partire dal 2 aprile 2020, l'ISS ha comunicato le statistiche sulla comorbilità da un campione costituito da 1.290 pazienti positivi COVID-19 deceduti in ospedale, per i quali è stato possibile analizzare le

cartelle cliniche. Secondo questi, una percentuale molto elevata (70%) del campione di defunti aveva sofferto di ipertensione. Le comorbilità altamente rappresentate sono anche diabete di tipo 2 (31%), cardiopatia ischemica (28%), insufficienza renale cronica (23%), fibrillazione atriale (22%), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (18%), insufficienza cardiaca (16%) e ictus (11%). Il numero medio di comorbilità per i pazienti deceduti era 3,3 (mediana 3; deviazione standard 1,9). Solo il 3,3% del campione presentava l'assenza di comorbilità, il 14,4% presentava una singola comorbilità, il 20,5% presentava 2 comorbilità e il 61,9% presentava tre o più. Il COVID-19 colpisce più gli uomini che le donne.

Si noti che queste statistiche si prestano a interpretazioni errate, in quanto non coinvolgono un gruppo di controllo (ovvero si basano esclusivamente su pazienti con esiti peggiori). Ad esempio, un'alta percentuale di ipertensione nei deceduti può (in base a determinate ipotesi) e non fanno che riflettere le persistenti incidenze di malattia e generare inutili trepidazioni.

□ EVIDENZE CLINICHE

E SUGGERIMENTI SUL METODO

Facciamo un passo indietro e trattiamo il problema come si presentava in Italia a fine febbraio 2020. La condizione cardiovascolare (piuttosto che respiratoria) sembrava svolgere un ruolo non trascurabile nella mortalità da COVID-19. Essi sono allineati ai più recenti riscontri autoptici: tromboembolia. Pare infatti che l'exitus sia determinato da una coagulazione intravascolare disseminata (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC) innescata dal virus. Ne consegue che la polmonite interstiziale, sarebbe stato soltanto l'epifenomeno emergente, di più immediata evidenza. Di fatto si verifica l'attivazione della coagulazione e/o della fibrinolisi come parte della risposta infiammatoria acuta al virus. Questa ipotesi è coerente con i risultati sopra menzionati di Zhou et al.⁽¹⁴⁾ in particolare con la sorprendente associazione riportata tra esito della malattia e il livello di un biomarcatore della coagulazione: D-dimero. La coagulopatia è definita come un'estensione di 3 secondi del tempo di Pro-Trombina (PT) o un'estensione di 5 secondi del tempo di tromboplastina parziale attivata (activated Partial Thromboplastin Time: aPTT). Nel campione di Zhou, questa condizione era presente nel 50% dei non sopravvissuti, ma solo nel 7% dei sopravvissuti

^c D-dimero è il prodotto specifico della degradazione del coagulo di fibrina e deriva dall'azione combinata di tre enzimi: a) la trombina, che si genera dall'attivazione della coagulazione e che converte il fibrinogeno in fibrina, b) il fattore XIII attivato che stabilizza il coagulo di fibrina mediante dei legami covalenti fra i monomeri di fibrina, e c) la plasmina, l'enzima finale della fibrinolisi, che degrada la fibrina stabilizzata.

($p < 0,0001$). Le piastrine sono anche i principali attori della coagulazione del sangue. Nel campione di Zhou, conteggi piastrinici inferiori a 1009/l sono stati annotati nel 20% dei non sopravvissuti rispetto all'1% dei sopravvissuti ($< 0,0001$). Per riassumere, diversi elementi di prova si uniscono per formare una storia convincente che implica anomalie cardiovascolari nella morte per COVID-19. Presto saremo in grado di sottoporre questa storia a un serio esame. Gli statistici dicano la loro. La regressione logistica multivariabile o il modello dei rischi proporzionali di COX^d per i dati "censurati" relativi al tempo dell'evento possono ora essere utilizzati per stimare l'effetto di qualsiasi biomarcatore rilevante sul rischio di morte, condizionato (cioè adattato per) gli effetti dei restanti, concomitanti fattori. Con ipotesi appropriate, queste stime condizionali ci aiuterebbero a chiarire l'importanza relativa di ciascun biomarcatore per prevedere i risultati peggiori. L'analisi consente possibili interazioni tra gli effetti di diversi biomarcatori. Se tutte queste stime possano essere legittimamente interpretate come relazioni stabili, causali, tra biomarcatore e malattia è un'altra questione, una difficoltà qui è che le stime sono potenzialmente distorte dalle decisioni del singolo medico relativamente al programma terapeutico e la diagnostica è condizionata dalla "conoscenza".

