

# 1 INQUADRAMENTO STORICO. COVID-19 VERSUS SARS, MERS E PANDEMIE INFLUENZALI

Giampiero Carosi

La pandemia di COVID-19 rappresenta una minaccia alla salute globale con un impatto senza precedenti negli ultimi 100 anni. Bisogna infatti risalire alla pandemia di influenza “spagnola” del 1918-1919, che provocò fra 50 e 100 milioni di morti, per trovare un evento epidemico infettivo di gravità paragonabile in termini di morbosità e di letalità. Tuttavia, i due eventi sono difficilmente raffrontabili perché lo scenario sociale, economico e sanitario è da allora profondamente mutato.

La COVID-19 (*coronavirus disease – year 2019*) si è manifestata nella provincia cinese di Hubei, con epicentro nella città di Wuhan, negli ultimi mesi del 2019. Il 31 dicembre 2019 la Cina ne ha notificato ufficialmente la presenza all’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS; WHO). È stato identificato come agente causale un nuovo Coronavirus strutturalmente correlato al virus che causa la sindrome respiratoria acuta grave (*severe acute respiratory syndrome, SARS*) e pertanto denominato SARS-CoV-2.

I Coronavirus, considerati a lungo alla stregua di banali virus respiratori stagionali (virus “del raffreddore”), in realtà negli ultimi 18 anni sono stati responsabili di patologie gravate da elevata mortalità: la SARS appunto (nel 2002), epidemia apparentemente risoltasi nel 2003, e la sindrome respiratoria mediorientale (*Middle East respiratory syndrome, MERS*), manifestatasi nel 2012 e tuttora presente con casi sporadici. L’apparente scomparsa in due anni della SARS e la limitata diffusione geografica della MERS hanno fatto sì che inizialmente l’epidemia da COVID-19 sia stata sostanzialmente sottovalutata, ritenuta limitata alla Cina e ad alcuni Paesi asiatici prossimi (Corea, Taiwan, Giappone, Thailandia, Vietnam e Singapore) e prontamente estinta da appropriate misure di confinamento (*lockdown*), isolamento e quarantena adottate in quei Paesi, con strategie differenti ma tutte efficaci, almeno nel fronteggiare la “prima ondata”.

Suddivisi in 4 generi (Alfa, Beta, Delta e Gamma), i Coronavirus umani includono 4 specie (HCoV 229E, NL63, OC43 e HKU1) infettive per l’uomo, endemiche globalmente e responsabili fra il 10 e il 30% delle infezioni virali respiratorie dell’uomo. Queste specie sono correlate a una grande varietà di specie presenti nei pipistrelli, il che suggerisce che il pipistrello rappresenti il principale serbatoio naturale di questi virus. Si ritiene altresì che mammiferi peridomestici possano fungere da ospiti intermedi in cui, a seguito di ricombinazioni e mutazioni, si generano varianti genetiche che possono essere responsabili del “salto di specie” all’uomo.

L’avvento della SARS nel 2002, manifestatasi con casi di polmonite atipica grave nella provincia cinese di Guangdong, ha suscitato a suo tempo grande allarme per la rapida diffusione a una ventina di Paesi tramite i viaggi internazionali. È stata per la SARS ipotizzata una trasmissione zoonotica, a partire dai pipistrelli, con l’intervento di un ospite intermedio (il furetto, lo zibetto). È stato identificato come agente causale un beta-coronavirus, denominato SARS-CoV. La glicoproteina di superficie *spike* rappresenta l’elemento patogenetico responsabile dell’attacco ai recettori della cellula ospite, identificati in ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*). La presentazione clinica acuta (febbre, tosse, dispnea e, occasionalmente, diarrea profusa), la necessità del ricorso alla ventilazione meccanica nel 30-40% dei casi, la letalità (intorno al 10%) e i fattori di rischio (età avanzata, comorbidità) sono stati ampiamente descritti nella letteratura medica, così come è stata documentata la trasmissione respiratoria interumana, soprattutto nosocomiale, e lo *shedding* virale tardivo, dopo circa 7 giorni, riferibile alla localizzazione di ACE2 nel tratto inferiore dell’albero bronchiale.

