

SOMMARIO

Editoriale	Pagina 2
Pubblicazioni	Pagina 3
News	Pagina 19



LA STRATEGIA VINCENTE

Sopravvivere allo tsunami del Covid in tre mosse.

Ho sempre pensato di non dover togliere spazio di scrittura ai colleghi né tempo ai lettori di questa Newsletter con argomenti da direzione sanitaria.

Importanti sicuramente ma poco interessanti per il lettore di questa "rivista".

Questa volta, no.

E' importante raccontare cosa ha fatto la Direzione sanitaria della nostra Clinica in occasione di un evento così inatteso, tragico, immenso, del tutto sconosciuto, quale è stata l'epidemia di Covid19 nei mesi da Febbraio a Maggio di quest'anno.

Il giorno dopo l'istituzione della zona rossa nel lodigiano, pensai che fosse utile informare i colleghi medici e i caposala su cosa stava accadendo, al fine di allertarli su cosa sarebbe poi arrivato anche a Paderno ma soprattutto fornire Loro indicazioni comportamentali utili per non ammalarsi.

Senza medici e infermieri gli ospedali si fermano e cessano di svolgere la loro funzione: curare i malati.

Serviva informarli, anche spaventarli se necessario, affinché tenessero bene a mente che il distanziamento sociale, il corretto uso delle mascherine, dei guanti, del gel idro-alcolico, il non scambiarsi penne, telefonini, il non condividere la tastiera dei PC, poteva essere ciò che avrebbe fatto la differenza tra l'ammalarsi e il preservarsi sani.

Poi è stato un susseguirsi di Decreti, di Delibere, di Circolari ministeriali, regionali, dell'ISS, dell'OMS, a volte anche contraddittorie e confondenti.

Mio compito era tradurle, semplificarle senza banalizzarle, facilitarne il lavoro facendo Loro perdere il minor tempo possibile per reperire le informazioni veramente utili.

Prima ancora che esplodesse l'epidemia nella nostra zona, due furono le misure che, in accordo con l'Azienda, adottammo subito: **dedicare delle camere** ai pazienti Covid separandole nettamente dal resto della Clinica e **dedicare del personale** (medici, infermieri, OSS, fisioterapisti) alla cura esclusiva dei pazienti affetti dal Covid19.

Questo ci ha consentito di "professionalizzare" parte dei nostri colleghi nella cura di una malattia largamente sconosciuta, consentendo Loro di impraticarsi e di apprendere, in modo veramente full time, tanto la gestione di questi pazienti quanto la corretta vestizione/svestizione dei DPI (cuffie, camici, calzari, visiere, mascherine, filtranti facciali, ecc) che poco a poco iniziavano a scarseggiare nei magazzini e ci obbligavano a riunioni quotidiane con la Farmacia e il Provveditorato al fine di poter proteggere sempre adeguatamente i nostri operatori.

Ultima mossa vincente è stata **l'istituzione di una task force**, tradottasi in 81 incontri quotidiani (anche alla vigilia di Pasqua e a Pasquetta) in cui in un paio di ore, dalle 14.00 alle 16.00, i primari maggiormente impegnati nella gestione dei nostri pazienti Covid e il SITRA ci illustravano cosa stava accadendo nelle loro unità, quali fossero i problemi più urgenti da affrontare, quali le paure, i timori, le speranze, i nodi da sciogliere.

Ma era anche l'occasione per interpretare le notizie che apparivano sui giornali, informarsi di come stavano i colleghi che si erano ammalati, mandare Loro un saluto.

Senza questi 81 incontri la gestione del Covid nella nostra Clinica sarebbe stata farraginoso ed inefficace.

Ecco perché nel concludere questo articolo desidero ringraziare tutti quelli che hanno partecipato a questi incontri, che hanno trovato il tempo ogni giorno, anche se esausti dopo ore in corsia, per venire a raccontare cosa stava accadendo in reparti resi impenetrabili dalle rigide norme anti-contagio che avevamo adottato per proteggere il resto della Clinica.

Sant'Agostino diceva "*Calamus (lo studio) et concursus hominum (lo scambio con le persone) fecerunt me doctorem* (mi hanno reso dotto)" e devo confessare che senza questi 81 scambi quotidiani con i nostri colleghi, con la Presidente Patrizia Bernardelli, con la Direttrice Generale Laura Balestrini, con il responsabile degli infermieri dott. Saverio De Rosa, non avremmo superato questo tragico momento con gli ottimi risultati che abbiamo registrato e che oggi ci rendono una di quelle strutture che hanno curato i pazienti Covid senza mai interrompere le attività a favore degli altri pazienti non Covid che hanno continuato a trovare nel nostro PS e nella nostra Clinica una struttura sicura e accogliente in cui farsi curare.

Dott. Gianluca Merlano

Direttore Sanitario

PUBBLICAZIONI

COVID-19 - La malattia da SARS COV2

Cosa si conosce e quali prospettive.



Dott. Guido Moreo
Resp. U.O. di Medicina Interna

1. Note introduttive e biologiche

Il SARS-COV2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) è l'agente causale della malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) dichiarata pandemia dalla WHO il giorno 11 marzo 2020.

Il SARS-COV2 è stato scoperto nel dicembre 2019 nella città cinese di Wuhan. L'origine del virus è sconosciuta tuttavia, dato che i primi casi erano associati al mercato dei frutti di mare all'ingrosso di Huanan dove si possono acquistare animali selvatici, è stata ipotizzata una sua origine nel pipistrello.

Il SARS-COV2 è un beta coronavirus, simile al virus della SARS-COV (epidemia 2002-2003) e al virus della MERS-COV (middle east resp. Syn. Epidemia 2012).

I coronavirus sono una vasta famiglia di virus che causano malattie di varia gravità, dal comune raffreddore a malattie più gravi, quali la MERS-COV e la SARS-COV.

I coronavirus sono virus a singolo filamento di RNA; il genoma è racchiuso in un capsido elicoidale formato da proteine del nucleo e da un rivestimento esterno.

Quattro proteine strutturali giocano un ruolo essenziale nell'ingresso e nella replicazione virale nell'ospite: le proteine di membrana (M), le proteine di copertura (E), le proteine del nucleo capsido (N) e le spike proteins (S).

Le spike proteins sono protrusioni sulla superficie del virus che gli configurano l'aspetto di una corona quando osservati al microscopio elettronico, da cui il nome.

I coronavirus, isolati in molte specie animali, causano malattie respiratorie, enteriche, epatiche e neurologiche in cammelli, bovini, gatti e pipistrelli e per motivi non noti possono infettare l'uomo.

I coronavirus della MERS e della SARS sembrano aver avuto origine nel pipistrello e successivamente attraverso il cammello dromedario (per la MERS) e lo zibetto dell'Himalaya (per la SARS) passati all'uomo.

Al contrario, non è certa la sorgente del coronavirus SARS-COV2, pur ipotizzandosi una molto simile sequenza di trasmissione.

Le analisi filogenetiche, possibili avendo a disposizione l'intero genoma virale, suggeriscono una sua origine dal pipistrello ma non sono stati identificati i possibili ospiti intermedi, la cui esistenza secondo altri non è comunque certa (WHO 2020).

In termini strettamente genetici il SARS-COV2 presenta una identità nucleotidica simile per l'89% al SARS-pipistrello e per l'82% al SARS-COV umano, da cui l'ipotesi di origine animale. Il genoma contiene 2.9891 nucleotidi che codificano per 9.860 aminoacidi.

L'epidemia iniziò come una polmonite da agente non noto alla fine del dicembre 2019.

Il **30.1.20** l'WHO dichiarava l'epidemia come Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). L'**11.2.20** l'International Committee on Taxonomy of virus (ICTV) decideva il nome del virus in SARS-COV2 e l'WHO decideva il nome della malattia in COVID-19 (Corona virus disease identified in 2019).

L'11.3.20 l'WHO dichiarava la pandemia da SARS-COV2.

2. La trasmissione e la diagnosi

Inizialmente, dato che i primi casi vennero associati alla frequentazione del mercato all'ingrosso dei frutti di mare di Wuhan, si presumeva che il meccanismo principale di trasmissione fosse da animale a uomo.

In seguito, venuta a mancare tale esposizione, si confermò la trasmissione umana.

La trasmissione avviene:

- **fra uomo e uomo se a stretto contatto** (fino a 1.8 m) attraverso le goccioline (droplets) prodotte da persone infette con la tosse e gli starnuti. Le goccioline si depositano nella bocca, naso, occhi e vengono anche direttamente inalate nei polmoni.

-**per contatto con superfici infette** e successivo contatto con la propria bocca, naso o occhi. Il virus può sopravvivere ore o forse giorni su superfici inanimate se non sottoposte ad accurata disinfezione.

I pazienti sono contagiosi soprattutto se sintomatici ma possono restare contagiosi oltre 2 settimane dopo la remissione dei sintomi. Allo stesso modo feci e sputo possono restare COVID- positivi per lunghi periodi dopo la remissione dei sintomi.

Le notizie sulla trasmissione durante la gravidanza sono scarse. I pochi dati non documentano una diretta trasmissione al neonato, né la presenza del virus nel latte materno.

Il **SARS-COV2** è sensibile ai raggi ultravioletti e al calore. E' inattivabile da solventi lipidici contenenti etere, etanolo, acido perossiacetico ma non la clorexidina.

La prevenzione consiste nell'isolamento del paziente infetto e nell'impiego da parte degli operatori sanitari di tutte le misure di protezione predisposte e contenute negli standard di raccomandazione WHO, diffuse in Europa a livello nazionale.

La **diagnosi** di COVID19 richiede la determinazione dell'RNA virale con metodiche RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) su secrezioni nasofaringee, sebbene i campioni delle basse vie respiratorie siano i più indicati.

L'RNA-SARS-COV2 è determinabile anche nelle feci e nel sangue. Il riscontro di viremia è un marker di maggiore gravità di malattia.

La determinazione degli anticorpi specifici IgG e IgM su siero è coadiuvante nelle diagnosi e soprattutto nella ricerca epidemiologica dei soggetti che sono stati esposti al virus.