A posteriori si può affermare, grazie anche alle citate autopsie, che le radiografie al torace interpretate inizialmente come polmoniti interstiziali in realtà sono del tutto coerenti con una DIC.

Il COVID-19 è un mostro bifronte. Per molti significa alcuni giorni di disagio, per una minoranza si trasforma in una minaccia mortale.

Ovvero: rapido passaggio allo shock settico, all'acidosi metabolica e alla coagulazione intravascolare disseminata, poi alla sindrome da ARDS e infine alla

famigerata "tempesta di citochine". Una parte significativa degli infetti muore nonostante la massima assistenza medica.

Dobbiamo capire perché attraverso un'analisi del decorso della malattia nei pazienti passati nei nostri ospedali. Occorre distinguere le seguenti domande scientifiche:

1. Quali variabili (anamnestiche e cliniche) differenziano una quota di soggetti che, nonostante la massima assistenza clinica, muore?
2. Quali pazienti devono costituire il "target" dei futuri esperimenti farmacologici nella COVID-19?
3. In che modo stabiliamo le priorità tra i pazienti in attesa di una risorsa terapeutica a limitata disponibilità?
4. Quale potrebbe essere uno score prognostico di prima linea e cioè capace di identificare all'interno della popolazione generale, e quindi sul territorio, gli individui "fragili" su cui concentrare la strategia di prevenzione?

Sono queste, domande interdipendenti. I pazienti target del punto 2, ad esempio, saranno verosimilmente quelli del punto 1. Inoltre, l'indicatore prognostico del punto 4 conterrà, verosimilmente, variabili di cui al punto 1.

Attenzione! Lo studio che stiamo delineando richiede che i dati frutto dell'esperienza ospedaliera vengano raccolti e codificati velocemente e rapidamente messi a disposizione di esperti, al di là di egoistiche e ingiustificate pretese di esclusiva da parte della classe medica.

Che dire in relazione al punto 1? Chi sono i pazienti COVID-19 che rischiano di morire anche con il miglior trattamento medico al momento disponibile? Qualcosa sappiamo. Sappiamo che c'entra l'età avanzata. Sappiamo che c'entra la presenza di comorbidità quali l'ipertensione, le patologie cardiovascolari e il diabete avanzato (cioè quello che ha già provocato sostanziali danni vascolari). È opportuno a questo punto aprire una parentesi sul fattore "età avanzata". Nonostante i ripetuti dinieghi da parte della classe politica (non solo in Italia), è in atto una drammatica scelta fra economia e sopravvivenza di una generazione: quella anziana. Ed è, questa generazione, l'unica che conserva l'idea e la memoria di una società non ancora totalmente intaccata dal libero mercato e dalla sistematica distruzione della natura.