La trasmissione del virus causale di SARS-CoV è primariamente aerogena (*droplets e/o aerosol*) ma altre vie sono certamente in causa (le mani, i fomenti ecc.). Varie modalità di contagio sono state descritte, dal contatto diretto con animali infetti al ruolo di “superdiffusori”. Ma

soprattutto è stato affermato il concetto della trasmissione zoonotica, per cui virus animali possano compiere un “salto di specie” e infettare l’uomo. Di fatto, prima che l’epidemia potesse essere bloccata, 8.098 soggetti sono stati contagiati e 774 sono deceduti, pertanto con un indice di letalità del 9,6%. Il costo economico globale è stato valutato fra 30 e 100 miliardi di dollari.

Nel 2012 un altro betacoronavirus altamente patogeno è salito alla ribalta, identificato nell’escreato di un soggetto saudita deceduto per insufficienza respiratoria. Denominato MERS-CoV, questo virus ha provocato un’epidemia che ha avuto un comportamento epidemiologico differente da quello sostenuto da SARS-CoV perché è rimasta limitata a un’area ristretta, il Medio Oriente, dove continua a manifestarsi con casi sporadici di trasmissione interumana di origine zoonotica, responsabile di limitati casi di contagio comunitario e di esplosivi focolai epidemici nosocomiali, sovente sostenuti dalla presenza di “superdiffusori”. Il serbatoio naturale, ancora una volta, è stato ipotizzato nei pipistrelli e l’ospite intermedio della trasmissione all’uomo attribuito a un camélide, precisamente al dromedario.

Il carico globale di casi è stato di 2.494 al novembre del 2019 e ha comportato la necessità di ricorso alla ventilazione meccanica nel 50-90% dei casi. Sono stati registrati 858 morti e pertanto un indice di letalità del 36%, interessante nell’80% pazienti di età < 65 anni. Anche sotto il profilo clinico MERS differisce da SARS poiché, accanto a gravi casi di polmonite atipica, causa prevalentemente una grave sindrome gastrointestinale e insufficienza renale acuta, legandosi a recettori dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) presenti nelle basse vie respiratorie ma anche nel tratto intestinale e nel rene. Benché non abbia internazionalmente suscitato allarme per il limitato impatto sui sistemi assistenziali, MERS-CoV nel 2017 è stato posto da WHO nella lista prioritaria dei virus patogeni insieme a SARS-CoV.

L’importanza di focalizzare l’attenzione su questa lista di allarme è stata confermata dalla segnalazione, da parte delle autorità sanitarie cinesi, di un focolaio di polmonite atipica grave nella città di Wuhan, segnalando così l’emergenza di un terzo virus patogeno zoonotico della famiglia Coronavirus, di cui già il 10 gennaio 2020 è stato sequenziato l’intero genoma. L’omologia con SARS-CoV e l’affinità per i recettori ACE2 hanno consentito la denominazione di SARS-CoV-2 e la previsione di una potenziale diffusione epidemica, già inizialmente sostenuta dalla dimostrazione di una trasmissione interumana nel personale di assistenza dell’Ospedale di Wuhan con la morte del medico, il dott. Li Wenliang, che per primo segnalò la nuova malattia com’era avvenuto per il SARS-CoV (che era costato la vita a un medico infettivologo italiano, Carlo Urbani, in Vietnam). L’indice di letalità nella casistica cinese è inferiore rispetto alla SARS, dell’ordine del 4,2%, ma l’allarme internazionale è stato da subito molto più elevato per la dimostrazione di una rapida diffusione globale, con un numero crescente di casi rilevati in Medio Oriente (prevalentemente in Iran) e, presto, in Europa, tanto che l’11 marzo 2020 l’OMS ha dichiarato lo stato di pandemia, essendo stati registrati casi in tutti i continenti: in vari Paesi dell’Asia e poi dell’America del Nord e del Sud, in Africa e in Australia.

