

15.Gennaio

Il bollettino della sera

*Se torturi i numeri abbastanza a lungo,
confesseranno qualsiasi cosa.*

Gregg Easterbrook

Marshall McLuhan, il grande teorico della comunicazione, riteneva che il mezzo tecnologico che utilizziamo per diffondere una informazione produce effetti pervasivi sull'immaginario indipendentemente dai contenuti veicolati.

La sua celebre tesi secondo cui *"il medium è il messaggio"* ci fa capire l'efficacia dei quotidiani bollettini televisivi del Ministero della salute su quanti sono diventati rispetto a ieri i nuovi positivi omicron.

McLuhan riteneva che *Il pubblico è un numero bombardato da numeri* e che la televisione, in particolare, è uno strumento che conforta, consola, conferma capace di inchiodare gli spettatori in una stasi fisica (stare per del tempo seduti a guardarla) e mentale (poiché favorisce lo sviluppo di una forma mentis non interattiva, diversamente da altri ambienti comunicativi a due o più sensi).

Se negli anni passati il quotidiano bollettino diramato alle 18.00 era atteso con *trepidazione e speranza* nell'attuale pandemia la conta quotidiana dei positivi per qualcuno ormai non serve a nulla se non a creare ansia.

E avanza il fronte dei **"basta report"**, quelli che chiedono di evitare il bollettino quotidiano dei dati perché ritenuto "ansiogeno" e "inutile".

Il virologo **Matteo Bassetti** ha dichiarato che *"il report serale non dice nulla e non serve a nulla se non mettere l'ansia alle persone, siamo rimasti gli unici a farlo. Che senso ha - chiede - dire che abbiamo 250mila persone che hanno tampone positivo? Bisogna specificare se sono sintomatici, asintomatici, sono ricoverati, stanno a casa. Sono numeri che ci fanno fare brutta figura col resto del mondo, perché sembra che vada tutto male e invece non è così, nella realtà altri Paesi che hanno molti più contagi di noi cercano di gestirli in maniera diversa. Se continuiamo così finiremo con l'andare in lockdown di tipo psicologico e sociale"*.

A parte il fatto che in tutti i palinsesti televisivi, con format e ritualità differenti, è previsto il rito della *comunicazione giornaliera dei positivi attraverso il mezzo televisivo*, il punto, a mio avviso di questa querelle è molto più complesso e serio.

Nello studio di **Albert Einstein** all'Università di Princeton c'era un cartello scritto a mano che diceva: *Non tutto ciò che può essere contato conta e non tutto ciò che conta può essere contato.* **Marguerite Yourcenar** ci ricorda che l'uomo è un'istituzione che ha contro di sé *il tempo, la necessità, la fortuna e l'imbecille e sempre crescente supremazia del numero.* Non si possono adoperare gli uomini come numeri in operazioni d'aritmetica politica, perché essi si comportano come i *simboli dello zero e dell'infinito*, che sconvolgono tutte le operazioni matematiche.

Kant ci ricorda che prima di valutare se una risposta è esatta si deve valutare se la domanda è corretta. e la domanda non interrogarsi sui numeri del bollettino, quanto piuttosto se questi numeri misurano effettivamente la presenza di Sars-Cov-2

La domanda che personalmente mi pongo da due anni ed a cui sto cercando ogni giorno attraverso questo crono-racconto di dare una risposta è se il paradigma interpretativo di questa pandemia sia corretto per quanto riguarda le origini del virus (che ignoriamo), le modalità di identificazione (importanti bias nelle procedure) la stessa storia naturale (imprevedibile) che mi ha portato come cronista ad usare l'espressione prudenziale di cosa pensiamo di aver capito.

Ho il sospetto che misuriamo questa pandemia con strumenti inadeguati o starati ne loro funzionamento, come si misurassimo la febbre con un termometro starato e che i numeri che registriamo non sempre sono adeguata alla realtà biologica

Limite di rilevamento di una piattaforma diagnostica : LOD

Per poter definire il LOD di un test è indispensabile conoscere due valori propedeutici ed indispensabili .