3. Clinica e patogenesi

L'infezione da SARS COV2 ha un periodo di incubazione compreso fra 2 e 14 giorni, da cui il motivo della quarantena di almeno 14 giorni nei soggetti potenzialmente esposti al virus.

Per quanto fino ad ora noto il target del virus sono le cellule epiteliali delle basse vie respiratorie.

Il virus si lega al recettore ACE2 di superficie attraverso la spike proteina di superficie. Successivamente il virus utilizza recettori ed endosomi della cellula ospite per entrare (fra cui il TMPRSS2 – trans membrana serine protease). Entrato nelle cellule il virus si replica e rilascia particelle virali per esocitosi.

L'esame istologico dei polmoni infetti evidenzia un danno alveolare diffuso con essudato cellulare, segni di desquamazione degli pneumociti, fino all'edema polmonare e alla formazione di membrane ialine nei casi di ARDS. Sono costantemente presenti infiltrati infiammatori interstiziali soprattutto linfocitari, e negli alveoli cellule sinciziali multinucleate con danni citoplasmatici indotti.

I segni e sintomi dell'infezione da SARS COV2 sono molto vari.

Il quadro clinico può essere caratterizzato da una modesta sintomatologia respiratoria fino ad una grave polmonite con prognosi infausta, secondaria al danno alveolare diffuso e ad una insufficienza respiratoria terminale.

I dati ad oggi pubblicati riportano sintomi così distribuiti:

- Febbre > 80%
- Tosse > 80%
- Dispnea 30-40%
- Mialgie 11-30%
- Anoressia 40-80%
- Espettorato 28-30%

Variabili, la rinorrea, la nausea, il vomito e la diarrea, l'anosmia e l'ageusia che precedono spesso i sintomi respiratori.

Su grandi casistiche studiate la gravità della malattia appare così distribuita:

- 81% da modesta a moderata (non polmonite o lieve polmonite)
- 14% severa (dispnea, ipossia, lesioni polmonari radiologiche, P/F < 300)
- 5% molto critica (insuff resp. Shock, MOD o MOF).

I dati sulla progressione clinica della malattia sono incerti e al momento discordanti, dovuti ad analisi ancora frammentarie.

In generale viene riportata l'ospedalizzazione di circa il 20% degli infetti, di questi il 26-32% giungeva in terapia intensiva.

Fra tutti i pazienti, ospedalizzati e non ospedalizzati, il 3-17% sviluppava ARDS rispetto al 20-42% dei soggetti ospedalizzati e al 67-85% di coloro ammessi in ICU.

Si riportano letalità pari all'11% nei pazienti ospedalizzati, del 39-72% di coloro ammessi in ICU ed una mortalità complessiva del 2 – 2.3 %.

La degenza media fra coloro che sopravvivono era pari a 10-18 giorni.

L'età rappresenta il più forte fattore di rischio di aggravamento e di decesso. A questo seguono le comorbilità cardiovascolari (>10.5% del rischio), il diabete (> 7.3%), la BPCO, le neoplasie, l'ipertensione.

I meccanismi patogenetici che inducono la polmonite e sostengono l'aggravamento del quadro clinico in corso di malattia da COVID 19 sono molto complessi.

La loro comprensione spiega il razionale terapeutico di alcuni farmaci e può indicare le giuste linee di ricerca future.

In estrema sintesi l'infezione virale, oltre a causare un danno diretto sulle cellule e i tessuti coinvolti, induce allo stesso tempo una eccessiva risposta immune nell'ospite ed in certi casi una reazione chiamata tempesta di citochine (Cytokine storm). L'effetto conclusivo è un danno tissutale esteso ed il protagonista è l'IL6.

L'IL 6 è prodotta da leucociti attivati, agisce su un gran numero di tessuti e cellule, promuove la differenziazione dei B linfociti, la crescita o la morte di altre, stimola la produzione delle proteine di fase acuta, gioca un ruolo importante nella termoregolazione, nel mantenimento osseo e nella funzionalità del sistema nervo centrale, ed è infine implicata nella patogenesi della CRS (cytokine release syndrome) che è una sindrome infiammatoria acuta sistemica caratterizzata da febbre e da disfunzione multi-organo.

In caso di "cytokine storm" si osserva, oltre all'iperinfezione di IL6, l'incremento di IL 1B, IL 2, IL 8, G-CSF, GM-CSF, TNF. L'insieme di queste citochine pro infiammatorie può indurre shock, attivazione coagulativa, danno tissutale cardiaco-epatico, renale, possibile atrofia splenica e necrosi linfonodale, così come grave insufficienza respiratoria secondaria ad una massiva infiltrazione di neutrofili e macrofagi, danno alveolare diffuso con formazione di membrane ialine ed ispessimenti della parete alveolare.

A rendere ancora più complessa l'interpretazione del ruolo protettivo vs negativo della risposta immune del soggetto infettato, è l'osservazione che spesso i soggetti con alta produzione di IgG specifiche ha un andamento clinico peggiore. Ciò sosterebbe l'ipotesi della possibile ACE (antibody dependent enhancement) dell'infezione da SARS COV2.

Lo "storm" di citochine, e soprattutto l'incremento di IL6 e IL8, inducono uno stato di ipercoagulabilità, con deposito di fibrina, aumentati livelli di D-Dimero e di FDP, innescando un elevato rischio di trombosi micro vascolare con effetti sistemici potenzialmente gravissimi.

4. Principi di terapia

Considerate le modalità di ingresso, la replicazione endocellulare e la complessa patogenesi sistemica di malattia si sono ipotizzati trattamenti con l'obiettivo sia di ridurre l'ingresso e la replicazione virale, sia di contenere la risposta infiammatoria iperimmune attraverso l'impiego di farmaci in grado di ridurre la ipersecrezione di citochine, visto il loro ruolo determinante nel decorso della malattia.

Clorichina e idrossiclorochina

Sono farmaci da tempo impiegati per la prevenzione ed il trattamento della malaria e di alcune malattie infiammatorie croniche quali il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide.

Entrambi i farmaci hanno la possibilità di bloccare l'ingresso del virus nella cellula sia inibendo la glicosilazione dei recettori dell'ospite e sia attraverso l'acidificazione endosomiale.

Inoltre sono farmaci con effetto immunomodulante, mediato dalla riduzione di sintesi di citochine e dall'inibizione della attività lisosomiale della cellula ospite.

Sulla base di queste ipotesi le iniziali linee guida, sia in Italia che nel resto del mondo, esprimevano parere positivo sull'impiego dell'idrossiclorochina alla dose iniziale di 400 mg ogni 12 ore e di mantenimento alla dose di 200 mg ogni 12 ore.

Essi sono tuttavia farmaci che, seppure ben tollerati, possono essere responsabili di effetti indesiderati anche gravi (< del 10% dei casi) quali:

- Prolungamento dell'intervallo QT soprattutto se impiegati in soggetti anziani e con copatologie cardiache, con rischio ulteriormente aggravato se associati ad antibiotici quali azitromicina o fluorchinolonici,
- Ipoglicemia,
- Effetti neuropsichiatrici,
- Retinopatia,

- Interazione farmacologica con ciclosporina e digossina.

Gli iniziali studi clinici sostenevano l'utilità del loro impiego nel trattamento della polmonite Covid19 correlata. Essi erano tuttavia studi di breve durata, non controllati, di piccole dimensioni numeriche e non spesso conclusivi.

Nel marzo 2020 uno studio osservazionale su 1446 pazienti consecutivi, pubblicato sul NEJM, non dimostrava significativi vantaggi sul rischio di intubazione e morte con impiego di idrossiclorochina nella polmonite da Covid19.

Nel maggio 2020 Mehra e coll pubblicavano su Lancet i risultati dell'analisi di un registro internazionale che coinvolgeva 96032 pazienti ricoverati per malattia da Covid19, trattati con cloroquina / idrossiclorochina con o senza macrolide. Gli autori concludevano che l'impiego del farmaco non era associato a beneficio clinico ma, al contrario, aumentava in modo significativo il rischio di aritmie ventricolari e di morte durante il ricovero.

A seguito di tali risultati sia l'FDA Americana che l'AIFA Italiana indicano ora inappropriato l'uso di idrossiclorochina nella malattia da Covid19. Il suo impiego resta concesso unicamente se all'interno di trials clinici controllati.

Lopinavir/ritonavir e altri antiretrovirali

Sono farmaci approvati per il trattamento orale della malattia da HIV e avrebbero (dati solo in vitro) la capacità di bloccare la replicazione virale anche dei coronavirus, attraverso l'inibizione della 3-chymotrypsin like protease.

I primi studi impiegavano lopinavi/ritonavir alla dose di 400 mg/100 mg ogni 12 ore per 14 giorni. A fronte di scarsi benefici dimostrati si osservavano effetti collaterali molto evidenti e frequenti (nausea, diarrea, epatotossicità nel 2-10%) e l'unico studio randomizzato (Coo et al NEJM 2020) in soggetti Covid-19 trattati con lopinavi/ritonavir non evidenziava effetti favorevoli della terapia sugli end points considerati (tempo di guarigione, mortalità).

Sono ora in corso trials clinici randomizzati con impiego di darunavir/cobistat ma, allo stato attuale, non sussiste alcuna indicazione certa all'impiego di tali farmaci antivirali nella malattia da Covid19.

Ribavirina

La ribavirina è un analogo della guanina, in grado di inibire l'RNA polimerasi virale. Essa venne impiegata nel trattamento della SARS e MERS con risultati non conclusivi ed il suo impiego è associato ad una tossicità ematologica dose dipendente (anemia emolitica) ed epatotossicità. Allo stato attuale non ci sono dati certi che possono giustificare il suo impiego in caso di infezione da SARS COV2.

Oseltamivir

L'Oseltamivir è un inibitore della neuroaminidasi approvato per il trattamento dell'influenza. I dati della letteratura non hanno fornito prove di efficacia verso il virus SARS COV2 sebbene siano in corso alcuni trials clinici con tale obiettivo.