Il raffronto fra COVID-19, SARS, MERS e le pandemie influenzali del 1918 e del 2009 ci consegna un quadro in cui si evidenziano analogie ma spiccano anche alcune importanti marcate differenze (Tabella 1).

In sintesi COVID-19 presenta un indice di trasmissibilità  $R_0$  (in assenza di interventi di contenimento) medio di 2,5, nettamente più elevato rispetto all’influenza 1918 (indice  $R_0 = 2,0$ ) e 2009 (indice  $R_0 = 1,7$ ), un periodo di incubazione più protratto (4-12 giorni vs 2 giorni per l’influenza), una prevalenza di casi di malattia lieve non necessitante di ospedalizzazione simile all’influenza ma un quoziente nettamente più elevato di casi di malattia grave necessitanti di ricovero in terapia intensiva rispetto all’influenza e, soprattutto, un’incidenza nettamente inferiore di malattia e di letalità nei bambini e nei soggetti con età inferiore a 65 anni (0,6-2,8%) rispetto alle pandemie influenzali (in cui queste classi di età figurano nell’80-95% dei casi).

Si evidenziano pertanto numerosi *punti di contatto* fra influenza pandemica e COVID-19:

**TABELLA 1** Raffronto fra SARS, MERS, COVID-19 e pandemie influenzali\*

Caratteristiche	SARS, 2002	MERS, 2012	COVID-19, 2019	Influenza, 1918	Influenza, 2009
Indice di riproduzione $R_0$	2,9	3,0	2,4-2,7	2,0	1,7
Periodo di incubazione (giorni)	2-7	2-10	4-12	u.k.	2
Periodo di infettività	Sintomatici	Sintomatici	Pre-sintomatici, asintomatici, sintomatici	Pre-sintomatici, sintomatici	Pre-sintomatici, sintomatici
Mediana di età dei casi (anni)	65	50	~50	?	?
Maschi/Femmine	M	M	M/F	M	M/F
Distribuzione pandemica	26 Paesi	27 Paesi	220 Paesi	Elevata	Limitata
Totale dei casi	8.096	2.519 (gennaio 2020)	180,5 milioni (giugno 2021)	> 100 milioni	1.632.710
Totale dei morti	774	866	4 milioni (giugno 2021)	> 50 milioni	18.449
Proporzione malattia lieve	Bassa	Bassa	Alta	Alta	Alta
Proporzione dei ricoverati	> 70%	> 80%	~20%	Bassa	Bassa
Proporzione in terapia intensiva	40%	80%	1/20.000	n.d.	1/100.000
Proporzione di morti < 65 anni	u.k.	u.k.	5%	95%	80%
Fattori di rischio per malattia grave o morte	Età, comorbidità	Età, comorbidità	Età (> 70 anni) comorbidità	Età (< 60 anni)	Età (< 60 anni)

Legenda: u.k. = ignoto, n.d. = non determinato.

- la presenza come elementi patogenetici chiave di *spikes* sulla superficie virale (nei virus influenzali la presenza di glicoproteine H e N come punti di attacco a recettori dell'acido sialico, codificati dal genoma RNA);
- gli aspetti diagnostici: diagnosi diretta mediante tamponi molecolari PCR, test rapidi antigenici e diagnosi indiretta sierologica. Test combinati per COVID-19 e influenza potranno essere introdotti utilmente nella routine nelle prossime stagioni influenzali;
- la trasmissibilità aerogena: *droplets*, aerosol ma anche fomit e veicoli (mani);
- la persistenza in condizioni di latenza in numerosi serbatoi naturali animali;
- la potenzialità epidemica (aumento della mortalità) e pandemica (diffusione globale) sostenuta da caratteristiche di contagiosità e virulenza (regolate da aspetti genetici distinti), di suscettibilità dell'ospite, di adattamento del virus all'ospite;
- la risposta immunitaria: mucosale (IgA), rappresentata da anticorpi neutralizzanti protettivi; sierica (IgG, IgM), rappresentata da anticorpi inibenti; cellulare T linfocitaria;
- l'esaltata risposta immunitaria ("tempesta citochinica"), responsabile della gravità delle malattie;
- gli aspetti clinici, primitivamente respiratori con presenza di sintomi sistemici subentranti nelle forme di malattia grave;
- l'extramortalità prevalentemente cardiocircolatoria;
- la prevalenza elevata di infezione asintomatica, paucisintomatica e di malattia lieve;
- la frequente emergenza di mutazioni e di "varianti" virali.

