

PIA, NINO, ADA, GINO..... PIANINO, ADAGINO....

di Stefano Biasioli – martedì 19 maggio 2020

“Pia, Nino, Ada, Gino....andavano in giardino....Quanti erano e come si chiamavano ?”

Ricordate la filastrocca, che cantavamo da piccolini? Secondo me si adatta bene alla situazione attuale.

SANITÀ ITALIANA

Regole generali e finanziamento centrale, vincolato da decenni dal problema deficit/PIL, con ovvii tagli ai finanziamenti.

Gestione regionale, con estreme differenze in tema di organizzazione e di organici. Differenze non solo tra Nord e Sud, con i migranti sanitari dal basso all’alto del paese. Ma anche tra le regioni confinanti del Nord. Un esempio su tutti. L’andamento del COVID-19, ben diverso tra Piemonte, Lombardia, Veneto, Friuli V.G.

Strutture centrali: CONSIP, ISS, AGENAS, Ministero Salute....tutti largamente inadeguati all’emergenza. Tutti bypassati da una “ Task force” scelta da Conte e Speranza. Domanda: e il Consiglio Superiore di Sanità, che fine ha fatto?

Gestione regionale: ha funzionato dove la filiera gestionale dell’emergenza è stata molto corta. In Veneto: Zaia, 2 assessori (sanità e protezione civile), 2 tecnici: Dottoressa Russo e Prof. Crisanti. Filiera corta, con il Governatore che si è fidato dei suoi tecnici. Noterella. La Dottoressa Russo aveva già scritto il piano emergenziale all’inizio di Gennaio 2020.

MORALE:

chi potrà, domani o dopodomani, dire che è doveroso tornare alla gestione centralizzata del SSN?

STRATEGIA della PANDEMIA

È stata quella della “spagnola”: isolamento e protezione delle parti esposte, con l’aggiunta di termometri, mascherine, blocco delle attività e della vita sociale, accesso ospedaliero riservato e separato per i sospetti COVID-19, con percorsi ospedalieri specifici.

TERAPIA della PANDEMIA

Solo dopo l’entrata massiccia dei pazienti più gravi in rianimazione (T.I.) ci si è resi conto che i malati dovevano essere trattati prima (con farmaci “off label”) e tenuti nei reparti di malattie infettive e di pneumologia, perché l’accesso alle T.I (con intubazioni e oltre) era associato ad altissima mortalità.

In assenza di linee guida (come nel caso della SARS), in attesa di studi controllati (“ che arriveranno a babbo morto ”, secondo una frase usata da molti ospedalieri, ex quibus ego) ci si è affidati alla praticaccia dei clinici.

Costoro hanno capito che non si trattava solo di “una strana polmonite” (come nella Sars), ma di una patologia multiorgano, analoga a quella di una DIC (coagulazione intravascolare diffusa). Con il virus che, di volta in volta, colpiva uno o più organi: polmone, cervello, reni, cuore, vasi periferici, testicoli...

I Clinici hanno capito che la gravità del quadro, soprattutto se affrontato tardivamente, richiedeva l’uso di un mix farmacologico: cloroquina, antivirali (in associazione), anti-interleuchine, cortisonici, eparina a basso peso molecolare, plasma dei guariti.



Questo è quello che è stato fatto, con un “passa parola tra medici”, in assenza di linee guida: italiane, europee, americane....che- al massimo- dicevano di “*usare con cautela quel certo farmaco...in attesa di certezze..*”.

IL PLASMA

Un po' alla volta, ad esempio, emergono dei fatti certi. L'uso del plasma dei soggetti guariti (iniziato a Mantova e Pavia, su 44 malati, con esiti splendidi...) ha costituito una novità nella specifica virosi, ma si trattava e si tratta di una tecnica e di una terapia già nota almeno dall'inizio degli anni ottanta.

E adesso? Adesso in Italia è partito uno studio controllato guidato – udite udite - non da Mantova e Pavia, ma da Pisa...Perché questa scelta politica? Perché, visto che i Colleghi pisani hanno dovuto chiedere ai Colleghi di Mantova come si doveva procedere?

Siamo curiosi, ma attendiamo fiduciosi una risposta sostanziosa.

