

9.Febbraio

I tempi del “COVID lungo” si stanno accorciando?

Il tempo scorre lentamente con una velocità impressionante.

Viviamo nell'era della pandemia di COVID-19 che ha causato la morte di **6.584.230** persone (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

Il **long COVID** è una sindrome infiammatoria sistemica con segni e sintomi che si sviluppano durante o dopo un'infezione compatibile con COVID-19, di durata compresa tra 12 settimane e 12 mesi, e non attribuibile ad alcuna diagnosi alternativa.). La prevalenza stimata è di circa il **20-30%** dell'intera popolazione COVID-19,(100.000.000 di persone.)

Baimukhamedov C. [How long is long COVID](#). *Int J Rheum Dis*. 2023 Feb;26(2):190-192. doi: 10.1111/1756-185X.14494. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36468196; PMCID: PMC9878254.

Una potenziale *fibrosi* patologica degli organi e del sistema vascolare porta ad un aumento della mortalità e ad un grave peggioramento della qualità della vita. L'inibizione del fattore di crescita trasformante beta (TGF-β), un immunomodulatore e modulatore della fibrosi, può attenuare queste sequele post-COVID. Gli attuali sforzi preclinici e clinici sono incentrati sulla identificazione dei meccanismi e le manifestazioni di COVID-19 nei suoi periodi *presintomatici* e *prodromici*; in confronto, il postdromo che dovrebbe definire la persistenza e la scomparsa della sintomatologia non è stato ancora identificato

Oronsky B et al. [A Review of Persistent Post-COVID Syndrome \(PPCS\)](#). *Clin Rev Allergy Im*. nol. 2023 Feb;64(1):66-74.

Pochi giorni fa la notizia che la prevalenza di **long COVID** starebbe in recessione ha spinto molti epidemiologi a provare a fissare i tempi della guarigione.

I dati provengono **dall'Household Pulse Survey**, un indagine epidemiologica gestita dall' **Census Bureau**; durante la pandemia ed analizzati dalla **Kaiser Family Foundation**:



Nel giugno 2022, il **19%** delle persone che hanno riferito di aver avuto un attacco di COVID-19 residuo in un **Long Covid** quando hanno partecipato al sondaggio, a gennaio, quel numero era sceso **all'11%**.

Questa diminuzione suggerisce che almeno **alcune persone si stanno riprendendo dai sintomi cronici** e invalidanti, come affaticamento e mancanza di respiro, associati a Long Covid.

Suggerisce inoltre che anche **il rischio di sviluppare Long Covid potrebbe essere diminuito nel tempo**. Tuttavia, la prevalenza negli Stati Uniti è ad oggi di circa il **6%**.

Tre anni dopo l'inizio, la pandemia di COVID-19 ed il relativo **logCOVID** continuano ad essere **un'emergenza PHEIC** *Public Health Emergency of International Concern*



**un evento straordinario che è determinato a costituire
un rischio per la salute pubblica planetaria
attraverso la diffusione internazionale di malattie
e che richiede una risposta internazionale coordinata**

ha ribadito questa settimana l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS). Tuttavia un suo **comitato di emergenza per la malattia** ha lasciato intendere che la designazione, che dà più peso alle raccomandazioni dell'OMS che influenzare le politiche di viaggio, di quarantena, e in particolare di alcuni servizi sanitari gratuiti potrebbe terminare entro la fine dell'anno. Da quando l'OMS ha dichiarato per la prima volta COVID-19 un **PHEIC** il 30 gennaio 2020, **il panel** ha raccomandato **11 volte di mantenere la designazione in vigore**.

Sebbene il COVID-19 stia causando attualmente meno decessi rispetto a 1 anno fa, "rimane una pericolosa malattia infettiva", **ha ribadito il panel**, con oltre **170.000** decessi correlati al COVID-19 segnalati nelle ultime 8 settimane, di cui circa **80.000** in Cina . Il **comitato** ha incoraggiato l'OMS a integrare la sorveglianza SARS-CoV-2 nel monitoraggio dei virus influenzali.

Ha chiesto all'agenzia di valutare in che modo la fine del **PHEIC** potrebbe influenzare lo sviluppo e l'autorizzazione della diagnostica, delle terapie e dei vaccini COVID-19.