Esistono altresì nette *differenze*:

- le popolazioni "a rischio", pressoché esclusivamente rappresentate dall'età avanzata e dalla presenza di comorbidità nella COVID-19 e prevalentemente dai bambini e dai giovani adulti nelle influenze pandemiche;
- la più elevata contagiosità, ma soprattutto la presenza nella COVID-19 di una significativa presenza di casi critici che richiedono il ricovero in terapia intensiva e ventilazione meccanica assistita [intubazione, ossigenazione extracorporea a membrana (*extra corporeal membrane oxygenation*, ECMO)];
- il pleiomorfismo patogenetico: il più elevato rischio nella COVID-19 di "tempesta citochinica" e di turbe emocoagulative (coagulazione intravascolare disseminata);

- la suscettibilità globale della popolazione, priva di difese immunitarie a fronte di un virus "nuovo" nella COVID-19;
- i sistemi igienistici di prevenzione: distanziamento sociale, dispositivi di protezione individuale, lavaggio frequente delle mani, isolamento e *contact tracing*, più tassativamente raccomandati nella COVID-19;
- del tutto recentemente sono disponibili per COVID-19 farmaci specifici (anticorpi monoclonali, antivirali) altamente efficaci se impiegati nei primi 3-5 giorni dell'insorgenza dei sintomi.

In definitiva, COVID-19 rappresenta una minaccia a livello mondiale che, per quanto l'avvento di una pandemia fosse prevedibile, ha sorpreso per la rapida estensione del contagio e per la gravità della malattia condizionata da diversi moventi patogenetici ("tempesta citochinica", turbe della coagulazione).

COVID-19 coinvolge non solo i polmoni ma una molteplicità di organi e lascia come reliquiati la possibilità di *sequele* invalidanti (*long Covid*), in primis neurologici, polmonari, cardiovascolari e renali. Inoltre, comporta gravi *riflessi sociali* poiché le popolazioni più vulnerabili non possono evitare di esporsi al rischio di contagio e più spesso presentano comorbidità [diabete, obesità, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ecc.]. Ciò senza contare i *riflessi economici*, documentati da una caduta del prodotto interno lordo (PIL) nel mondo, superiore non solo alla crisi bancaria del 2008 ma anche alla grande depressione del 1929.

Ad oggi 5 vaccini (2 a mRNA, 2 a vettore adenovirale e 1 a proteine ricombinanti) sono stati approvati da FDA ed EMA e sono in uso in campagne vaccinali attualmente estese soprattutto in Nord America e in Europa. Numerosi altri vaccini (cinesi, russi, cubani ecc.) sono impiegati in aree economicamente svantaggiate o a economia intermedia (Russia, Cina, Sudafrica, Brasile ecc.).

Il tempo dovrà chiarire una serie di quesiti sul tipo di protezione conferita, sulla durata della protezione, sulle specifiche schedule vaccinali ecc. Come è successo per i farmaci anti-HIV, sarà eticamente doveroso rendere i vaccini disponibili ovunque a costi accettabili e fornirli gratuitamente alle persone che abitano 3/4 del pianeta e che vivono tuttora in condizioni di sottosviluppo e di povertà.

Nella presente edizione di *Harrison - Principi di Medicina Interna* l'influenza è trattata nel **Capitolo 195**, così come a SARS e a MERS sono dedicati specifici paragrafi nei **Capitoli 117** e **194**. Dedicheremo un approfondimento a COVID-19 in questo capitolo, dando speciale rilievo alla situazione italiana.