Umifenovir (Arbidal)

L'umifenovir è un antivirale promettente che ha come target il sito di interazione fra le spike proteine virali ed il recettore ACE2. Il suo utilizzo è al momento approvato solo in Russia e Cina alla dose di 200 mg ogni 8 ore ma necessita ancora di studi clinici randomizzati per confermarne l'efficacia e la sicurezza.

Nitazoxamide

La nitazoxamide è un farmaco antelmintico con un documentato profilo antivirale, dimostrato per ora solo in vitro per MERS e SARSCOV2. Il suo impiego clinico come antivirale e i suoi potenziali effetti immunomodulatori necessitano di studi clinici adeguati.

Camostat

E' un farmaco impiegato in Giappone per trattare le pancreatiti, blocca in vitro l'ingresso virale nella cellula inibendo una serin-proteasi della cellula ospite (TMPRSS2). Non ci sono ad oggi dimostrazioni della sua efficacia in vivo.

Aceinibitori e antagonisti recettore angiotensina 2

E' noto che il virus SARS COV2 utilizza i recettori ACE2 per entrare nella cellula dell'ospite. I recettori ACE2 sono ubiquitari (mucosa orale, nasale, polmoni, stomaco, intestino, linfonodi, midollo osseo, milza, fegato, endotelio) tuttavia l'83% delle cellule che lo esprimono sembrano essere gli pneumociti.

Tale osservazione ha stimolato la discussione sul tema degli aceinibitori o dei sartanici. Infatti l'uso di tali farmaci causa una up-regolazione dei recettori ACE2 con teorica possibilità di maggior ingresso virale in caso di contagio, al contrario un blocco recettoriale massivo potrebbe indurre beneficio clinico. La questione è molto dibattuta ma al momento non ci sono indicazioni sulla necessità di sospensione di tali farmaci in corso di malattia Covid19. Le linee guida raccomandano di mantenere uno dei due trattamenti se già in corso e se giustificato ed efficace ai fini cardiovascolari.

Remdesivir

Il remdesivir è un pro-farmaco con azione antivirale verso il virus Ebola (virus della famiglia Filoviridae) e con efficacia promettente verso il virus SARS COV2, per ora documentata in vitro.

E' in corso un trial clinico "single and multiple dose I phase" ma al momento è utilizzabile solo in via compassionevole secondo FDA e AIFA.

Favipiravir

Il Favipiravir è un farmaco che inibisce l'RNA polimerasi con ipotetica riduzione della replicazione virale. Non sono ad oggi disponibili dati certi di efficacia sull'uomo nella malattia COVID 19.

Da una attenta analisi dei dati ad oggi disponibili, appare evidente che non siano oggi disponibili farmaci con provata azione anti SARS COV2.

Le basi del trattamento della polmonite da SARS COV2 e della malattia da COVID 19 nel suo complesso restano quindi le migliori terapia di supporto, uniti all'impiego di steroidi, immunomodulatori, immunoglobuline specifiche ed eparina.

Corticosteroidi

Il razionale d'impiego consiste nell'ipotetica azione degli stessi nel ridurre l'intensità della risposta infiammatoria, a sua volta responsabile di possibile grave danno sia a livello polmonare (fino all'ARDS) che sistemico.

I dati di evidenza per il loro impiego in corso di malattia da COVID19 sono molto limitati. Pertanto ad oggi, considerato il rischio potenziale di riduzione della clearance virale dalle vie respiratorie e dal sangue e l'aumentato rischio di complicanze fra cui iperglicemia, psicosi, ed osteonecrosi, l'impiego dei corticosteroidi deve essere molto cauto fuori da studi clinic controllati. Nella pratica clinica appare ora giustificato il loro impiego se sono concomitanti BPCO riacutizzata o stato di shock refrattario.

Anticitochine o immunomodulatori

Il razionale del loro impiego consiste nella osservazione che la "sindrome iperinfiammatoria" (HIS), secondaria a massivo release di citochine (cytokine storm) è responsabile di danno d'organo severo polmonare (ARDS) e sistemico.

L'IL6 è la chiave di tale sindrome iperimmune e l'impiego di Anticorpi anti IL6 appare razionale per tale motivo.

Ad oggi alcuni lavori confermano l'efficacia del **Tocilizumab** (anti IL6) alla dose di 8 mg/Kg ev ogni 12 ore, in casistiche ampie seppure monocentriche, di pazienti con polmonite da COVID19 e ARDS richiedenti supporto ventilatorio.

Sono in corso trials clinici randomizzati con impiego di tocilizumab, solo o in associazione, in soggetti con polmoniti da Covid19 ma i risultati non sono ad oggi ancora disponibili.

Sazilumab (anti IL6), Bevacizumab (anti fattore di crescita endoteliale), Fingolimod, Eculizumab sono altri immunomodulatori impiegabili con il medesimo razionale e la cui utilità deve ancora essere dimostrata.

Immunoglobuline

Il razionale d'impiego consiste nella elevatissima possibilità che gli anticorpi contenuti nel plasma dei soggetti guariti possa facilitare la clearance sia del virus libero che delle cellule infettate.

Teoricamente il beneficio dovrebbe ottenersi nei primi 7-10 giorni dall'infezione quando la viremia è ancora elevata e la risposta immunitaria dell'ospite ancora inadeguata. I primi risultati pubblicati in tema di immunizzazione passiva sono molto promettenti e già nel marzo 2020 la FDA rilasciava le prime linee guida di screening dei donatori e del corretto impiego clinico.

La sieroprofilassi con plasma di soggetti guariti non è una proposta nuova e fu già impiegata in corso di epidemia da Ebola, SARS e MERS Cov con buoni risultati.

In Italia l'Università di Pavia e di Padova hanno per primi proposto un protocollo di trattamento che è ora in fase attuativa. I protocolli attuali prevedono la somministrazione di 200-600 ml di plasma iperimmune die per tre giorni consecutivi in pazienti ad elevato rischio di aggravamento clinico.

Vaccino

L'immunoprofilassi attiva con vaccino sarà evidentemente la migliore strategia di prevenzione futura. Non si prevede che ciò sia possibile a breve termine sebbene le linee di ricerca lo prevedano fra 12-18 mesi.

Eparina

L'impiego di eparina e di eparina a basso peso molecolare (LMWH) trova molteplici razionali in corso di infezione da COVID19.

1. pazienti con infezione da Covid19 sono di per se ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso perché infetti e perché spesso allettati.

2. lo "storm" di citochine correlato all'infezione induce uno stato di ipercoagulabilità attraverso l'ipersecrezione di IL6 e IL8, associato ad alti livelli di D-Dimero e di FDP. E' noto che l'eparina e LMWH possiedono azione antiinfiammatoria in quanto riducono la release di IL6.

3. l'Eparan solfato (HS), polisaccaride e maggiore costituente cellulare, è strutturalmente e chimicamente simile all'LMWH. L'HS rappresenta un primo punto di contatto fra cellule targets e virus. L'eparina e le LMWH sono in grado di competere con l'HS e attenuare l'adesione virale e l'infezione.

4. l'infezione virale induce upregolazione e attivazione dell'eparanase (endoglicosidasi che degrada l'HS) la cui azione rende le cellule più permissive all'ingresso virale. Le LMWH mostrano attività inibente l'eparanase, forse attraverso la riduzione di secrezione della IL6.

L'impiego di LMWH (ed eparina) ha quindi una molteplice motivazione:

- riduce lo stato di ipercoagulabilità

- ha un'azione antiinfiammatoria e "contiene" lo storm di citochine riducendo i livelli di IL6

- agisce come target competitore con le molecole di HS per l'adesione e l'ingresso del virus nelle cellule e riduce l'attivazione dell'eparansolfato rendendo le cellule meno permissive all'ingresso virale.

In senso terapeutico viene suggerita una dose profilattica di LMWH, preferibilmente enoxaparina in monosomministrazione.

4 Altre suggestive interpretazioni

Fra i recenti innumerevoli lavori scientifici proposti in tema di Covid19 ci sono ipotesi suggestive che modificano il modo di intendere la malattia.

"Covid19, a viral endocrinological disease? (Grassi et al EJIM giugno 2020)": secondo gli autori il sistema RAAS (ren-angiotensin-aldost-system) è fondamentale nella regolazione del bilancio elettrolitico, della pressione arteriosa, e della risposta infiammatoria nel fegato, rene, sistema cardiovascolare e respiratorio secondaria ad insulto esterno.

L'inibizione del recettore ACE2 da parte del virus bloccherebbe la cascata antiinfiammatoria attivata solitamente attraverso tali recettori.

In tal senso la malattia da Covid19 potrebbe essere interpretata quale malattia endocrina virus indotta, per blocco del sistema endocrinologico che protegge solitamente "dalla cascata infiammatoria". Tale interpretazione potrebbe ancora meglio spiegare la risposta immune non specifica e forse non protettiva in corso di malattia.

5. Conclusioni

La pandemia da Covid 19 rappresenta di certo la più grande crisi sanitaria pubblica della nostra generazione, paragonabile solo all'influenza pandemica del 1918 (la Spagnola).

La pandemia ha dimostrato che la malattia non ha confini, che la ricerca e la salute dovrebbero essere riposizionate nella scala dei nostri obiettivi.

La velocità, il volume ed il numero dei trials clinici in corso, disegnati per investigare sulle possibili terapie, è impressionante ed è proporzionale all'impatto sociale e sanitario che abbiamo da poco vissuto.

In un recentissimo lavoro, pubblicato sul BMJ, Hemalkumar et al hanno analizzato il numero e le caratteristiche degli studi in corso, a conferma degli interessi scientifici che la pandemia ha suscitato.

In sintesi sono stati fino ad ora registrati 201 trials clinici per testare il beneficio di 92 farmaci o plasma, fra cui 64 studi di monoterapia e 28 di combinazioni farmacologiche. Solo l'8.7% dei trials studia nuove molecole farmacologiche mentre gli altri sottopongono allo studio antimalarici, antivirali, immunosoppressori e terapie oncologiche. Solo 152 trials (75.7%) risultano randomizzati. Gli end points principali includevano i sintomi, la morte, la necessità di ricovero in terapia intensiva e la lunghezza del ricovero. Infine, sebbene iniziati in 17 paesi del mondo, 100 studi (49.8%) erano registrati in Cina, 78 (37.8%) negli USA.