La dose infettiva

*è il numero di particelle virali sufficienti per infettare il 50% di una data popolazione che nel caso del SARS-Cov-2 è **attualmente sconosciuta***

La carica virale

*il numero di particelle virali in un individuo infetto, un valore **attualmente stocastico***

All'inizio di questa pandemia, l'identificazione molecolare del CoV-2 si è basata sul processo di trascrizione inversa associato alla PCR (RT-PCR, *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) da tamponi nasofaringei od orofaringei, che è stata eseguita usando il **metodo SYBRGreen®** o **TaqMan®**. All'inizio della pandemia, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato un test commerciale per la rilevazione del CoV-2 della **ditta Roche** (cobas® SARS-CoV-2). Questo test richiede 3,5 ore; più avanti è successivamente un altro test, più veloce, l'**Xpert® Xpress SARS-CoV-2** della ditta **Cepheid Inc (US)**, con cui si ottiene il risultato in 45 minuti.

A proposito di questi test vi invito a rileggere nella **sezione News** il report "**Cosa significa essere Covid- positivo**" del mese di **novembre 2020** sull'utilizzo della PCR a fini diagnostici:

College of American Pathologist

Consiglia **cautela** nella interpretazione dei risultati ottenuti attraverso i tamponi molecolari (Rhoads D 2020)

Center for Evidence-Based Medicine

Mentre uno stadio infettivo può durare circa una settimana, l'RNA inattivato intracellulare si degrada lentamente e può ancora essere amplificato molte settimane dopo che l'infezione si è risolta dando una pCR positiva

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Nonostante la sensibilità analitica molto elevata dei tamponi-PCR utilizzati **ai fini di una sorveglianza** hanno, nella migliore delle ipotesi hanno evidenziato solo il **10%** di sensibilità per rilevare le infezioni e pertanto non sono filtri anti Covid affidabili.

Inoltre dopo lo stadio trasmissibile riporta che molte, se non la maggior parte, dei positivi, non lo sono più al momento del rilevamento, oltre il **50%** dei PCR positivi presenta valori soglia del ciclo bassi riconducibili ad una infezione allo stadio iniziale o avanzato.

La lunga durata della "coda positiva all'RNA" suggerisce che la maggior parte delle persone infette vengono identificate *dopo che il periodo infettivo è passato*.

Migliaia di positivi vengono posti in quarantena di **10 giorni dopo** i test RNA positivi nonostante abbiano già superato la fase trasmissibile dell'infezione

Il team di Xiao L dell'Università di Pechino

Segnala che alcuni pazienti "positivi" possono rimanere tali fino a **cinque settimane** dopo la comparsa della sintomatologia.

Bernard La Sola, infettivologo del Insitute Ihu-Méditerranée Infecction di Marsiglia

Su un pool di 3790 campioni positivi I "positivi" con un Ct elevato possono continuare a risultare "positivi" per settimane dopo la guarigione clinica, suggerendo che attraverso la PCR è stato individuato materiale genetico di "residui virali" non infettivi.

Monica Gandhi, Università di San Francisco

Ritiene che la carica virale non causa necessariamente sintomi: il **40%** dei positivi è asintomatico pur avendo una quantità di virus simile a quella di chi si ammala (Gandhi M. 2020).

Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2158-2160.

Marta Gaglia virologa della Tufts University.

Lo stesso campione può dare risultati diversi se si usano strumentazioni per la PCR di aziende differenti, e più tamponi della stessa persona se replicati possono dare risultati con differenze significative

Gaglia MM, Glaunsinger BA. Viruses and the cellular RNA decay machinery. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2010 Jul-Aug;1(1):47-59. doi: 10.1002/wrna.3. Epub 2010 May 6. PMID: 21956906; PMCID: PMC7169783

David Paltiel, epidemiologo di Haward

esperto nel campo della ricerca operativa e della modellazione della simulazione delle malattie ritiene che nelle condizioni su riportate "*La PCR viene ingannata tutto il tempo, sta solo raccogliendo fili di spazzatura virale*". Se l'obiettivo finale dei tamponi è avere informazioni per rallentare un'epidemia, osserva, questo tipo di dati non è effettivamente così utile

Paltiel AD, Zheng A, Walensky RP. Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States. JAMA Netw Open. 2020 Jul 1;3(7):e2016818.

Ad oggi nessuna di queste dichiarazioni è stata ritrattata e/o modificata.

Successivamente una moltitudine di metodi sono stati applicati, dimostrando come differenti competenze in ambito clinico, biomolecolare e matematico-statistico possono convergere su un terreno comune.