## ■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- Fauci A, Lane HC, Robert R, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med.* 2020; 382:1268-1269.
- Flannery B et al. Systematic testing for influenza and COVID-19 among patients with respiratory illness. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 20; ciaa1023.
- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections - More than just the common cold. *JAMA.* 2020 Feb 25; 323 (8):707-708.
- Petersen E et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20:e238-e244.
- Rabaan AA et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV: a comparative overview. *Le infezioni in Medicina.* 2020; 2:174-184.

## NOMENCLATURA E DEFINIZIONI

**SARS-CoV-2** (*severe acute respiratory syndrome - coronavirus type 2*) Virus respiratorio che si trasmette da uomo a uomo tramite stretti contatti principalmente per via aerogena. È causa di COVID-19.

**Covid-19** (*coronavirus infection disease - year 2019*) Malattia infettiva contagiosa, altamente trasmissibile, con potenzialità epidemica, a insorgenza improvvisa, caratterizzata da almeno uno tra i seguenti sintomi e segni: febbre, tosse e difficoltà respiratoria, in assenza di altra causa che spieghi la presentazione clinica. Vi è riscontro sovente di polmonite interstiziale bilaterale, possibilità di manifestazioni extrapulmonari interessanti vari organi e distretti: cuore, rene, fegato, sistema nervoso ecc. Nei casi gravi può svilupparsi una sindrome di disfunzione respiratoria acuta (ARDS) e di insufficienza multiorgano (MOF) sostenuta patogeneticamente da una “tempesta citochinica” scatenata da iperinflammazione e iperimmunità. La letalità è condizionata da vari fattori di rischio: età avanzata, oltre a 60 anni, sesso maschile, patologie preesistenti (cardiovascolari, polmonari, diabete, tumori, obesità ecc.). La maggiore importanza nosografica della COVID-19 è legata all’impatto determinato sui sistemi sanitari dall’occorrenza simultanea di molti casi gravi, in particolare necessitanti del ricorso alla terapia intensiva. Dato il carattere altamente diffusivo, nell’attuale situazione di pandemia minore importanza per la diagnosi rivestono i fattori epidemiologici anamnestici: stretto contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19 e/o presenza di viaggi e residenza in aree in cui è segnalata un’intensa trasmissione locale, nei 14 giorni precedenti l’insorgenza dei sintomi. La prevenzione dipende dai tradizionali metodi igienistici di contenimento dell’epidemia e soprattutto dalla campagna di vaccinazione di massa.

**Caso confermato di COVID-19** Si intende la conferma virologica di infezione da SARS-CoV-2 effettuata con metodiche Real Time PCR certificate in Italia presso laboratori di riferimento regionali o accreditati e/o presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS), anche indipendentemente dalla presenza di segni e sintomi clinici. Nella definizione rientra non solo la malattia ma anche l’infezione, essendo associata la possibilità di trasmissione da parte di soggetti asintomatici, pre-sintomatici e paucisintomatici e il loro ruolo sostanziale nel sostenere la diffusione epidemica. Questo concetto è importante al fine di consentire ovunque una raccolta dei casi uniforme e completa.

**Caso sospetto di COVID-19** Si intende la situazione di un paziente con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria), in assenza di altra eziologia che ne spieghi pienamente la presentazione clinica. Tutti i casi sospetti richiedono l’esecuzione di test diagnostico.

**Caso probabile di COVID-19** Si intende la situazione di un caso sospetto in cui il risultato del test di Real Time PCR per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente.

**Caso guarito di COVID-19** Si intende la situazione di un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche associate alla

malattia causata da SARS-CoV-2 virologicamente documentata, diventi asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata e risulti negativo al test per la ricerca di SARS-CoV-2.

**Clearance del virus** Si intende la scomparsa di RNA di SARS-CoV-2 rilevabile nei fluidi corporei, sia in paziente che ha avuto sintomi e segni di COVID-19, sia in soggetto asintomatico.

**Long COVID** Si intende la presenza, a distanza di tempo dalla guarigione clinica, di sequele principalmente rappresentate da sindromi neurologiche.