Allo stato attuale nessuno di questi studi ha prodotto risultati definitivi, in parte anche perché è mancato un coordinamento globale in grado di massimizzare i progressi scientifici.

Sulla base delle conoscenze attuali la gestione della malattia Covid19, al di fuori di trial clinici, deve consistere nella migliore terapia di supporto, in ossigenoterapia, in terapia antibiotica (ove necessario se si evidenziano sovra infezioni e sempre secondo le linee guida), in terapia anticoagulante con enoxaparina a dose profilattica, nell'impiego di plasma iperimmune solo in casi selezionati.

Bibliografia essenziale

1-Sanders JM et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (Covid19). A review. JAMA 2020 vol 323, number 18, 1824.

2-Hemalkumar et al. Characteristics of registered clinical trials assessing treatments for COVID-19: a cross-sectional analysis. BMJ open 2020; 10

3-Grassi T et al. COVID-19, a viral endocrinological disease? Eur J Int Med 2020 June in press

4-Geleris J et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. NEJM Doi 10, 2020

5-Rubin EJ et al. The urgency of care during the covid-19 pandemic learning as we go. NEJM 2020 may 14, editorial

6-Mehra MR et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet 2020 may 22, 1-9

7-Shi C et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. 2020 in press

8-Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nature Review 2020

9-Toniati P et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single centre study of 100 patients in Brescia. Autoimm Rev 2020 may 3

10-COVID-19: a clinical information and treatment guidelines. In Advance, Pharmacy worldwide 26 march 2020. International Pharmaceutical Federation.

11-Tobaiqy M et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. Infection Prevention in Practice 2020

IL CUORE AI TEMPI DEL COVID



Dott. Bernardo Cortese
Resp. U.O. di Cardiologia

L'attuale pandemia causata dal virus SARS-CoV2, il nuovo Coronavirus che provoca il COVID, ha avuto un impatto senza precedenti sui servizi sanitari del nostro territorio.

Questo nuovo agente patogeno presenta alcune peculiarità che ne hanno favorito la diffusione su larga scala: un'elevata contagiosità, in grado di produrre in un breve lasso di tempo un elevato numero di casi spesso concentrati in territori ristretti, l'assenza di un vaccino così come di individui precedentemente immunizzati, la mancanza di una terapia specifica, infine la scarsità di informazioni relative ad un virus con cui nessuna équipe di medici avesse avuto alcun tipo di esperienza fino a pochi mesi fa. Tutto ciò ha portato nei mesi scorsi ad un aumento esponenziale dei contagi e all'afflusso di malati verso i Pronto Soccorso della zona, tale da sovvertire l'organizzazione delle strutture ospedaliere, che hanno dovuto impegnare il massimo delle risorse a disposizione per far fronte all'avanzare dell'epidemia. Questa riorganizzazione ha portato al riassetto degli ordinari reparti di degenza specialistica e alla collaborazione fra medici con le più diverse specializzazioni nell'assistenza ai pazienti ricoverati per COVID.

Nell'ambito della nostra struttura l'Unità Operativa di Cardiologia, pur rimanendo sempre aperta e operativa durante l'intera fase dell'emergenza, ha dedicato una cospicua parte delle sue risorse professionali ed infrastrutturali all'assistenza ai malati affetti da COVID. In questo contesto molti di noi Cardiologi hanno potuto assistere in maniera diretta questi pazienti, e per deformazione professionale coglierne gli aspetti (pur se non i più evidenti o drammatici) legati ad un interessamento del sistema cardiovascolare nell'ambito del processo infettivo.

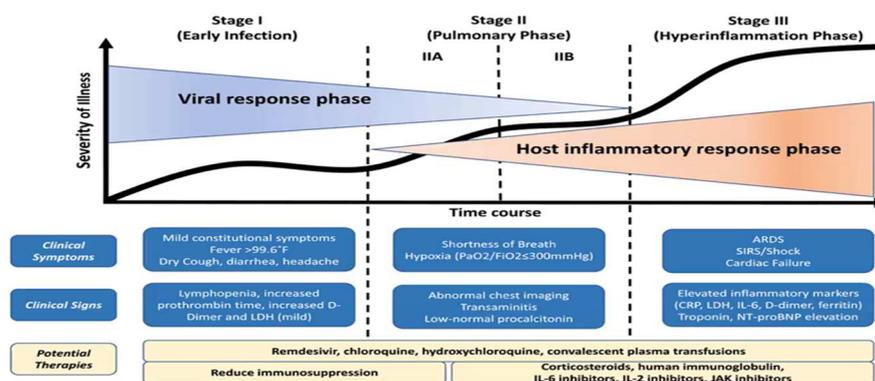
L'infezione da SARS-CoV2 causa una patologia denominata COVID (acronimo di Coronavirus disease) che ha un amplissimo e quanto mai variegato spettro di presentazioni cliniche: dal soggetto che trascorre l'intero periodo dell'infezione paucisintomatico a quadri fulminanti con l'interessamento dell'intero organismo e disfunzioni severe a livello di più organi e apparati. L'interessamento più frequente e di solito più evidente riguarda senza dubbio l'apparato respiratorio (il famigerato quadro di polmonite interstiziale), solo in rari casi la sintomatologia predominante è riconducibile ad un interessamento del cuore. Tuttavia il SARS-CoV2 può causare in un numero maggiore di casi un interessamento cardiovascolare che spesso passa inosservato perché paucisintomatico o mascherato da sintomi più importanti.

Come molti virus respiratori, il Coronavirus può in alcuni casi propagarsi dalle vie aeree fino al cuore ed alle sierose che lo circondano. L'infezione delle cellule muscolari cardiache si definisce miocardite e comporta, a seconda della gravità, un deficit più o meno marcato della funzione di pompa del cuore, che nei casi più gravi può causare la morte.

Sono stati descritti in letteratura casi aneddotici di miocardite acuta in pazienti affetti da COVID, ma da alcuni studi che hanno iniziato a riesaminare i primi dati ecocardiografici e laboratoristici relativi a pazienti COVID sembra emergere che l'incidenza di interessamento del miocardio possa arrivare al 10% dei pazienti. Nella grande maggioranza di questi casi tuttavia non si verificano sintomi importanti oppure la sintomatologia relativa al processo miocardico viene sormontata da disturbi maggiori, solitamente a carico dell'apparato respiratorio. Sebbene siano necessari ulteriori e più ampi studi per stabilire la reale incidenza della miocardite nei pazienti COVID, sembra tuttavia che questa possa essere più alta di quanto non emerga in base alla semplice osservazione clinica.

Nell'esecuzione di ecografie cardiache su pazienti COVID è piuttosto comune il riscontro di una falda più o meno spessa di liquido fra le pareti del cuore e la membrana che lo avvolge, il pericardio. Nella maggior parte dei casi questo reperto è occasionale, ma può rappresentare un segno di un interessamento infiammatorio del pericardio stesso, ovvero di una pericardite.

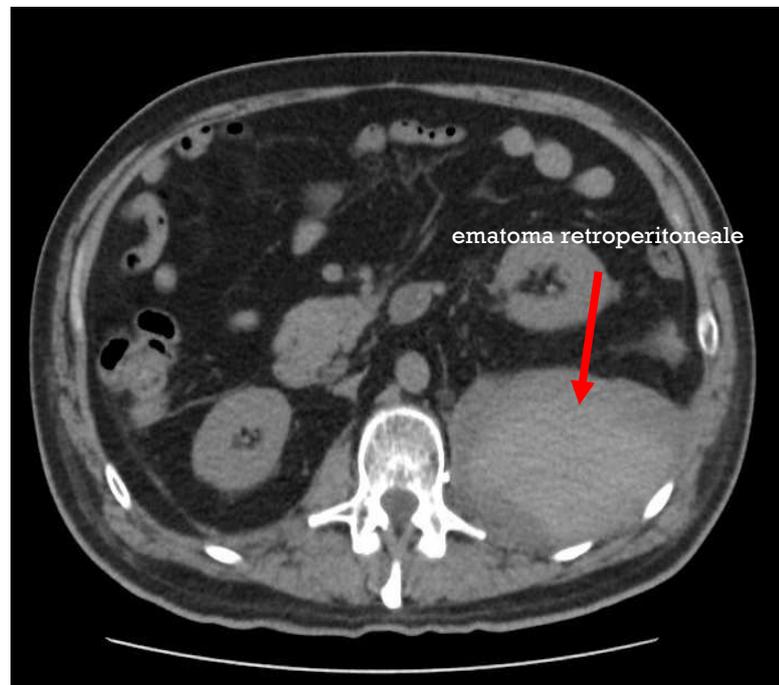
I sintomi possono essere dolore toracico che varia con gli atti del respiro e febbre ma anche nella pericardite COVID correlata sono spesso sovrachiarati o confusi con sintomi legati all'interessamento dell'apparato respiratorio.



Eppure, come si può evincere dallo schema sopra riportato, la fase più pericolosa del Covid è l'ultima, quella che sottende l'iperattivazione immunitaria con una possibile evenienza catastrofica, cioè la formazione di microembolie.

Il riscontro autoptico di **microemboli** (coaguli di sangue in grado di ostruire i vasi piccoli fino ai capillari) nel circolo capillare polmonare di pazienti COVID che presentavano quadro radiologico di polmonite interstiziale ha infine suggerito un coinvolgimento anche del sistema vascolare nello sviluppo dei quadri più severi di insufficienza respiratoria.

