

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 reliquati 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.