Ritorniamo allo studio delle "cause" di morte a livello individuale. Gli ultimi risultati scientifici in materia sono interessanti. Le analisi in corso da parte di uno degli Autori di questo documento, volte all'iden-

^d A proposito di antinfiammatori va segnalato che la produzione di CicloOssigenasi 2 (COX-2) è aumentata nei tessuti bersaglio virali su pazienti con infezione virale attiva e si è visto che la delezione della COX-2 riduce la mortalità, mentre la delezione della COX-1 è associata al peggioramento dell'infezione. A differenza delle COX-2 le COX-1 sono enzimi costitutivi, ovvero costantemente presenti nel nostro organismo, mentre le COX-2 esplicano la propria azione solo durante i processi infiammatori. Ne consegue che non andrebbero utilizzati farmaci antinfiammatori non inibiscono selettivamente la COX-2. Un farmaco candidato dovrebbe essere di tipo antiinfiammatorio appartenente al gruppo degli inibitori selettivi della COX-2). Ad esempio Celecoxib, sembra dare buoni risultati, bisogna comunque aspettare esito a medio termine.

tificazione dei pazienti che muoiono anche sotto trattamento intensivo, puntano con sicurezza il dito su indicatori di infiammazione sistemica, nonché indicatori di saturazione dell'ossigeno, di consumo di tabacco e su condizioni di immunodepressione innata (distinta da quella indotta da farmaci).

Risultato rilevante di tale analisi, di prossima pubblicazione, non è stata solo l'identificazione delle variabili importanti, ma anche il rendersi conto che l'informazione contenuta nei valori delle stesse, all'ingresso del paziente in ospedale, permette già con un anticipo di giorni, di prevedere accuratamente l'evoluzione clinica del paziente in relazione ai possibili cammini terapeutici.

□ TERAPIE CANDIDATE E PROVE CLINICHE PER CONTRASTARE IL COVID-19

Gli scienziati stanno mettendo a punto varie ipotesi per un trattamento farmacologico che contrasti il COVID-19.

Delineeremo questo tema, ma prima è opportuno aprire con alcuni dettagli sulla fisiopatologia COVID-19.

Il virus COVID-19 entra tipicamente nel nostro organismo attraverso il naso e la gola. La malattia è, infatti, spesso preannunciata da un naso gocciolante e un mal di gola e deficit nell'interpretazione degli odori e dei sapori.

In molti casi il COVID-19 non rimarrà confinato nelle vie aeree superiori; si sposterà lungo il tratto respiratorio e trovare una casa accogliente nei polmoni, le cui superfici cellulari sono ricche di un recettore, chiamato enzima di conversione dell'angiotensina-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2: ACE-2), che normalmente aiuta a regolare la pressione del sangue. Il COVID-19 può operare sui recettori ACE-2 delle cellule polmonari e distruggere queste cellule.

Questo è il fenomeno dell'infezione polmonare. I frammenti di cellule possono soffocare i polmoni, impedendo loro di ossigenare correttamente il sangue. Un paziente in questa condizione avrà rapidamente bisogno di un letto per terapia intensiva (Intensive Care Unit: ICU) dotato di ventilazione forzata. Ancora peggiore è la reazione catastrofica osservata in alcuni pazienti; il sistema immunitario instaura una esagerata risposta all'infezione; un esercito di cellule killer e citochine invade i polmoni per attaccare il virus. Questa si chiama infiammazione. L'infiammazione può diventare incontrollata causando una co-

siddetta tempesta di citochine in particolare parliamo dell'interleuchina 6 (IL-6).

I ricercatori associano questo processo alla formazione di fenomeni trombotici che possono portare a disturbi cardiovascolari gravi e infine alla morte.

I biologi molecolari hanno analizzato il meccanismo di cui sopra che è ben lontano dai bla bla dei media. Inibendo farmacologicamente il processo potremmo essere in grado di prevenire la morte per COVID-19. Una grande difficoltà in questa impresa è la seguente. Non conosciamo il dosaggio adeguato e la farmacocinetica del farmaco candidato. Un dosaggio elevato potrebbe compromettere la capacità del sistema immunitario di combattere il virus e si rivelerebbe deleterio per il paziente.

Gli studi statistici sulle storie dei pazienti di COVID-19 ci offrirebbero l'opportunità di identificare i biomarcatori che caratterizzano la sfortunata minoranza di pazienti che vivono quell'evento catastrofico che sviluppa la malattia.