Comunque sia, adesso l'uso della infusione di plasma si sta estendendo, anche fuori dall'Italia, con buonissime risposte.

GLI ANTICOAGULANTI

Ora è certo. L'uso della anticoagulazione “sistemica” (con eparina a basso peso molecolare o con i nuovi anticoagulanti) può migliorare le possibilità di sopravvivenza dei pazienti ospedalizzati per Covid-19 (Medscape, 16/05/20).

In assenza di “trial controllati”, 3.000 pazienti ricoverati al Mount Sinai Hospital (N.Y.) sono stati trattati in questo modo, aggiungendo l'anticoagulazione alla restante terapia. Risultati? Un netto aumento della sopravvivenza (+ 50%) , un alleggerimento della sintomatologia (soprattutto dei pazienti più gravi), una netta riduzione del ricorso alla ventilazione meccanica.

Il tutto è stato pubblicato su JAACC (Journal of the American College of Cardiology, 6 Maggio), con la seguente conclusione (provvisoria per ora) degli Editori responsabili della rivista:..” Vi dico che ogni nostro familiare, se si ammalasse, verrà trattato da noi con terapia antitrombotica” (Dr. V. Fuster- Dr. M. Wiener).

E, ciò, anche se è ancora ignoto il regime ottimale (dose giornaliera e durata) del trattamento antitrombotico. Al Mount Sinai, nei mesi scorsi l'anticoagulazione è stata fatta – sui pazienti più gravi- sia con l'eparina a basso peso molecolare (sottocute) che con i recenti anticoagulanti orali (apixaban e dabigatran, rivaroxaban), per 3 giorni in media (range 2-7 gg).

Tutti costoro avevano una netta alterazione di alcuni fondamentali parametri coagulativi, ossia valori elevati di tempo di protrombina, ACPTT, LDH, FERRITINA, PCR, D-dimero.

Nei soggetti trattati non ci fu alcun aumento del sanguinamento, ma un aumento della sopravvivenza.

Altri dati (cinesi) confermano che, nei pazienti COVID-19 con coagulopatia da/associata a sepsi (score di rischio uguale o superiore a 4 e/o con valori di D-dimero 6 volte superiori alla norma) la mortalità , in quelli trattati con eparina a basso peso molecolare, era nettamente più bassa rispetto ai non trattati (32,8% vs 52,4%; P=0.01, su 449 pazienti).

Attualmente, al Mount Sinai Hospital usano 3 schemi di enoxaparina, come profilassi: 30 mg x 2/die; 40 mg x 1/die; dosi personalizzate su pazienti “complicati” (ipertesi, obesi, insufficienti renali). Finora, hanno anticoagulato 3.300 pazienti COVID-19 su 5.000 ricoverati nell'ospedale.

NB) Ci permettiamo di ricordare qui che, secondo il Bugiardino, la dose raccomandata in caso di tromboembolismo venoso (profilassi) è appunto di 40 mg/die (= 4.000 UI/die) in monosomministrazione e che, invece, nei casi di terapia, è di 1,5 mg/Kg die (= 150 UI/Kg/die) in monosomministrazione o 1 mg/Kg (= 100 UI/Kg) da somministrarsi 2 volte/die.

Domanda impertinente: a quanti pazienti COVID 19 sono stati dosati i parametri coagulativi associati a Ferritina, PCR e D-dimero? Qualcuno ce lo dirà?

L'EFFETTO ETÀ

In Inghilterra uno studio condotto dal Dr. Ben Glodacre su 5.683 pazienti con Covid-19 ha dimostrato in modo chiarissimo **l'effetto negativo dell'età**, in questa virosi. Gli ultra ottantenni hanno una mortalità superiore di 26 volte a quella del decennio 50-60. I soggetti della fascia 70-80 anni hanno una mortalità superiore di 7 volte rispetto ai 50-60enni.

I maschi avevano una mortalità di 2,3 volte rispetto alle donne. Non solo ma in un'analisi multivariata è stata esclusa qualunque associazione tra morte da Covid-19 e ipertensione. L'ipertensione potrebbe agire (secondo Goldacre e Perry Wilson, della Yale School of Med.) solo in modo indiretto, ossia attraverso un danno cardiovascolare.