Quando nel nostro organismo si viene a sviluppare un quadro infiammatorio generalizzato come nei casi più gravi di COVID, nel sangue vengono rilasciate delle molecole generalmente definite mediatori infiammatori: alcune di queste molecole esercitano un'azione protrombotica, ovvero favoriscono la formazione di quegli stessi coaguli che si ritrovano autopticamente "incastrati" nei vasi capillari. A livello dei polmoni ciò pregiudica la funzione respiratoria sia impedendo al sangue di ossigenarsi, transitando attraverso i capillari ostruiti, sia contribuendo in maniera diretta allo sviluppo del quadro di interstiziopatia che limita gli scambi di ossigeno e anidride carbonica fra il sangue e l'aria inspirata. Sembra pertanto ormai chiaro come anche la componente microembolica giochi un ruolo nell'insufficienza respiratoria da polmonite interstiziale che in alcuni casi sembrerebbe addirittura essere preponderante. Pertanto, la quasi totalità dei pazienti ricoverati è stata sottoposta a terapia anticoagulante sottocute con eparine a basso peso molecolare, sfruttando anche la loro azione immunomodulatrice. Una complicanza, riscontrata in appena 4 dei nostri pazienti, è stata la formazione di ematomi spontanei, di difficile gestione clinico-operatoria (**vedi figura 1.**).



Tuttavia, in linea generale, la pandemia ha avuto un impatto maggiore sull'apparato cardiovascolare *dei pazienti cardiopatici non COVID* che non su quello dei pazienti COVID.

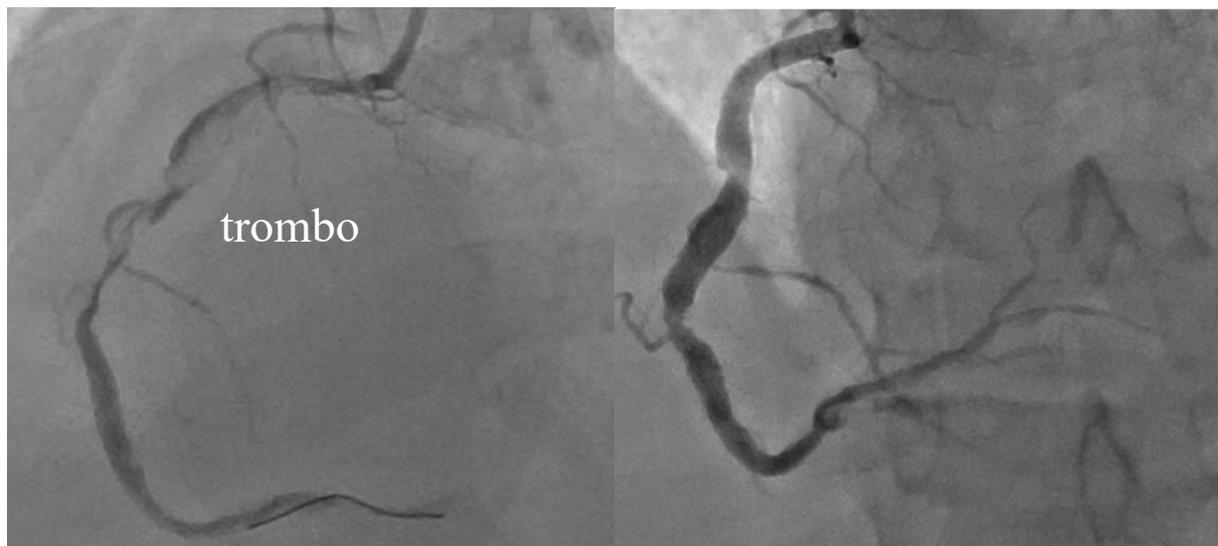
Durante la fase dell'emergenza gli accessi in Pronto Soccorso per problematiche cardiovascolari si sono drasticamente ridotti, così come ridotto è stato il numero di procedure interventistiche in urgenza, nonostante fosse stata creata una rete a livello regionale che ha sempre garantito la continuità di questi servizi.

E' del tutto comprensibile come l'elevato allarme sociale scatenato dal propagarsi di una pandemia, i ripetuti inviti a non uscire di casa durante il lock-down e la paura di recarsi in un luogo (un ospedale) dove venivano a concentrarsi soggetti infetti dal virus, abbiano disincentivato un tempestivo accesso alle strutture ospedaliere in caso di disturbi cardiovascolari anche importanti.

Questo ha portato alla cura tardiva, ed in alcuni casi verosimilmente alla *non cura*, di patologie acute e potenzialmente fatali. Si pensi, a titolo esemplificativo, all'infarto acuto del miocardio: la figura sotto mostra una coronaria totalmente occlusa da trombo in un paziente arrivato in Pronto Soccorso tardivamente, oltre le canoniche 12 ore.

Sulla dx il risultato finale dopo angioplastica e aspirazione del trombo.

B. Cortese. Covid-19 Pandemic-some cardiovascular considerations from the trench, American Heart Journal '20, *in press*



Durante le settimane in cui l'epidemia ha raggiunto il picco, inoltre, nell'ottica di limitare il più possibile il contagio, erano state sospese tutte le visite specialistiche non urgenti: in molti pazienti affetti da patologie cardiovascolari croniche e pertanto seguiti periodicamente con controlli ambulatoriali (per esempio i pazienti affetti da scompenso cardiaco) l'interruzione del follow-up non ha consentito il monitoraggio e il tempestivo riscontro di eventuali segni di instabilità clinica (anche in assenza di sintomi) e l'eventuale adozione di provvedimenti terapeutici indicati.

Gli effetti di tutto questo si stanno rendendo progressivamente più evidenti con il progressivo abbassamento della curva epidemica: con il passare delle settimane giungono all'osservazione un numero sempre crescente di pazienti che si presentano per patologie acute a presentazione tardiva (il paziente infartuato che ha dolore al petto e fa fatica a respirare da due settimane) o per complicanze di queste, nonché di pazienti affetti da patologie croniche che hanno avuto un progressivo peggioramento ed hanno atteso ad accedere all'Ospedale finché le condizioni non si sono aggravate a tal punto da renderlo indispensabile (il paziente scompensato che giunge per dispnea ingravescente da 2 settimane con quadro di edema polmonare acuto). A questa osservazione tardiva purtroppo non giungeranno mai i pazienti deceduti sul territorio per morte improvvisa.

B. Cortese. How is the cardiovascular patient managed during Covid-19 Pandemic?

A report from the Frontline. Catheterization and Cardiovascular Interventions '20, *in press*.

L'analisi approfondita dei dati ISTAT potrebbe, nei prossimi mesi, consentire di quantificare quale quota del già tristemente noto eccesso

di mortalità registrato nei mesi di marzo e aprile sul nostro territorio sia imputabile a cause cardiovascolari.

In conclusione, l'emergenza Covid, pur nella sua complessità, ha mostrato come il sistema sanitario regionale sia in grado di rimodularsi secondo le esigenze del momento. La patologia cardiovascolare però non può aspettare, e future riorganizzazioni del sistema sanitario dovranno tenerne conto.

COVID-19 IN PRONTO SOCCORSO

RIORGANIZZAZIONE E FORMAZIONE INTERNA

PER FRONTEGGIARE LA PANDEMIA

Etteri M., Binda S., Capiaghi E., Fasola D., Malfasi I., Polledri B., Sgobba S., Terrieri F., Fioritti G.

Storicamente e prima della pandemia, le strutture di Pronto Soccorso erano caratterizzate dal sovraffollamento tuttora oggetto di svariate soluzioni per affrontarlo.

Con lo scoppio della pandemia da Coronavirus SARS CoV 2 (Covid-19), l'organizzazione dell'emergenza sanitaria di un PS ha dovuto traslare per la necessità di gestire malati critici infettivi nel contempo preservando i pazienti non infetti.

Il sistema di emergenza-urgenza della nostra Regione ha ricoperto un ruolo cardine nella gestione della pandemia permettendo agli ospedali di rispondere al meglio all'emergenza in atto.

Il nostro Pronto Soccorso ha modificato i suoi percorsi con obiettivo di:

- garantire sicurezze e massima protezione per il personale sanitario;
- eseguire una diagnostica differenziale rapida Bed-Side;
- stratificare il rischio del paziente;
- identificare i pazienti che necessitavano di ricovero ospedaliero e su quali livelli di intensità di cure.

A tal fine il percorso si è articolato in 3 fasi fondamentali:

1-Triage

2- Percorso decisionale

3- Dimissione versus Ricovero.

TRIAGE

Al triage il personale infermieristico, specificamente formato e protetto dall'utilizzo di DPI secondo normativa vigente, indirizza i pazienti separando i percorsi "puliti" (casi non sospetti) da quelli "sporchi" (casi sospetti) a seconda del sospetto clinico/anamnestico/epidemiologico.

Il percorso "sporco" si è avvalso di una sala di isolamento a pressione negativa per i pazienti sospetti non critici (codici verdi) e di due box singoli attrezzati per il monitoraggio incruento dei parametri vitali dei pazienti critici affetti da insufficienza respiratoria/instabilità (codici gialli).

Un box è stato invece dedicato all'emergenza (codice rosso) a prescindere dal percorso.

Misure di profilassi messe in atto:

- interdizione dall'area di Pronto Soccorso degli accompagnatori tramite adeguata cartellonistica informativa;
- DPI indossati correttamente da tutto il personale, con differenziazione tra chi operava nel triage e nel percorso "sporco" da chi operava nel percorso pulito (fase 2);
- Mascherine chirurgiche e igiene delle mani per tutti i pazienti che accedevano al PS/DEA.

PERCORSO DECISIONALE

Rimaneva fondamentale la diagnostica differenziale con l'ausilio di esami point-of-care.