Intanto l'amministrazione del presidente **Joe Biden** ha dichiarato questa settimana **l'11 maggio** che terminerà la dichiarazione di un'emergenza sanitaria pubblica nazionale

La dichiarazione di **Biden**, apparentemente rassicurante, ha determinato la preoccupazione che la fine improvvisa della **PHEIC** potrebbe determinare una condizione di incertezza in tutto il sistema sanitario attuale definito dalla pandemia

Secondo molti opinionisti con la fine della i test COVID-19 gratuiti e facilmente accessibili probabilmente finiranno e diventeranno a pagamento. Para paradossalmente si stà creando una psicosi che ricorda il claustrofobico orror di Stephen King : Misery non deve morire,



la pandemia (o meglio i vantaggi assistenziali) non devono finire. L' articolo che segue di **Nathaniel Weixel** ripreso da **THE HILL** descrive a mio avviso le perplessità e le conseguenze di quello che potrebbe accadere il **12 maggio** e nei giorni che seguiranno.

La fine dell'emergenza sanitaria pubblica significa la fine dei test COVID gratuiti

Nathaniel Weixel

La fine dell'emergenza sanitaria pubblica COVID-19 l'11 maggio segnerà la fine di un'era nel sistema sanitario statunitense, poiché molti americani dovranno iniziare a pagare per cure che, negli ultimi tre anni, sono state gratuite.

Gli esperti hanno affermato che i cambiamenti relativi all'emergenza sanitaria pubblica non saranno sconvolgenti. Quando l'emergenza sanitaria pubblica finirà, il più grande cambiamento che dovrà affrontare la maggior parte degli americani sarà che probabilmente finiranno i giorni dei test COVID-19 gratuiti e facilmente accessibili.

In questo momento, chiunque abbia un'assicurazione privata può ottenere fino a otto test al mese. Se ne andrà una volta terminata l'emergenza. L'assicurazione privata potrebbe non coprire più l'intero prezzo dei test da banco e i pazienti potrebbero aver bisogno prima di una prescrizione per un test PCR.



I 4 test forniti gratuitamente dal Governo Federale a tutti i cittadini americani

Vaccini e trattamenti saranno ancora gratuiti, finché durerà la fornitura del governo.

“Il 12 maggio puoi ancora entrare in una farmacia e ottenere il tuo vaccino bivalente. Gratuito. Il 12 maggio, se ricevi il COVID, puoi ancora ottenere il tuo Paxlovid. Gratuito. Niente di tutto ciò cambia”,

ha twittato mercoledì il coordinatore della risposta al COVID-19 della Casa Bianca **Ashish Jha**.

Jen Kates, vicepresidente senior della **Kaiser Family Foundation**,



ha affermato che la fine dell'emergenza sanitaria pubblica sarà per lo più simbolica. La nazione deve ancora affrontare da 400 a 500 decessi correlati a COVID al giorno e bassi tassi di vaccinazione.

“Invierà un segnale. Alcune persone lo sentiranno e diranno, non devo più preoccuparmi di COVID. E in realtà non è vero. Non è così che funziona”.

Le flessibilità concesse dall'emergenza sanitaria pubblica (PHE) hanno toccato quasi tutti gli aspetti del sistema sanitario statunitense, e non sarà facile scioglierlo, anche se la recente legislazione ha reso alcuni dei cambiamenti più dirompenti separati dalla fine dell'emergenza.

Ad esempio, un requisito che consente alle persone di rimanere iscritte a Medicaid indipendentemente dalla loro idoneità terminerà ad aprile. E il Congresso ha esteso separatamente un accesso più facile ai servizi di telemedicina fino alla fine del 2024.

“Penso che ci sarà inevitabilmente un po' di confusione. Penso che non ci sia modo di evitare questo aspetto... i cambiamenti che sono stati apportati sono stati essenzialmente, se li guardi nel loro insieme, il più vicino che probabilmente siamo arrivati alla copertura sanitaria universale negli Stati Uniti. C'è la condivisione dei costi, ci sono problemi di rete, ci sono franchigie. Tutto ciò è stato portato via... per proteggere le persone e consentire ai fornitori di avere maggiore flessibilità”, ha affermato Kates.

È probabile che lo shock più grande per il pubblico si verifichi quando la fornitura federale di vaccini e trattamenti sarà esaurita e i costi si sposteranno sul settore privato.

I vaccini saranno ancora gratuiti per le persone con un'assicurazione privata, anche se il costo si rifletterà probabilmente sui premi. Anche con l'assicurazione, i pazienti probabilmente vedranno dei costi se si rivolgono a un fornitore esterno alla rete.

Trattamenti come **Paxlovid** verranno anche con la condivisione dei costi per le persone con un'assicurazione privata.