Alcuni scienziati ed anche alcuni clinici, ad esempio quelli del S. Matteo di Pavia, sembrano convinti che uno dei principali attori della gravità della malattia e della mortalità per COVID-19 siano i coaguli di sangue e trombogenesi, ciò è in linea con quanto osservato da Zhou et al.⁽¹⁴⁾.

Questa conoscenza ci aiuterà a identificare attraverso selezionati biomarcatori, e possibilmente attraverso specifiche firme genomiche, quei pazienti che hanno bisogno di farmaci per sopravvivere, distinti da quelli che non ne hanno bisogno.

Un breve elenco dei presidi medici adottati da alcune strutture italiane:

- all'Ospedale "San Matteo" di Pavia è stato constatato che i pazienti andavano in rianimazione per tromboembolia venosa generalizzata, soprattutto polmonare. Ne consegue che le rianimazioni e le intubazioni sono servite a poco perché innanzitutto i medici hanno dovuto risolvere, anzi prevenire, le tromboembolie, poiché, nella loro casistica sono le microtrombosi venose, non la polmonite a determinare la fatalità!

Ciò pare confermato dalla comunicazione personale di un anatomo-patologo che conosce la risposta delle autopsie dell'Ospedale "Papa Giovanni XXIII" di Bergamo, ove è stato eseguito con sufficiente celerità un elevato numero delle stesse, che si coniugano con quelle dell'Ospedale "Luigi Sacco" di Milano.

I clinici di Pavia hanno notato che buona parte della letteratura scientifica (anche peer-review), dava

indicazione di non usare antinfiammatori, questo fatto fa il paio con quanto chi scrive ha sottolineato nell'introduzione a proposito dei primi passi di certa letteratura scientifica, forse più interessata al Citation Index e all'Impact-factor.

Ora che in Italia si usano antinfiammatori e antibiotici (come nelle influenze), il numero dei ricoverati continua a diminuire. Molti morti, anche piuttosto giovani, avevano avuto una storia di febbre alta per 10-15 giorni non curata adeguatamente per una probabile distorsione del sistema delle pubblicazioni peer review. Sempre i clinici pavesi hanno notato che *“l'infiammazione ha distrutto tutto e preparato il terreno alla formazione dei trombi”* e che *“il problema principale non è il virus, ma la reazione immunitaria che distrugge le cellule dove il virus entra”*. Hanno infine notato che nei *“nostri reparti COVID non sono mai entrati malati di artrite reumatoide! Perché sono in terapia cortisonica”*;

- all'Ospedale “Luigi Sacco” di Milano somministrano Clexane (eparina a basso peso molecolare) a tutti, con valutazione del D-dimero predittivo (la risposta del paziente è inversamente proporzionale al valore rilevato);
- all'Ospedale “San Gerardo” di Monza: Clexane e cortisone;
- all'Ospedale “Sant’Orsola” di Bologna: Clexane a tutti e domiciliariamente Plaquenil (indicato per il trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva e cronica), anche per i pazienti monosintomatici non ospedalizzati;
- presso l’Azienda Sanitaria Universitaria “Friuli centrale”, nei primi di aprile, è stata annunciata e utilizzata l’ozonoterapia, per altro indicata da uno dei presenti Autori nel mese precedente come possibile trattamento⁽¹¹⁾;
- all'Ospedale “San Matteo” di Pavia (condiviso anche con l’Ospedale “C. Poma” di Mantova), nello stesso periodo, è stato utilizzato il plasma derivato da soggetti che avevano contratto il COVID-19, anche questa metodica era stata proposta da uno degli Autori ai vertici della Regione Friuli-Venezia Giulia nel mese di marzo^(10,11);
- all’Istituto “Pascale” di Napoli, nella seconda decade del mese di marzo 2020, è stata autorizzata la sperimentazione con Tocilizumab, un anticorpo monoclonale che agisce su un mediatore dell’infiammazione, l’interleuchina 6. Ciò è frutto di una collaborazione tra l’Azienda Ospedaliera dei Colli, l’Istituto dei Tumori di Napoli e alcuni medici ci-

nesi che, tra fine febbraio e i primi di marzo, avevano individuato proprio il Tocilizumab come risposta al COVID 19. Questa sperimentazione è stata recentemente rafforzata da un centinaio di casi trattati presso l’ASST Spedali Civili di Brescia, le cui indagini di laboratorio (*proteina C reattiva: PCR, ferritina, D-Dimero, trigliceridi*) effettuate prima del trattamento, presentavano livelli altissimi, talora fuori scala.