- Emogasanalisi (EGA) in triage, impiegabile per l'inquadramento iniziale della gravità dei pazienti (equilibrio acido-base, rapporto di ossigenazione in mmHg);
- Esami di Laboratorio: attraverso il codice + COV venivano richiesti emocromo con formula, PCR, creatinina, elettroliti plasmatici, glicemia, transaminasi, bilirubina, antigeni urinari per Pneumococco e Legionella, PT-INR,PTT, LDH;
- Rx Torace eseguito in PS;
- Ecografia polmonare: l'equipe del PS ha una formazione completa nell'ecografia multiarea del paziente critico. Il lung ultrasound (LUS) diventa un esame estremamente sensibile e specifico sia per la diagnosi di addensamenti polmonari che di infiammazioni interstiziali (come evidenziato in decenni di pubblicazioni scientifiche). Nel contesto del Covid-19 ha avuto pertanto un ruolo di primissimo piano nella gestione di questi pazienti;
- TAC torace senza mezzo di contrasto: più sensibile rispetto a Rx Torace. La caratteristica tipica della tomografia computerizzata (TC) di un paziente con infezione acuta da Covid-19 è quella delle opacità a vetro smerigliato (GGO) o mista, consolidamento e ingrossamento vascolare;
- Test RT-PCR (tampone naso-faringeo per Covid-19) in tutti i casi sospetti. Al momento il test rimane ancora lo standard di riferimento per fare una diagnosi definitiva dell'infezione da Covid-19: il laboratorio esterno a cui inviavamo i

tamponi li elaborava in circa 72 ore e questo ha rappresentato una criticità con cui ci siamo dovuti misurare.

PERCORSO TERAPEUTICO E DESTINAZIONE

In considerazione dei dati acquisiti, si possono delineare 3 tipologie di pazienti:

- a) Paziente paucisintomatico con febbre, senza insufficienza respiratoria con EGA + walking test normali, LUS ed Rx Torace normali: il paziente veniva dimesso con indicazione alla quarantena domiciliare in attesa dell'esito del tampone;
- b) Paziente con febbre ed alto sospetto clinico (LUS e TC positivi) con insufficienza respiratoria moderata documentata da EGA ($PO_2 < 60$ mmHg in area ambiente) senza distress respiratorio: durante la diagnostica, si poneva il paziente in Ossigeno-terapia con incremento progressivo FIO_2 (fino al reservoir) sino a stabilizzazione (SpO_2 94-95%). Il paziente veniva ricoverato in area di degenza dedicata ai pazienti Covid.
- c) Paziente con grave insufficienza respiratoria con alto sospetto clinico (LUS e/o TC positivi): sono pazienti che non rispondevano adeguatamente all' O_2 terapia (inizio precoce della CPAP) e venivano valutati per intubazione orotracheale (IOT) e ventilazione invasiva se non rispondevano adeguatamente alla CPAP. Il paziente veniva ricoverato in Terapia sub intensiva in area cardiologica per eseguire la CPAP oppure in Terapia intensiva se necessitava di IOT e gestito dai colleghi anestesisti.

Nel periodo tra il 25 febbraio ed il 13 aprile il Triage del nostro PS ha valutato 1732 pazienti: 522 dei quali (30%) avevano caratteristiche cliniche da sospetta infezione Covid-19 correlata (febbre e/o tosse e/o insufficienza respiratoria e/o contatto stretto Covid-19 +). 243 pazienti sono stati dimessi al domicilio (46%) perché paucisintomatici con indicazioni alla quarantena fiduciaria. 252 pazienti sono stati ricoverati.

In base alla diagnostica differenziale, alla stratificazione del rischio e alla successiva stabilizzazione iniziale i pazienti sono stati ricoverati per intensità di cure in 4 aree della Clinica completamente separate dalle restanti aree:

- area Covid a degenza ordinaria;
- area sub-intensiva cardiologica per i pazienti in ossigenazione a pressione positiva (CPAP);
- in Terapia intensiva se intubati;
- nei Sub-Acuti Covid dopo aver risolto il quadro acuto e in attesa di doppia negativizzazione dei tamponi, requisito necessario per rientrare al domicilio senza restrizioni.

COVID 19: IL PUNTO DI VISTA DELLE CURE SUBACUTE

DI CLINICA SAN CARLO

Epidemia: diffusione rapida, in una zona più o meno vasta, di una malattia contagiosa che colpisce quasi simultaneamente una collettività di individui.

Il 31 dicembre 2019 la Commissione Sanitaria Municipale di Wuhan (Cina) ha segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità un cluster di casi di polmonite ad eziologia ignota nella città di Wuhan, nella provincia cinese dell'Hubei. Il 9 gennaio 2020, il CDC cinese ha riferito che, come agente causale della malattia, poi denominata COVID 19 (dove "CO" sta per corona, "VI" per virus, "D" per disease e "19" indica l'anno in cui si è manifestata), era stato identificato un nuovo coronavirus, poi chiamato "Sindrome Respiratoria Acuta Grave-CoronaVirus-2" (SARS-CoV-2). Nei mesi successivi la malattia si è estesa dalla Cina a tutto il mondo, assumendo carattere di pandemia, come dichiarato l'11 marzo 2020 dal direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus.

In Italia, i primi due casi di Coronavirus, una coppia di turisti cinesi, sono stati confermati il 30 gennaio dall'Istituto Spallanzani di Roma, dove erano stati ricoverati in isolamento dal 29 gennaio. Il primo caso autoctono in Italia è stato individuato all'ospedale di Codogno (Lodi), il 18 febbraio 2020. L'epidemia ha quindi interessato, in Lombardia, inizialmente le province di Lodi, Cremona, Bergamo e Brescia.

Il primo caso di positività presso la Clinica San Carlo di Paderno Dugnano è stato riscontrato il 2 marzo; i casi sono poi rapidamente aumentati a partire dal 5 marzo, raggiungendo l'apice nella seconda metà di marzo. La Clinica, come la maggior parte degli ospedali lombardi, si è quindi trovata a dover gestire una situazione critica, caratterizzata dall'afflusso di un elevato numero di pazienti, per lo più in gravi condizioni, con necessità di ricovero, in un brevissimo intervallo di tempo. Ciò ha determinato la necessità di potenziare il numero di posti letto esistenti, creando de novo l'Unità Operativa di Cure Subacute Covid, dotata di 34 posti letto, destinati a pazienti che avevano superato la fase più grave dell'insufficienza respiratoria da SARS-CoV-2, quindi non più bisognosi di ventilazione meccanica invasiva, ma che necessitavano ancora di assistenza ospedaliera. Per la gestione del nuovo reparto è stata creata ad hoc una équipe medica multidisciplinare, attingendo alle risorse disponibili in Clinica e anche, in parte, a professionisti esterni che hanno dato la loro disponibilità per supportarci durante l'intera emergenza. Il personale medico ha visto l'alternarsi di medici internisti, cardiologi, pneumologi, anestesisti, chirurghi di varie specialità.

Il nuovo reparto ha iniziato l'attività il 23 marzo, e il 27 marzo tutti i 34 letti risultavano già occupati. Durante il periodo di attività sono stati ricoverati 117 pazienti, di cui 67 maschi e 50 femmine, per lo più (102 pazienti) provenienti dai reparti COVID per acuti della Clinica (prevalentemente la Medicina, in misura minore la Terapia Intensiva e Subintensiva); 6 pazienti sono stati ricoverati direttamente da Pronto soccorso, 5 trasferiti da RSA e 4 trasferiti da altri ospedali. La popolazione ricoverata era costituita prevalentemente da pazienti anziani, la cui età media era di 75 anni; le femmine erano significativamente più anziane dei maschi, con un'età media di 81 anni vs 70 anni. La degenza media è stata di 14 giorni, più lunga per le femmine che per i maschi (19 giorni contro 11 giorni).

I pazienti sono stati trattati secondo quanto riportato dalle esigue evidenze scientifiche in materia di COVID 19, peraltro estremamente mutevoli e in parte addirittura smentite nel corso del tempo, ricorrendo quindi all'ossigenoterapia e, variabilmente, a terapia antivirale, copertura antibiotica, eparina a basso peso molecolare, idrossiclorochina, inibitori della COX2, steroidi. L'elemento che più risaltava dall'osservazione dei pazienti nel tempo, pur coi limiti della numerosità del campione, è stato l'estrema eterogeneità delle manifestazioni cliniche e dell'evoluzione della malattia.

COVID 19 mostrava un comportamento imprevedibile, caotico, quasi anarchico.

Se è vero che colpiva prevalentemente soggetti anziani, si manifestava con quadri estremamente variabili; grandi anziani, anche compromessi, manifestavano forme decisamente paucisintomatiche, accanto ad altri, apparentemente dalle medesime caratteristiche generali, ma con manifestazioni decisamente più gravi. Analogamente degna di nota era la totale discrepanza tra la gravità radiologica e la gravità clinica, come pure le rispettive evoluzioni nel tempo, assolutamente scollegate tra loro, con insufficienze respiratorie che miglioravano nettamente pur con immagini RX pessime e altre invece estremamente lente pur con RX quasi negative.

Dal punto di vista laboratoristico, le comuni alterazioni tipiche dei quadri infettivi erano sempre estremamente modeste: leucocitosi praticamente assente, a volte lieve linfocitopenia, indici di fase acuta generalmente poco mossi, e anche qui senza alcuna correlazione col quadro clinico. Seppur l'insufficienza respiratoria dominasse, nella maggior parte dei casi, il corteo sintomatologico, COVID 19 si è dimostrata essere non solo una malattia polmonare, ma anche una virosi capace di determinare, in una piccola percentuale di pazienti, un interessamento sistemico fino a quadri di SIRS, se non addirittura di sepsi grave, con varie insufficienze d'organo. Sono stati individuati, infatti, casi di insufficienza epatica, insufficienza renale, encefalopatia, coagulopatia trombotica o emorragica, dermatopatia. In particolare, due pazienti hanno manifestato un sanguinamento retroperitoneale acuto, di cui uno ha necessitato una procedura di embolizzazione in urgenza per sanguinamento attivo da rami delle arterie lombari; un paziente ha sviluppato un'insufficienza renale acuta; due pazienti hanno sviluppato una dermatite bollosa poi evoluta in forma eritemato-desquamativa.

La maggior parte dei pazienti ha avuto un decorso favorevole.