**Reinfezione** Si intende la presenza di una “nuova” manifestazione di COVID-19 in un paziente già “guarito” che risulti infetto da un ceppo di SARS-CoV-2 geneticamente differente rispetto all’originale. Il concetto va tenuto distinto da “recidiva”, che si applica ai casi in cui si riscontri nella nuova manifestazione la presenza di un ceppo virale geneticamente uguale.

**Casi non vaccinati di COVID-19** Si intendono tutti i soggetti notificati con una diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 che non hanno mai ricevuto una dose di vaccino specifico o che sono stati vaccinati con prima o monodose entro 14 giorni dalla diagnosi (ossia prima del tempo necessario a sviluppare una risposta immunitaria almeno parziale al vaccino).

**Decesso** Si intende decesso risultante da una malattia clinicamente compatibile in un caso confermato o probabile di COVID-19, a meno che non vi sia una chiara causa di morte alternativa non correlabile al COVID-19 (es. trauma).

**Letalità** Numero di decessi a causa della malattia diviso per il numero totale dei soggetti affetti da quella malattia.

**Mortalità** Numero dei decessi a causa della malattia diviso per la popolazione totale.

**Contatto stretto di un caso di COVID-19 confermato o probabile** Si intende:

- una persona che vive nella stessa casa;
- una persona che ha avuto un contatto diretto o che ha soggiornato in un ambiente chiuso a distanza minore di 2 metri e di durata maggiore a 15 minuti;
- un operatore sanitario, un caregiver ovvero un laboratorista che abbia assistito soggetti affetti o maneggiato campioni senza l’impiego di idonei DPI;
- una persona che entro 14 giorni prima dell’insorgenza della malattia nel caso indice abbia viaggiato in aereo seduta nei due posti adiacenti ovvero membri dell’equipaggio addetti alla specifica sezione dell’aereo.

**Contact tracing** Questa attività (tracciamento) si realizza rintracciando i contatti stretti di ogni caso sintomatico e definendo i caratteri dell’esposizione al rischio. I soggetti riscontrati *positivi* saranno soggetti a *isolamento fiduciario* fino alla clearance del virus documentata e/o dopo 21 giorni con almeno 7 giorni di documentata scomparsa dei sintomi. I contatti *negativi* o *non diagnosticati* saranno posti in quarantena fiduciaria per 14 giorni. I limiti temporali di isolamento e quarantena indicati sono quelli stabiliti nella fase iniziale, soggetti a variazione in ragione dell’evoluzione dell’epidemia.

**Sorveglianza** La raccolta e l’analisi dei dati di sorveglianza consente di calcolare:

1. l’*incidenza* (numero di nuovi casi riportati in uno specifico periodo di tempo) valutata mediante test diagnostici diretti;
2. la *prevalenza* (numero di casi presenti in uno specifico luogo in quel dato momento) valutata mediante test sierologici;
3. le *ospedalizzazioni* (numero dei ricoveri con sintomi);
4. le *morti* (numero dei decessi).

La raccolta e l'analisi dei dati di sorveglianza consente di stimare l'impatto della malattia sulle strutture del sistema sanitario e di programmare il necessario impiego di risorse assistenziali.

Le attività di sorveglianza vengono attuate tramite *schede di raccolta dati* che includono informazioni demografiche, sintomi, trattamenti ed esiti. I dati raccolti e analizzati possono essere espressi in forma di *curve epidemiologiche*, periodicamente aggiornate. I valori degli indici di incidenza e prevalenza, di ospedalizzazione e di letalità, così come l'andamento complessivo delle curve, potrà essere definito compiutamente solo al termine della pandemia.

**Indici della sorveglianza** I dati numerici assoluti di **incidenza** vanno interpretati prendendo in considerazione l'*indice di incidenza o di positività*, che esprime il rapporto percentuale fra numero di casi incidenti  $\times 100$  e numero di tamponi naso-faringei (o meglio, dei "primi" tamponi diagnostici) effettuati. Il numero di tamponi è progressivamente aumentato e dal 15 gennaio 2021 vengono ammesse le diagnosi non solo con test molecolare ma anche con test antigenico rapido.

$$\text{Indice di incidenza o di positività} = \frac{\text{n}^\circ \text{ casi incidenti} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ tamponi diagnostici}}$$

Altro importante parametro epidemiologico cui si farà riferimento nella trattazione è l'*incidenza cumulativa per 100.000 abitanti a 7 o 14 giorni* che consente di evidenziare le differenze regionali normalizzando i dati in funzione degli abitanti e di valutare il carico sulle strutture territoriali di sorveglianza e controllo. Si valuta che il tracciamento possa essere effettuato fino a quando questo indice non superi 250 casi settimanali per 100.000 abitanti.