Più in generale si evidenzia la necessità di usare negli stadi più avanzati della malattia eparina a basso peso molecolare ad alte dosi (Clexane 8.000 UI/die). In una situazione di emergenza, come questa, c’è il rischio che i vari “disegni” terapeutici siano poco efficienti. Più in particolare il metodo dei clinici dovrebbe essere quello di somministrare il farmaco studiato a quella tipologia di pazienti che ne trarranno beneficio, al fine di evitare una “diluizione” dei risultati dell’esperimento stesso. I punti metodologici sopra menzionati dovrebbero essere d’aiuto nella progettazione del disegno evitando la “diluizione” sulla base delle variabili che caratterizzano il paziente.

□ TRIAGE DEL PAZIENTE COVID-19

Alcuni paesi soffrono della mancanza di strutture sanitarie ed è certo che una struttura sanitaria con tutte le attrezzature occorrenti per fronteggiare il COVID-19 non si improvvisa. Un’esatta conoscenza dei singoli pazienti gravi può tuttavia essere utilizzata per minimizzare i decessi.

In base a quali criteri dobbiamo selezionare i pazienti che, a sfavore di altri, riceveranno piena sussistenza clinica?

La scelta andrebbe fatta sulla base dei dati del paziente, sia anamnestici che derivati da esami del sangue. Sulla base di tali dati si calcolano due probabilità. La prima misura le chance di sopravvivenza del paziente nell’ipotesi che la risorsa gli venga messa a disposizione. La seconda è la probabilità di sopravvivenza in assenza di risorsa.

L’idea è rendere prioritario il paziente ove la differenza tra la prima e la seconda probabilità sia massima. La determinazione di queste due probabilità può venire ostacolata dalle particolari condizioni di raccolta dei dati e dalla presenza di ciò che gli statistici chiamano *bias* di selezione, e cioè il fatto che la precedente assegnazione delle risorse non è stata eseguita in modo casuale (come negli esperimenti clinici) ma bensì in base a criteri di selezione basati su una

esplicita opinione del medico curante. Un diverso tipo di difficoltà si presenta quando il modello statistico (con cui vengono calcolate le probabilità in gioco) è stato “allenato” sulla base di un complesso di informazioni non adeguato. Ci riferiamo a situazioni in cui il modello è “povero”, e cioè, esclude (in quanto non misurate) variabili ‘importanti’ a livello del singolo paziente. Nei casi di estrema povertà del modello, il triage diventa simile a una scelta dei pazienti del tutto casuale e simile, per intenderci, al risultato del lancio di un dado. Più formalmente, se denotiamo con il simbolo X il complesso delle informazioni disponibili al momento della decisione sull’assegnazione, e con $p1 = \text{prob}(\text{sopravvive}|X, \text{risorsa sì})$ la probabilità che il paziente caratterizzato da variabili X sopravviva, qualora gli sia concessa la risorsa, e con $p0 = \text{prob}(\text{sopravvive}|X, \text{risorsa no})$ la probabilità di sopravvivenza in assenza di risorsa, un criterio di assegnazione delle risorse (triage) che incontra vasto consenso consiste nell’assegnare priorità a quei pazienti in cui è massima la differenza $p1-p0$. Il modello predittivo che stiamo sviluppando permette di incorporare nella decisione opportune cifre di utilità quali, ad esempio, gli anni di vita attesa del paziente o altre cifre di interesse. Per quanto sopra detto lo scambio di informazioni tra tutti gli operatori coinvolti nella pandemia è essenziale, proprio ai fini di una corretta definizione dei dati X e del modello predittivo. Infine, vorremmo insistere sulla speranza che il sistema di triage appena delineato si renda obsoleto in quanto venga raggiunta una piena disponibilità di risorse terapeutiche, evitando così drammatiche scelte su quale paziente dare una chance e quale a cui non darla.