Settantasei pazienti sono rientrati direttamente al domicilio; di questi, cinquantasette sono stati dimessi con tampone positivo e quindi posti in isolamento domiciliare obbligatorio, mentre diciannove sono rientrati a domicilio con doppio tampone negativo; per sette di loro si è resa necessaria l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata. Quattordici pazienti, asintomatici e auto-sufficienti, sono stati trasferiti presso strutture di Degenza di Sorveglianza per proseguire la quarantena, data l'impossibilità di

effettuare l'isolamento a domicilio. Tredici pazienti, una volta accertata la doppia negatività al tampone, sono stati trasferiti presso una RSA, dieci pazienti hanno visto aggravarsi le proprie condizioni, sia per il peggioramento dell'insufficienza respiratoria, sia per l'insorgenza delle complicanze già menzionate, e sono stati quindi trasferiti presso i reparti per acuti della Clinica; tre pazienti sono stati trasferiti in presso altre strutture di Riabilitazione; un paziente è stato trasferito in Hospice per patologia neoplastica terminale.

Il nostro reparto ha cessato la propria attività il 1° giugno, con la dimissione degli ultimi quattro pazienti.

L'epidemia di Covid 19 ha rappresentato un fortissima sollecitazione per il Sistema Sanitario, che ha dovuto rispondere, in tempi brevissimi, a una domanda di salute nettamente superiore all'offerta disponibile, in un contesto peraltro di carenza di risorse umane legato alle infezioni tra il personale sanitario. Ci si è trovati, con pochissimo preavviso, a dover gestire una situazione nuova, difficile, per alcuni aspetti pericolosa, per alcuni Colleghi anche molto lontana dalla abituale pratica clinica, dalla forte carica emotiva e non scevra di timori, e, non da ultimo, dall'elevato impegno fisico. Tra la fine di marzo e l'inizio di aprile, quando l'epidemia mordeva più ferocemente, di fronte all'afflusso continuo dei malati, con le quotidiane, impietose cifre sul numero dei contagi, con le carovane dei morti, non è stato facile intravedere la via d'uscita, e non è mancato un senso di impotenza, di sopraffazione, l'idea di essere su una piccola barca, sballottata nel mare in tempesta. La mancanza di linee guida e di protocolli di trattamento, nonché la sostanziale oscurità della storia naturale di COVID 19, ha generato non poche difficoltà nella gestione dei pazienti. All'aspetto puramente clinico si aggiungevano le continue, mutevoli, talora contraddittorie indicazioni da parte degli organi istituzionali circa la segnalazione, il tracciamento, le modalità di gestione post ricovero dei pazienti, che, oltre ad alimentare il fuoco dell'incertezza, pure accrescevano la mole del lavoro quotidiano. Tutto ciò ha richiesto, ininterrottamente, il massimo impegno, professionalità e capacità di adattamento.

Abbiamo vinto una battaglia. O forse non siamo stati noi a vincere, è il nemico che si sta ritirando, ormai sazio, dopo aver saccheggiato e devastato peggio di una guerra. Forse, dal caotico rimescolamento dei nucleotidi del suo RNA, lo stesso che ha provocato lo spillover, il salto di specie, si è generata una sequenza non più così letale per l'essere umano.

Non abbiamo capito molto di COVID 19, va detto, ma dovremmo aver capito che siamo vulnerabili, che le epidemie esistono ancora, anche nei paesi cosiddetti ricchi o evoluti. Senza più la peste, il tifo, il colera, forse ce le eravamo scordate e dovremmo anche ammettere che per questa epidemia non eravamo pronti.

È poco più di un'influenza, diceva qualche saputo accademico.

E' procurato allarme, diceva qualche improvvido politico.

Impariamo la prudenza. Impariamo a prevenire le emergenze, non a inseguirle.

Dott. Lorenzo Magni
Ref. Cure Sub Acute

STATO ATOPICO E RESISTENZA A SARS-CoV 2 (Covid 19)



Dott. Riccardo Asero

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica

Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo SARS-CoV-2 è un virus nuovo nei confronti del quale non esiste memoria immunologica alcuna.

In una situazione del genere, avvenuta l'infezione, la prima linea di difesa dell'organismo è rappresentata dalla cosiddetta immunità innata, che precede lo sviluppo dell'immunità adattativa fondata sulla risposta anticorpale specifica.

L'immunità innata si basa su elementi sia umorali sia cellulari (es., cellule Natural Killer [NK], e cellule T gamma/delta) che uccidono le cellule infettate limitando in tal modo l'invasione virale e secernono citochine pro-infiammatorie e stimolanti la risposta immunitaria adattativa anticorpo-mediata.

L'infezione da SARS-CoV-2 è caratterizzata da una grande variabilità dell'espressione clinica che può andare dalla completa assenza di manifestazioni alla polmonite atipica severa che necessita di ventilazione meccanica e che molto spesso ha prognosi infausta (1). I casi più severi di Covid-19 sono caratterizzati da un fenomeno immunologico detto "IL-6 cytokine storm" (tempesta citochinica IL-6), una situazione di abnorme infiammazione la cui coincidenza temporale con l'insorgenza della risposta adattativa suggerisce un possibile ruolo patogenetico della risposta immunitaria. In effetti, ci sono due fenomeni assai suggestivi a tale riguardo: a) la tempesta citochinica si verifica in soggetti normalmente immunocompetenti; e b) pazienti affetti da agammaglobulinemia infettati da SARS-CoV-2 sono guariti senza problemi polmonari di rilievo (2).

È quindi probabile che sia la risposta immunitaria più del virus in sé a causare i fenomeni infiammatori che si osservano nelle forme più severe di Covid-19. In questi casi il virus indurrebbe un marcato sovvertimento della risposta immunitaria che porta all'iper-espressione di oltre 150 citochine infiammatorie le più importanti delle quali sono IFN-gamma, TNF-alfa, e IL-6 che causano febbre, debolezza, sintomi simil-influenzali, disfunzione endoteliale con abnorme aumento della permeabilità vascolare, cardiomiopatia, ipotensione, danno polmonare e attivazione della cascata della coagulazione con conseguente coagulazione intravasale disseminata (3). La tempesta citochinica non si verifica invece nel paziente con infezione non complicata da SARS-CoV-2 (4).

Lo stato atopico (o allergico) è una situazione geneticamente determinata caratterizzata dalla predisposizione a produrre una risposta immunitaria di tipo "allergico" (Th2) nei confronti di sostanze del tutto innocue per i soggetti non atopici. La risposta immunitaria di tipo Th2 è caratterizzata dalla differenziazione di cellule T CD4+ "naïve" in cellule Th2 effettrici con conseguente attivazione di eosinofili, mastociti e produzione di IgE. La risposta immunitaria Th2 si fonda sull'iper-espressione di citochine quali IL-4, IL-5, e IL-13 (5) del tutto diverse da quelle coinvolte nella risposta ai virus (che appartengono alla cosiddetta risposta Th1). **In corso di infezione da SARS CoV 2, la risposta immunitaria Th2 controilancerebbe la risposta Th1, con possibile limitazione dei danni tissutali indotti da quest'ultima** (6). Questo dato, unitamente alla recente osservazione che i soggetti allergici presentano una minore espressione del recettore ACE-2 (7) (il recettore del virus SARS-CoV-2) ha portato ad ipotizzare che **gli allergici potrebbero essere più difesi dal Covid 19 dei non-allergici e, se infettati, potrebbero sviluppare una malattia di minore severità.**

Questa seconda ipotesi sembra essere confermata da uno studio multicentrico osservazionale condotto su oltre 500 pazienti ricoverati per Covid-19 coordinato dal nostro servizio di Allergologia e Immunologia clinica. I pazienti con polmonite atipica sono stati divisi (al termine della loro permanenza in ospedale per guarigione o decesso) in lievi, severi, o molto severi a seconda che non avessero avuto bisogno di assistenza respiratoria, o avessero necessitato di assistenza respiratoria non-invasiva (C-PAP) o invasiva (ventilazione meccanica in terapia intensiva). **Lo studio (8) ha dimostrato che una storia clinica di allergia si associava (con un altissimo grado di significatività statistica) ad un andamento di grado lieve della malattia, indipendentemente da tutti gli altri cofattori considerati (età, sesso, ipertensione, cardiopatie, diabete, etc.).**

In conclusione, non si può ancora affermare che l'allergico respiratorio sia meno predisposto a contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 (per questo occorreranno studi epidemiologici di popolazione basati sulle indagini sierologiche per il Coronavirus) mentre sembra abbastanza probabile che, **una volta contratta l'infezione, abbia maggiori probabilità di andare incontro ad un decorso clinico più lieve con scarse complicanze.**

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020. [e-pub] DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
- 2) Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Favorable outcome of COVID19 in two patients with X-linked agammaglobulinemia. *Pediatric Allergy Immunol* 2020; doi.org/10.1111/pai.13263
- 3) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020
- 4) Zhe Xu, Lei Shi, Yijin Wang, Jiyuan Zhang, Lei Huang, Chao Zhang, Shuhong Liu, Peng Zhao, Hongxia Liu, Li Zhu, Yanhong Tai, Changqing Bai, Tingting Gao, Jinwen Song, Peng Xia, Jinghui Dong, Jingmin Zhao, Fu-Sheng Wang. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420–22.
- 5) Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 271–282.
- 6) Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ*. 2000;321(7258):424
- 7) Jackson JJ, Busse WW, Bacarier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor, ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020, in press.
- 8) Scala E, Abeni D, Tedeschi A, Manzotti G, et al. Atopic status is associated with less severe complications of Covid-19.

LA CHIRURGIA AI TEMPI DEL COVID



Dott. Luigi Castelli
Resp. U.O. Chirurgia Generale
Direttore Dipartimento chirurgico

L'emergenza COVID-19 ha condizionato pesantemente lo svolgimento delle attività chirurgiche intese come ricoveri, interventi, prestazioni ambulatoriali in tutti gli ospedali e luoghi di cura, al punto che in molte realtà sono state bloccate completamente.

In Clinica San Carlo, nel mese di marzo, nel giro di pochi giorni tutto il piano del Dipartimento Chirurgico è stato trasformato in un reparto per pazienti COVID e i ricoveri dei reparti chirurgici (Ortopedia, Chirurgia Vascolare, la Sezione del Piede Diabetico, la Chirurgia Generale), limitati alle urgenze ed agli interventi non procrastinabili, sono stati effettuati al terzo piano della Clinica.

Tre chirurghi vascolari e sette chirurghi generali sono stati destinati alla gestione dei pazienti ricoverati nel reparto COVID.