GIOVANI OBESI e COVID-19

In un'analisi comparsa recentemente su THE LANCET (30 Aprile 2020) **l'obesità giovanile rappresenta un fattore di rischio** che porta – i malati COVID-19 giovani e obesi – ad arrivare in rianimazione (T.I.) in una elevata percentuale. Infatti, secondo il Dr. D. Kass (J.Hopkins, Baltimore), in una recente ricerca su 265 pazienti giovani-obesi (58% maschi), l'obesità giovanile aggrava il decorso del COVID-19 e ne aumenta la mortalità. I malati avevano un'età media di 35 anni e un BMI superiore a 35 Kg/m² (Medscape medical news, 16/05/20).

Spiegazione? *“... L'obesità è uno stato proinfiammatorio e l'addome di un obeso comprime il diaframma, riducendo le escursioni respiratorie... inoltre il recettore dell'ACE-2 (ACE2r), su cui si attacca il COVID-19, è più presente nel tessuto adiposo che nei polmoni...condizioni che possono favorire la replicazione virale”.*

COVID e RAAS

Due studi recenti gettano un po' di luce sul controverso rapporto tra il Covid-19 e il sistema renina-angiotensina (RAAS).

Un primo studio (European Heart Journal) dimostra che, negli uomini cardiopatici, i livelli di ACE-2 recettore sono più alti rispetto a quelli presenti nelle donne cardiopatiche. Questo dato viene azzerato dall'uso di farmaci ACE-inibitori o di ARBs (farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina 2).

Un secondo studio (N.E.J.Med) ha dimostrato che l'influenza A usa l'ACE2-recettore per mediare il danno polmonare, in modo del tutto simile a quello che avviene nella SARS (grave sindrome respiratoria acuta) da COVID-19. Non solo, ma nello studio osservazionale (durato 8,7 anni, come mediana) i soggetti in terapia con una ACE inibitore sono meno sensibili all'influenza (AHR, ossia rischio pari a 0,66) che, se compare, dura meno giorni.

Un Editoriale dell' EHJ (European Heart Journal; G.Oudit e M.Pfeffer) e una serie di commenti su Medscape Medical News ipotizzano ora che il COVID-19 attivi potentemente il RAAS, con danni conseguenti anche all'aumentato livello plasmatico di ACE2.

Questa iperattivazione del RAAS potrebbe anche essere favorita da uno stato di acidosi, con iperaldosteronismo secondario, per espellere H⁺ e K⁺ (ioni idrogeno e potassio).

Ci permettiamo di ricordare che i livelli plasmatici di ACE2 sono solo una piccola frazione degli ACE2 tessutali e che nessuno conosce chiaramente la funzione dell'ACE2 circolante, anche se si può ipotizzare che l'ACE2 venga usato come recettore dal COVID-19, per entrare nelle cellule umane.

Ancora, chi usa gli ACE inibitori o i sartani ha come effetto la trasformazione dei glucocorticoidi in mineralcorticoidi, come compenso alla ipoattività del RAAS, indotta dal farmaco. Livelli più bassi di glucocorticoidi proteggono contro i virus ma, se il virus infetta gli elementi del RAAS, questi funzionano male. Da ciò questo un indebolimento della difesa legata al RAAS stesso... con sottoregolazione dell'Angiotensina 1,7 il cui ruolo sarebbe quello di "tappare" gli effetti dell'Angiotensina II. A sua volta, alti livelli di Angiotensina II provocano una super-infiammazione (da stress ossidativo) con una distruzione massiccia dell'endotelio, in vari organi e apparati.

LA MORALE "PRATICA" di questa rassegna.

Alla luce di tutte queste notizie, il "Primario medico in pensione", qual è il Sottoscritto ha:

- 1. Continuato la terapia con l'Ace-inibitore;**
- 2. Messo nell'armadietto dei farmaci il Plaquenil, l'Enoxaparina (+ Rivaroxaban 10);**
- 3. Ha detto ai familiari che- qualora fosse colpito dal COVID 19- dicano ai curanti che "è favorevole all'uso del palsy dei guariti".**

Ma chi scrive, spera ovviamente di non aver bisogno di tutto questo armamentario!

Stefano Biasoli

Primario Nefrologo in pensione