Ampli Amplificazione con polimerasi e ricombinasi (RPA)

Amplificazione isotermica mediata da loop (LAMP)

Microarray

Metodi basati sul sequenziamento di nuova generazione (NGS)

Metodi basati sulla tecnologia CRISPR/Cas

Dai metodi di RT-PCR, alle ultime frontiere della tecnologia CRISPR/Cas e dell'intelligenza artificiale, si sta facendo un enorme sforzo per assicurare non solo l'identificazione veloce e sicura degli individui con il CoV-2, ma soprattutto si può migliorare la loro prognosi e si possono definire protocolli terapeutici sempre più appropriati.

Una domanda:

Cosa misuriamo veramente nei bollettini delle 18.00 ? Domani parleremo dei test antigenici

Non vi è niente di più difficile da valutare di un numero. *Il vero genio risiede nella capacità di valutazione di informazioni incerte, pericolose e conflittuali.*(Winston Churchill)

Una risposta dell'evoluzione diagnostica è dato dalla AI (intelligenza artificiale come da allegato) Che dovrebbe dare una risposta ai miei dubbi e perplessità metodologiche.

Allegato

Uso dell'intelligenza artificiale

La rilevazione mediante RT-PCR è, a oggi, il metodo di riferimento diagnosticare un'infezione da CoV-2, ma può essere un processo lungo, in quanto può richiedere test multipli, per escludere i falsi negativi. Le tempistiche necessarie per questo tipo di diagnosi non sempre si conciliano con le esigenze di una situazione di emergenza. L'applicazione di approcci diagnostici complementari o alternativi può, perciò, costituire uno molto strumento utile per il triage prima dell'ottenimento della diagnosi definitiva.

La diagnosi rapida dell'infezione da Cov-2 nelle strutture ospedaliere o in altri contesti critici per il contenimento della pandemia (per esempio, porti e aeroporti) è fondamentale per minimizzare il rischio di trasmissione virale ad altri soggetti e anche perché un esito falso negativo potrebbe ritardare il trattamento di un soggetto sintomatico che potrebbe vedere peggiorare velocemente il suo quadro clinico.

La **tomografia computerizzata (TC)** non può essere applicata per diagnosticare i pazienti con una forma lieve della malattia, che non sempre manifestano i tipici segni radiologici. Inoltre, non tutti gli istituti ospedalieri potrebbero avere a disposizione dei radiologi con esperienza nell'imaging toracico. Infine come tutte le attività umane, la diagnosi basata sulla TC è un processo con un certo tasso di errore, soggetto all'interpretazione, non sempre riproducibile, e quindi non è completamente affidabile.

Proprio per questo motivo negli ultimi anni vari autori hanno suggerito l'uso di strumenti di **intelligenza artificiale**, allo scopo di migliorare i processi diagnostici basati sulle analisi delle immagini.

L'intelligenza artificiale (IA o AI, *Artificial Intelligence*) e le tecnologie correlate trovano sempre maggiore applicazione nella nostra società, e hanno certamente il potenziale per migliorare anche alcuni aspetti legati alla diagnosi dei pazienti. Con il termine AI non si intende una singola tecnologia, ma piuttosto un insieme di tecniche computazionali. Le metodiche di questo tipo maggiormente usate per la clinica e la diagnostica sono le cosiddette **tecniche di machine learning o apprendimento automatico**.

L'apprendimento automatico è una tecnica computazionale in grado di generare **modelli per la soluzione di problemi** che sono in grado di apprendere direttamente dai dati. L'apprendimento automatico è una tecnica ampia, alla base di molti approcci all'intelligenza artificiale. Esistono numerose implementazioni diverse dei metodi di apprendimento automatico. L'applicazione più comune in ambito clinico è l'implementazione di metodi per la **medicina di precisione**, una disciplina che richiede la capacità di prevedere quali protocolli di trattamento hanno maggiore probabilità di avere successo su determinati pazienti in base ai vari attributi dei pazienti e al contesto del trattamento.

La grande maggioranza delle applicazioni di questo tipo richiede, per addestrare un modello di apprendimento, un insieme di dati già classificati (per esempio, caratteristiche dei pazienti a

seguito di insorgenza della malattia) da cui il metodo computazionale è in grado di derivare le caratteristiche salienti; questo approccio è chiamato **apprendimento supervisionato** in quanto l'algoritmo impara dagli esempi noti.