I colleghi ortopedici si sono prodigati per informare quotidianamente i familiari dei pazienti ricoverati e per coprire i turni di guardia che i colleghi completamente dedicati alla cura dei COVID lasciavano sguarniti.

Per quanto riguarda la Chirurgia Generale il rapporto, abbastanza stabile negli anni, tra interventi in elezione ed interventi in urgenza, solitamente 60% - 40%, nei primi 5 mesi dell'anno si è invertito, arrivando, nei mesi con il picco epidemico, a 20% - 80%.

Gli interventi su pazienti positivi o sospetti COVID sono stati effettuati utilizzando i percorsi e i protocolli condivisi con la Direzione Sanitaria, comprendenti il corretto uso dei dispositivi di protezione individuale (DPI) sin da subito, senza attendere le disposizioni ministeriali o regionali diramate qualche tempo dopo la dichiarazione dell'emergenza COVID-19.

I pazienti positivi o sospetti sono stati condotti in blocco operatorio attraverso percorsi riservati ed operati in una sala dedicata.

Il blocco operatorio della Clinica, come la quasi totalità dei blocchi degli Ospedali italiani, non prevede sale operatorie a pressione negativa, come sarebbe auspicabile per pazienti che trasmettono l'infezione attraverso droplets o manovre che generano aerosol, per tale motivo è stata ridotta al minimo durante le manovre di intubazione la presenza di personale in camera operatoria ed è stata sospesa ogni attività nelle altre sale.

Gli operatori sanitari sono stati provvisti di mascherina chirurgica e filtranti facciali FFP2/3, visiera, doppio paio di guanti chirurgici, camice idrorepellente, cuffia copricapo, calzari.

La vestizione-svestizione è sempre stata condotta in coppia per verificare reciprocamente il corretto rispetto dei vari passaggi.

Massima attenzione è stata infine rivolta all'aspirazione dei fumi generati dal bisturi elettrico ed alla gestione dell'anidride carbonica nel corso di interventi eseguiti in laparoscopia.

Ancor maggiore attenzione è stata prestata alla sanificazione degli ambienti al termine dell'intervento.

In conclusione, possiamo affermare che l'esperienza del COVID ci ha indotto a modificare l'organizzazione del dipartimento chirurgico della Clinica al fine di poter supportare il Servizio Sanitario Regionale in una situazione di così vasta emergenza ma è stata anche l'occasione per Noi chirurghi di sviluppare skills nuove e prepararci per un'eventuale (e speriamo di no) ripresa del COVID.

CURARE E' INNANZITUTTO COMUNICARE



Dott. Alderino Dalla Pria

Resp. U.O. Ortopedia e Traumatologia

Quando un nostro familiare, un amico o uno stretto conoscente si ammala e necessita di un ricovero ospedaliero, desideriamo esprimere la nostra vicinanza e il nostro affetto con una telefonata o meglio ancora con la nostra presenza, andando a fargli visita. Se poi si tratta di un genitore, di un figlio o del consorte, aspettiamo solo l'orario di visita per poterlo confortare con la nostra presenza e verificare di persona le condizioni di salute. Questo è quanto avviene regolarmente da quando esistono gli ospedali e i luoghi di cura.

Ma come proiettati in un'altra dimensione, quasi calati in un mondo surreale, dalla fine del mese di febbraio dell'anno in corso tutto ciò non è stato possibile per le note vicende legate alla pandemia da COVID19.

Vi lascio immaginare la sofferenza del paziente da un lato, e non da meno quella dei familiari, impossibilitati a vedere il proprio caro ricoverato, spesso accompagnato al Pronto Soccorso per una patologia respiratoria acuta o uno stato febbrile, e poi sottratto, quasi strappato con forza all'affetto di sempre, senza più poterlo vedere per giorni.

Per non parlare poi dei più anziani, magari incapaci di usare e gestire un telefono cellulare o i malati più gravi intubati nella terapia intensiva o sommersi da maschere di ossigeno a pressione forzata per tenere in vita i propri polmoni aggrediti di ora in ora dall'incombere del virus malefico.

E' in questa realtà, quasi da film di fantascienza, che i medici dell'U.O. di Ortopedia e Traumatologia della Clinica San Carlo, non impegnati nei reparti di medicina o di terapia intensiva, si sono proposti per far arrivare quotidianamente notizie ai familiari dei pazienti ricoverati.

Con un contatto telefonico giornaliero, si è così instaurato un rapporto solidale e di fiducia tra medici e famiglie; dove, anche quando le notizie non erano del tutto positive, la preoccupazione non aveva mai il sopravvento, e la telefonata si chiudeva con la speranza che la notizia, l'indomani, avrebbe potuto portare un segnale di speranza.

E' stata un'esperienza profonda e toccante, abbiamo condiviso con tante famiglie percorsi che si sono risolti positivamente con la dimissione e la guarigione dei Loro cari, ma anche con altre dove tutto ciò non è accaduto e la malattia si è conclusa con il decesso.

Ma da parte di Tutti abbiamo ricevuto un "grazie" sincero, e questa è stata la più bella gratificazione che potessimo ricevere, consapevoli di aver, in parte, attenuato le sofferenze di tutte quelle persone che non hanno potuto vedere i propri cari così a lungo.

Sicuramente la nostra crescita professionale ne ha tratto beneficio.

E' stato un insegnamento che ci permetterà, d'ora in avanti, di ricordarci di porre sempre maggior attenzione alle famiglie dei nostri pazienti, nel dare Loro comunicazioni puntuali ed esaurienti sullo stato di salute dei loro cari, consapevoli che le cure non si fanno solo con i farmaci o con il bisturi, ma anche con il dialogo e le relazioni umane con le persone.

I Medici dell'Unità Operativa di Ortopedia

NEWS



Dott. Robert Stubinski
Resp. U.O. di Urologia

Dr. Robert Stubinski

NUOVO PRIMARIO DELLA U.O. di UROLOGIA

A far data dallo scorso 1° Luglio, il dott. Robert Stubinski è il nuovo Responsabile della nostra Urologia.

Esercita la professione nell'ambito milanese da oltre 20 anni dopo aver svolto la sua attività a Genova, in Francia e negli USA.

La sua formazione chirurgica è avvenuta in centri di alta complessità multi-specialistica e riguarda la chirurgia oncologica, la chirurgia laser, le patologie litiasiche urinarie e le complesse ricostruzioni anatomiche vescicali, uretrali e delle vie escretrici. Tali procedure vengono eseguite con tecniche mini-invasive, endoscopiche, percutanee, laparoscopiche.

EMERGENZA CORONAVIRUS:

II ROTARY MILANO SUD – EST

AL FIANCO DELLA CLINICA POLISPECIALISTICA SAN CARLO DI PADERNO DUGNANO

Lo scorso marzo il Rotary Club Milano Sud-Est ha organizzato una cordata di donatori che ha permesso la raccolta di oltre 30.000 euro destinati alla Clinica San Carlo per l'emergenza Covid-19 e, in particolare, per contribuire all'acquisto dell'analizzatore e dei kit di tamponi rapidi Qiasat® per eseguire la PCR per il virus SARS-Cov2.

La delegazione del Rotary Club, lo scorso 7 Luglio, ha visitato il Laboratorio di Microbiologia e Virologia della Clinica San Carlo, dove è stato posizionato l'analizzatore e affissa la targa commemorativa.

L'Ingegnere Giovanni Contini – precedente Presidente del Rotary Club Milano Sud - Est racconta così l'iniziativa di solidarietà:

“Nei primi di marzo i soci del Rotary Club Milano Sud-Est, su iniziativa di Roberto Foadelli e di Mario Tardini, a seguito di una serie di telefonate con il nostro socio dottor Guido Moreo, che ci illustrava la necessità di dotare la Clinica San Carlo di strumenti di diagnosi virologica rapida, decidevano di destinare l'ammontare raccolto in questa azione rotariana per l'acquisto degli strumenti indicati dall'amico Guido Moreo. La crisi Covid stava assumendo dimensioni imprevedibili: abbiamo subito risposto a questo appello nello spirito filantropico rotariano. Ci sembrava il modo migliore per renderci utili nel momento di difficoltà, soprattutto nei confronti di una realtà (la Clinica San Carlo di Paderno Dugnano) impegnata nell'emergenza Covid-19 alle porte della città di Milano”.

La dottoressa Patrizia Bernardelli – Presidente della Clinica San Carlo – ringrazia così il dottor Moreo e il Rotary Club Milano Sud-Est:

“Siamo grati della solidarietà che il Rotary Club Milano Sud-Est ha dimostrato alla Clinica San Carlo. Sono gesti concreti di vicinanza che, oltre a portare un miglioramento concreto nella nostra attività di diagnosi e cura, creano un filo di energia positiva che unisce lo staff sanitario alla comunità circostante, dandoci ancora più forza e determinazione a prenderci cura dei nostri pazienti”.



INAUGURATO IL NUOVO SMERALDO MEDICAL CENTER

Dal 24 giugno scorso è attivo all'interno di Clinica San Carlo lo **SMERALDO MEDICAL CENTER**, ambulatorio poli-specialistico esclusivamente solvente e in convenzione con i principali fondi assicurativi.

Lo **SMERALDO MEDICAL CENTER** eroga visite specialistiche ed esami strumentali nelle principali specialità, in uno spazio esclusivo, confortevole e con la massima attenzione all'accoglienza riservata alla cura dei nostri pazienti.

Sito nel nuovo ospedale, al primo piano, consta di 8 ambulatori e un front-office dedicato per gestire delle prenotazioni ed accettazioni.

ORARI APERTURA

Lo **SMERALDO MEDICAL CENTER** è aperto:
da lunedì a venerdì, dalle 9.00 alle 19.00, ed il sabato dalle 9.00 alle 13.00.

PER INFORMAZIONI E PRENOTAZIONI

è possibile fin da subito contattare i canali dedicati:



Tel. 02.99038704

Mob. 324.0107875

Centralino 02.990601 (tasto 1)

E-mail: privati.smeraldo@clnicasancarlo.it