La Casa Bianca ha sollecitato il Congresso a fornire miliardi in più di finanziamenti per pagare una fornitura costante di vaccini e trattamenti COVID-19, ma i legislatori non hanno mostrato alcun interesse a farlo.

L'amministrazione si è coordinata con i produttori per assicurarsi che dispongano di scorte sufficienti di test, trattamenti e vaccini da immettere sul mercato commerciale al termine del coinvolgimento del governo.

Ma gli adulti non assicurati non avranno accesso garantito a test o trattamenti, sebbene **Jha** abbia indicato che l'amministrazione sta lavorando a un piano.

"Ci impegniamo a garantire che vaccini e trattamenti siano accessibili e non eccessivamente costosi per gli americani non assicurati", ha affermato **Jha**. "Quando il PHE finisce, l'accesso a vaccini e trattamenti gratuiti non scompare. E nel tempo, mentre lo trasferiamo al normale sistema sanitario, ci assicuriamo che i vaccini e i trattamenti COVID rimangano accessibili e convenienti per gli americani".

I dirigenti di **Pfizer** hanno affermato che la società prevede di quadruplicare il costo della sua iniezione di COVID-19 e di addebitare tra **\$ 110 e \$ 130 per dose** una volta terminato il contratto governativo. **Moderna** ha lanciato un aumento di prezzo simile.

Il trattamento con **anticorpi monoclonali di Eli Lilly** viene già venduto direttamente ai fornitori a un prezzo di listino di **\$ 2.100** per dose, anche se potrebbe non essere efficace contro alcune delle nuove sottovarianti di omicron.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 9 Febbraio 2022

Possibile non significa probabile, significa solo che non è impossibile

Le nostre menti sono finite, e nonostante queste condizioni di finitezza siamo circondati da possibilità che sono infinite e lo scopo della ricerca è cogliere il più possibile da questa infinità anche se possono sembrarci apparentemente impossibili. Solo se si è pronti a considerare possibile l'impossibile si è in grado di creare qualcosa di nuovo ad esempio diagnosticare oltre i "tamponi"

Tamponi rapidi e molecolari La diagnosi di COVID-19 si basa sul rilevamento diretto nei campioni dei pazienti del suo agente eziologico noto come SARS-COV-2. I saggi PCR real-time di trascrizione inversa eseguiti su tamponi naso-faringei sono, ad oggi, il gold standard per la diagnosi. Un ottima rassegna delle metodiche diagnostiche è nel report dell' Istituto di Biomateriali e Ingegneria Biomedica, Università di Toronto, (Udugama B 2020) Dal 2020 al 2021 in Europa sono stati eseguiti 360 milioni di test molecolari che richiedono personale specializzato, sono costosi e richiedono tempo, tutte caratteristiche in conflitto con la necessità di un pronto soccorso di isolare tempestivamente i pazienti COVID-19. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing.

Test rapidi alternativi basati sulla rilevazione di proteine virali (antigeni) sono stati rapidamente sviluppati da diverse aziende al fine di offrire una rilevazione più rapida ed economica dell'infezione da SARS-COV-2. Questi test sono attualmente in uso in diversi paesi ed il loro utilizzo si sta progressivamente diffondendo come autodiagnosi. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/covid-19_rat_common-list_en.pdf Nella sezione News c'è il report scritto all'inizio della Cosa significa veramente scoprire di essere sars-cov-2 "positivo" in cui manifestavo le mie perplessità sulla PCR, ovviamente non sulla metodica, ma sui possibili bias legati alle modalità di prelievo e di conservazione e sul proliferare delle

aziende produttrici dei reagenti da utilizzare. Tuttavia, come ho più volte ricordato (vedi badeker) che i test rapidi per gli antigeni sono generalmente meno sensibili dei test molecolari essendo affidabili solo ad elevate cariche virali. Inoltre la variabilità delle prestazioni dei diversi test prodotti da diverse aziende è molto elevata.

Marco Ciotti del Department of Laboratory Medicine, Virology Unit, Tor Vergata ha valutato le prestazioni di un test antigenico rapido rispetto a una PCR qualitativa in tempo reale come gold standard. Cinquanta tamponi nasofaringei da casi sospetti di infezione da SARS-CoV-2 sono stati testati mediante il test Ag Respi-Strip 2019* della malattia da coronavirus Coris e il test Allplex 2019n-CoV*.