Una definizione dell'ampiezza della platea di contagiati, si può ottenere mediante indagini di **prevalenza** implementando *screening sierologici* "di massa" su popolazioni statisticamente rappresentative, per esempio per classi di età, categorie lavorative ecc. E questi screening andrebbero periodicamente ripetuti per monitorare l'evoluzione dell'epidemia.

Una prima indagine, condotta dal 25 maggio al 15 luglio 2020, ha rilevato una percentuale di sieroprevalenza nazionale  $> 2,5\%$ , con ampia variabilità regionale: per esempio in Lombardia, la Regione di gran lunga più colpita, risultava pari al  $7\%$ .

Un parametro molto importante da considerare per valutare la **contagiosità** è l'*indice di riproduzione media a 7 o 14 giorni* (*Rt medio 7 o 14 giorni*), che esprime il potenziale di trasmissione, ovvero quanti soggetti in media può contagiare, entrandone in contatto nel periodo di 7 o 14 giorni, un caso positivo. Questo indice è calcolato, con una formula complessa, sui casi sintomatici autoctoni (esclu-

dendo cioè gli asintomatici e i casi importati dall'estero) e indica l'efficacia delle misure di contenimento in corso. L'indice è favorevole quando inferiore a 1, mentre un indice superiore a 1 indica che l'epidemia è in fase evolutiva e quindi comporta la necessità di rafforzare le misure di contenimento in atto. Questo indice, combinato con altri ma fondamentalmente con la **soglia di occupazione programmata dei letti riservati ai pazienti con Covid-19 e dei letti in terapia intensiva** (rispettivamente 20, 30, 40% e 15, 20, 30%), consente di classificare le Regioni in differenti scenari (bianco, giallo, arancione e rosso), che comportano vari livelli di confinamento e restrizioni comportamentali.

Per valutare la **letalità** usualmente si fa ricorso all'*indice di letalità*, che esprime il rapporto percentuale fra numero di decessi e numero di casi diagnosticati (sintomatici e asintomatici autoctoni):

$$\text{Indice di letalità} = \frac{\text{n}^\circ \text{ di deceduti} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ casi positivi diagnosticati}}$$

Si valuta infatti che nel 90% almeno dei casi la COVID-19 sia causa diretta di morte (morti "per" COVID) di per se stessa o aggravata da comorbosità pre-esistenti (in particolare malattie cardiovascolari, diabete, BPCO, tumori, demenza ecc.; si è calcolato che oltre il 65% dei deceduti è portatore di 3 o più precedenti patologie), mentre il restante 10% (morti "con" COVID) è dovuto ad altra causa non coerente con la diagnosi di COVID (es. traumi, infarti miocardici, ictus cerebrali ecc.). Tutti i deceduti con positività per SARS-CoV-2 in Italia sono classificati deceduti "per COVID-19". Si propone tuttavia di tenere distinti e separati nei report i soggetti ospedalizzati per altra causa e riscontrati positivi al test per SARS-CoV-2 sia al fine di armonizzare le casistiche con quelle di altri Paesi, sia per valutare il reale impatto della COVID sulle strutture ospedaliere e sulla mortalità. Anche se resta il fatto che, necessitando di isolamento, tutti comunque sottraggono spazio negli ospedali alle patologie non COVID.

## ■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Interim Case Definition*. Approved August 5, 2020.

SARS-CoV-2 Genetics. Johns Hopkins Center for Health Security. Updated April 2020.

Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. *Epidemia COVID-19*. Aggiornamento nazionale: 28 dicembre 2021

WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. World Health Organization, March 20, 2020.