Uno degli algoritmi più di successo applicato ai problemi di apprendimento automatico è la **rete neurale**: una tecnologia disponibile dagli anni '60 del Novecento che è stata utilizzata nella ricerca sanitaria per diversi decenni, per esempio per classificare i pazienti o predire possibili fattori di rischio per una malattia. Nella sua formulazione più semplice, la rete neurale visualizza i problemi in termini di relazioni tra l'input e l'output. Queste relazioni vengono descritte da determinate caratteristiche, cui la rete associa un peso ottimale. Più una caratteristica dell'input è fondamentale per descrivere/ottenere l'output, maggiore è il peso a essa assegnato.

Per esempio, in un caso di classificazione di pazienti, l'input potrebbero essere i soggetti dell'indagine (per esempio, pazienti e controlli sani), da cui il sistema determina automaticamente la diagnosi (per esempio, malato o sano) sulla base delle loro caratteristiche (per esempio, analisi ematiche o altri parametri clinici).

Le forme più avanzate di **machine learning** sono oggi note come **deep learning**: modelli di rete neurale con un numero elevatissimo di strati, che analizzano diversi sottoinsiemi di problemi e che mostrano una topologia molto articolata. Un sistema di deep learning potrebbe contenere e integrare migliaia di reti neurali che si occupano di risolvere diversi problemi specifici, per poi integrare i risultati in una singola predizione. Questi approcci vengono sempre più applicati nella diagnostica medica, poiché sono più efficienti dell'occhio umano nel valutare in maniera esaustiva le complesse immagini radiologiche. L'uso di questi approcci sembra promettere una maggiore precisione nella diagnosi rispetto alla precedente generazione di strumenti e metodi.

Alcune applicazioni basate su metodi di intelligenza artificiale sono state recentemente usate anche per la diagnosi della COVID-19. Un gruppo di ricercatori [dell'Icahn School of Medicine di Manhattan](#) è stato in grado di sviluppare un algoritmo di apprendimento automatico, basato su una rete neurale, che applica principi di intelligenza artificiale a sostegno delle metodiche molecolari. Questo algoritmo è stato progettato per favorire/velocizzare la diagnosi in tempi rapidi di pazienti che si sospetta possano avere la COVID-19. Il software, oltre ad un elaborato modello per l'analisi dei dati radiologici dei pazienti, integra nel processo di decisione la loro storia clinica, i risultati di tutti i test di laboratorio eseguiti, i diversi parametri fisiologici, i sintomi e, quando possibile, o dati riguardo a episodi di esposizione ad altri soggetti affetti, o informazioni sulle catene di contagio locali

Lo studio ha dimostrato che la rete neurale è più sensibile e specifica (84,3% e 82,8%) dei modelli basati solo sulle immagini radiologiche (83,6% e 75,9%) o sui dati clinici (80,6% e 68,3%). Tenendo conto di questi dati sperimentali, l'algoritmo potrebbe essere usato per identificare rapidamente le persone con il CoV-2 prima dei risultati dei test molecolari



Un anno fa... Badeker/Replay del 15 Gennaio 2021

Un dettaglio non trascurabile: la glicosilazione

Ne è un esempio lo sviluppo dei vaccini per il COVID-19 focalizzato sul bersaglio principale della risposta immunitaria umorale, la glicoproteina spike (S), che media l'ingresso cellulare del virus, piuttosto che all'intera particella del virus, ed in particolare alla struttura del capsido ed ai suoi livelli di glicosilazione, tutt'altro che un "dettaglio"

Nel capsido del SARS-CoV-2 sono presenti almeno 66 siti glicanici, di cui 54 mostrano somiglianza con SARS-CoV. È importante ricordare che i siti glicanici dell'HIV sono da tre a sei volte superiori a quelli presenti sui virus dell'influenza, e questo è uno dei motivi principali per cui un vaccino contro l'HIV ad oggi non è stato sviluppato con successo. Yasunori Watanabe dell'Università di Southampton ha dimostrato che SARS-CoV-2 presenta più del doppio di siti glicanici dell'HIV (Watanabe Y 2020) e che differiscono dai glicani host, e questo può avere implicazioni significative nella patobiologia virale e nella progettazione dei vaccini. In sintesi: maggiore è il grado di glicosilazione, maggiore è la probabilità che il virus sfugga alla risposta immunitaria e, di conseguenza, minore è l'efficacia di un vaccino nei confronti di varianti virali e questo non è sicuramente un dettaglio di poco conto. Molte volte piccoli dettagli che risultano impercettibili decidono tutto!