Dei 50 tamponi nasofaringei testati

11 sono risultati negativi a entrambi i test * *

27 erano negativi al test Ag*,

ma positivi alla PCR in tempo reale*

12 erano positivi con entrambi i metodi * *

La PCR ha rilevato i 39 campioni positivi a un valore di soglia del ciclo mediano (Ct) di 22,78 (media: 24,51; intervallo: 13,59–39,6). Nei 12 campioni concordanti, il valore Ct mediano era 17,37. La sensibilità del test Ag era 30,77% (intervallo di confidenza 95% [CI]: 17,02%–47,57%), specificità 100% (IC 95%: 71,51%–100,00%), valore predittivo positivo 100%, valore predittivo negativo 85,25 % (IC 95%: 82,42%–87,69%) accuratezza 86,15% (IC 95%: 73,45%–94,28%). Il livello di accordo tra i due test era scarso, $k = 0,164$.

La conclusione è che test antigenico si comporta bene in presenza di cariche virali elevate. La scarsa sensibilità dei test Ag è ben nota ed è legata al suo disegno tecnico. A differenza della PCR, i test Ag non amplificano il loro segnale, quindi è possibile perdere una bassa quantità di proteina bersaglio. Per questo motivo, l'OMS raccomanda test antigenici rapidi che hanno una sensibilità $\geq 80\%$ e una specificità $\geq 97\%$, mentre l'ECDC suggerisce di utilizzare test con sensibilità $\geq 90\%$ e specificità $\geq 97\%$, caratteristiche vicine a quelle di un test in tempo reale Saggio PCR. In assenza di Ag test con le prestazioni raccomandate dalle agenzie internazionali, si consiglia di non utilizzare l'Ag test come unico strumento di screening per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2. I casi negativi dovrebbero essere confermati dalla PCR in tempo reale che rimane il gold standard per la rilevazione di SARS-CoV-2.

Approcci alternativi all'attuale diagnostica potrebbero essere orientati piuttosto che al rilevamento diretto di SARS-COV-2 alla individuazione degli effetti che produce e che potrebbero evidenziare marcatori affidabili per monitorare il decorso della malattia e utili per sviluppare farmaci e vaccini .

Questo è appunto l'approccio della metabolomica che analizza lo studio sistematico delle impronte chimiche, il metaboloma, le "tracce " che taluni processi lasciano nell'organismo (Wishart A .2016) E' una scienza "omica" emergente che prevede la caratterizzazione completa dei metaboliti e del loro metabolismo nei sistemi biologici. E' già utilizzata in clinica, nello screening neonatale, e sta chiarendo processi metabolici complessi ed evidenziando biomarcatori per diverse malattie importanti come il diabete, il morbo di Alzheimer, l'aterosclerosi e il cancro. Questi risultati stanno evidenziando bersagli terapeutici precedentemente insospettiti e suggerisce nuove potenziali strategie terapeutiche. La metabolomica svolge un "ruolo centrale" nella medicina di precisione attraverso lo sviluppo di una fenotipizzazione personalizzata e il monitoraggio individualizzato della risposta ai farmaci. (Hishart 2016)

L'analisi del respiro è un campo di ricerca giovane che affonda le sue radici nell'antichità. Antoine Lavoisier scoprì l'anidride carbonica nel respiro esalato durante il periodo 1777-1783, Wilhelm Petters scoprì l'acetone nel respiro nel 1857 e Johannes Müller ne riferì le prime misurazioni quantitative nel 1898. Nel secolo scorso, quando ero studente del primo anno di medicina ero affascinato dai racconti mitologici a proposito del grande Antonio Cardarelli che una tradizione aneddotica narrava che fosse capace di fare diagnosi entrando nella stanza, senza vedere il paziente , semplicemente dalle esalazioni emesse dal "povero sventurato". Attualmente tra i metaboliti indagati , quelli al centro dell'interesse sono i VOC piccole molecole volatili o semi volatili, che si trovano in fase gassosa. Questa frazione del metaboloma o volotoloma è costituita da molecole diverse, che rappresentano un'ampia eterogeneità chimica, sono