□ LA STRATEGIA COVID-19 IN VENETO

È interessante a questo proposito segnalare che il Veneto è riuscito a organizzarsi in maniera così efficiente, in termini ospedalieri, ed è riuscita a eliminare la necessità di operare una discriminazione tra i pazienti.

In Veneto, test precoci su casi sintomatici e asintomatici hanno caratterizzato le decisioni fin dall’inizio. Vi è stato il tracciamento proattivo di potenziali positivi. Se qualcuno è risultato positivo, sono stati testati tutti nella casa di quel paziente e anche i suoi vicini. Se i kit di test non erano disponibili, venivano messi in auto-quarantena. C’è stata una forte enfasi sulla diagnosi e l’assistenza domiciliare. Ove possibile, sono stati raccolti dati direttamente nelle case dei

pazienti e poi elaborati nei centri universitari regionali e locali. Sono stati attuati sforzi specifici per monitorare e proteggere l’assistenza sanitaria e i lavoratori essenziali, includendo professionisti medici, in genere coloro che sono in contatto con popolazioni a rischio (ad esempio, badanti in case di cura) e lavoratori esposti al pubblico (ad esempio, cassieri di supermercati, farmacisti e personale dei servizi di protezione). Un dato significativo che rende merito: la positività tra i sanitari applicati alle terapie intensive e sub-intensive si è mantenuta sotto il 3,5%, nonostante la sistematica permanenza degli stessi operatori sanitari nei reparti che ospitano pazienti COVID-19 positivi gravi: 1,35% nell’intero comparto della sanità.

□ CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Questo contributo si è preoccupato di definire alcune linee guida atte al contenimento e gestione del COVID-19. Si è indicata una nuova distanza di sicurezza, mostrando come quella oggi adottata sia stato il frutto di un eccesso di semplificazione del problema. Si sono delineate alcune linee di indirizzo relative all’eziologia, come la qualità dell’ambiente, si è delineato un possibile modello predittivo da utilizzarsi per l’ottimizzazione del risultato ai fini della salvaguardia presente e futura della vita umana.

I deficit cognitivi generalizzati, l’assenza di coordinamento, se non a parole, e la chiusura generalizzata come unico e banale rimedio ha, infatti, fatto lievitare i costi sociali e quelli dell’assistenza sanitaria, così come l’insistenza sui posti in rianimazione, con costi esorbitanti, probabilmente inutili. Poi c’è stata l’attesa del vaccino, anziché strategie di contenimento e cura complessive, ben sapendo che il vaccino⁽⁹⁾ mette in gioco tempi lunghissimi se confrontati con la velocità di diffusione del virus.

Nel contempo si è dovuto prendere atto che l’attuale organizzazione sociopolitica e burocratica, che coinvolge “selettivamente” la ricerca scientifica e i mass-media ha frenato la collaborazione scientifica e la sperimentazione sul campo. Una valutazione aperta e non egoistica (si intende qui la capitalizzazione delle informazioni ai fini di prestigio personale), avrebbe dovuto coinvolgere tutti gli scienziati e gli operatori in genere evitando che la produzione di articoli, piuttosto che la soluzione del problema, diventasse il vero focus della comunità scientifica.

L’assenza di condivisione di tutti i dati disponibili,

che si è coniugata con discutibili e procrastinate decisioni politiche, ha provocato più decessi di quelli che vi sarebbero stati se vi fosse stato maggior coordinamento e maggiore e più rapida “sensatezza” decisionale.

Infine, alla luce di quanto illustrato pensiamo sia giunto il tempo per riprendere la vita normale, fatta salva qualche limitazione, descritta diffusamente nel presente lavoro. Si dovrebbero aprire immediatamente molte delle attività commerciali e produttive.

In un prossimo lavoro analizzeremo le caratteristiche dei pazienti che sono stati coinvolti nella progressione della malattia da coronavirus, nell’auspicio che l’anamnesi risulti maggiormente focalizzata una volta che questo lavoro avrà diffusione nell’ambito sanitario. Si chiede: tipologia dei malati, dei deceduti, delle patologie pregresse, dei punti d’attacco del virus (circuito sanguigno, circuito respiratorio, ecc.); la descrizione di dettaglio dell’aerale su cui insiste il paziente (tipologia di casa, posto di lavoro, spostamenti, ecc.) per definire con accuratezza l’evidente relazione tra qualità dell’ambiente (aria, ecc.) e la patologia trattata in questo lavoro. Un obiettivo ulteriore dovrebbe riguardare l’utilizzo dei citati modelli predittivi per la definizione di profili atti caratterizzare i soggetti “predicendo” la carica virale necessaria per innescare il processo infettivo.

Infine, da questo “grande esperimento della natura” dobbiamo trarre spunto sul come riorganizzare le nostre società e l’ambiente ai fini di instaurare una collaborazione planetaria, non solo accademica, per il bene dell’umanità. Abbiamo molto da imparare e molta strada da fare, tutti insieme.

□ BIBLIOGRAFIA

- Bernardinelli L, Montomoli C. Empirical Bayes versus fully Bayesian analysis of geographical variation in disease risk. *Stat Med* 1992; 11 (8): 983-1007.
- Berzuni C, Dawid AP, Bernardinelli L. Causality: statistical perspectives and applications (volume 986). Hoboken (USA): John Wiley & Sons, 2012.
- Berzuni C, Dawid AP, Didelez V. Assessing dynamic treatment strategies (chapter 8). In: C Berzuni, AP Dawid, L Bernardinelli (editors). Causality: statistical perspectives and applications (volume 986). Hoboken (USA): John Wiley & Sons, 2012: 85-100.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (USA): StatPearls Publishing, 2020.
- Ciencewicki J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol* 2007; 19 (14): 1135-1146.
- COVID-19 research community. In: www.researchgate.net/community/COVID-19 [visualizzato il 27 aprile 2020].
- Dominici F, Wilson A. Statistical methods for environmental epidemiology (chapter 24). In: AE Gelfand, Montserrat Fuentes, JA Hoeting, RL Smith. Handbook of environmental and ecological statistics. New York: Chapman and Hall Handbook, 2016.
- Gatti A, Montanari S. Case studies in nanotoxicology and particle toxicology (1st edition). Cambridge (USA), Academic Press, 2015. ISBN: 9780128012543.
- Graham F, Castelvechi D, Phillips N. Daily Briefing vaccine COVID-19. In: *Nature briefing*, 8 April 2020, www.nature.com/articles/d41586-020-01083-4 [visualizzato il 27 aprile 2020].
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271-280.e8.
- Pascolo P. Alcune buone regole di contrasto al Covid-19, 17 marzo 2020. Comunicazione al Servizio Regionale del Friuli Venezia Giulia.
- Wei Y, Wang Y, Di Q, Choirat C, Wang Y, Koutrakis P et al. Short term exposure to fine particulate matter and hospital admission risks and costs in the Medicare population: time stratified, case crossover study. *Br Med J* 2019; 367: l6258.
- WHO. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum. In: [www.who.int/who-documents-detail/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](http://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum) [visualizzato il 27 aprile 2020].
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062.

RINGRAZIAMENTI. Si ringraziano Pietro Enrico di Prampero e Leonardo Sechi dell’Università degli Studi di Udine, Marica Roda dell’Università degli Studi di Pavia per i loro preziosi contributi alla revisione critica dell’articolo e Mario Corubolo per i suoi suggerimenti di natura tecnica ai fini del contrasto al COVID-19.