presenti in diversi campioni umani. Anton Amman della Facoltà di Medicina di Innsbruck in una revisione riportava 1765 composti volatili che apparivano nel respiro esalato, ma anche da emanazioni cutanee, urina, saliva, latte materno umano, sangue e feci. I composti volatili nel respiro esalato, che registrano cambiamenti nelle concentrazioni di composti organici volatili biogenici possono essere utilizzati per descrivere i processi metabolici o (pato) fisiologici o le concentrazioni ematiche di farmaci (ad es. propofol) in contesti clinici, anche durante la ventilazione artificiale o durante un intervento chirurgico (Amann A 2014) Anche i composti rilasciati da ceppi batterici come *Pseudomonas aeruginosa* o *Streptococcus pneumoniae* potrebbero essere molto interessanti. Il metacrilato di metile (CAS 80-62-6), ad esempio, è stato osservato nello "spazio testa collo" in corso di polmonite da *Streptococcus* in concentrazioni fino a 1420 ppb. Le sostanze volatili fecali sono state implicate nella differenziazione di alcune malattie infettive intestinali come *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Salmonella* e Colera. Sono stati utilizzate anche per differenziare altre condizioni non infettive come la sindrome dell'intestino irritabile e la malattia infiammatoria intestinale. Inoltre, le alterazioni dei VOC urinari sono state utilizzate per rilevare infezioni del tratto urinario, vescica, prostata e diverse neoplasie.

La perossidazione dei lipidi e di altre biomolecole da parte di specie reattive dell'ossigeno produce composti volatili come l'etano e l'1-pentano. Il rilevamento non invasivo e il monitoraggio terapeutico dello stress ossidativo sarebbero alla base di altamente malattie autoimmunologiche, neurologiche, infiammatorie e nei tumori, ma anche durante gli interventi chirurgici e nelle unità di terapia intensiva. L'indagine sulle colture cellulari apre nuove possibilità per chiarire lo sfondo biochimico dei composti volatili. È stato dimostrato che il volatoloma correla con una vasta gamma di fenomeni osservabili in vitro, anche a livello di singola cellula, e in vivo. Come strumento di monitoraggio, la volatolomica o breathomica può essere applicata per definire l'eterogeneità osservata nelle malattie croniche, per studiare i patogeni responsabili delle infezioni che si verificano e per monitorare l'efficacia del trattamento.

In particolare il Dipartimento di Tossicologia, Università di Maastricht, utilizza i VOC come biomarcatori di stress ossidativo, per lo studio dell'infiammazione e nella cancerogenesi sperimentale (Boots AW 2012) Lo studio dei VOC nella volatolomica dei fluidi corporei ha il suo centro di riferimento ad Haifa (Israele) ed in particolare nel Technion-Israel Institute of Technology, dove opera il team di Yoav Broza che applica approcci "ibridi" che combinano i profili VOC raccolti da due o più fluidi corporei. (Broza YY 2015, Serasanambati M 2018) La gascromatografia e gli spettrometri di massa di ultima generazione sono le principali apparecchiature analitiche consentono un'indagine approfondita sulla composizione del volatoloma. Il team di Corrado di Natale del Department of Electronic Engineering, University of Rome Tor Vergata, ha messo a punto strumenti portatili e facili da usare basati su array di sensori sufficientemente sensibili e selettivi per identificare malattie analizzando vari campioni umani come respiro, urina e sudore (Di Natale C 2014) Poiché il COVID-19 colpisce principalmente l'apparato **respiratorio il respiro è stato considerato dal Laboratory of Experimental Medicine and Pediatrics, University of Antwerp il campione più "ovvio" e più semplice da analizzare per valutare la presenza ed il comportamento di Sars-cov-2** (Lamote K 2020) La spettrometria di massa a trasferimento protonico è stata utilizzata per confrontare il respiro di pazienti con ventilazione meccanica COVID-19 e non COVID presso Hôpital Foch, Exhalomics®, Département des maladies des voies respiratoires, Suresnes, (Grassin-delyle 2021) Un altro studio ha utilizzato uno spettrometro di massa ionico per gascromatografia per studiare il respiro di pazienti COVID e non COVID reclutati presso il pronto soccorso di due ospedali nel Regno Unito e in Germania Entrambi gli studi coordinati da Dorota Ruszkiewicz confermano che COVID-19 può essere identificato attraverso l'analisi del respiro. (Ruszkiewicz DM, 2020) Come di solito accade in volatolomica, questi studi evidenziano che non si tratta di analizzare un singolo composto che può essere univocamente correlato all'infezione da COVID ma piuttosto di un pattern di più composti volatili (VOCs). Questi sono stati singolarmente individuati e tipizzati da due ospedali cinesi grazie ad una serie di sensori nanostrutturati utilizzati per analizzare il respiro dei soggetti. I risultati di questo studio mostrano che ...

(per continuare e per le vreferences relative vai all'originale)