

Wall Street International

Science & Technology (Edizione inglese)

<https://wsimag.com/science-and-technology/61967-covid-19-the-italian-drama>

Scienza & Tecnologia (Edizione italiana)

<https://wsimag.com/it/scienza-e-tecnologia/62062-covid-19-il-dramma-italiano>

COVID-19: il dramma italiano

Quattro fattori di rischio evitabili

27 Aprile 2020,

Ernesto Burgio

Nel dicembre 2019, un nuovo Coronavirus potenzialmente pandemico è apparso nella provincia di Wuhan, in Cina. Da lì l'epidemia cominciò a diffondersi nel resto della Cina, poi in Asia e in tutto il mondo. Oggi, i casi sono riportati in tutto il mondo, in Asia, Europa, Nord America, Sud America, Africa e Oceania. La temuta trasmissione del virus da uomo a uomo è stata confermata in tutte queste nazioni e in Europa, anche da soggetti asintomatici. È difficile capire perché questi dati siano stati a lungo sottovalutati, soprattutto nei Paesi occidentali. Solo l'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato l'allarme pandemia. Ad oggi, 27 aprile 2020 ⁽¹⁾, i casi confermati nel mondo sono 3.023.205 e i decessi confermati 208.883 (26.977 in Italia contro 4.633 registrati in Cina e 243 in Corea del Sud). La situazione appare particolarmente grave nel Nord Italia, e più recentemente anche nel Regno Unito (20.732 morti), Francia (22.856 morti), Spagna (23.521 morti) e soprattutto negli Stati Uniti d'America (55.900 morti), con il numero di casi che cresce ogni giorno a Madrid, San Paolo, come a New York City. L'Italia al 18 aprile 2020 ha registrato 16.400 operatori sanitari infetti e fino a oggi 151 medici morti. In questo documento, cercheremo di spiegare perché l'Italia è diventata il secondo epicentro della epidemia mondiale dopo la Cina e perché le strategie di contenimento e le misure preventive adottate finora dal governo italiano non sembrano ancora sufficientemente adeguate, per rallentare l'espansione dell'epidemia di COVID-19.

Introduzione: cronaca di una tragedia annunciata

Una delle affermazioni più false che sono circolate in questi drammatici giorni in Italia è che il dramma che stiamo vivendo non era prevedibile e prevenibile. Questo non è vero. Prima di tutto, perché per almeno venti anni, dai primi allarmi sull'influenza aviaria e poi sul Coronavirus della SARS, sapevamo che le probabilità di una pandemia erano alte. In secondo luogo, perché coloro che avevano affrontato questi problemi in quegli anni avevano cercato in tutti i modi di avvertire dell'instaurarsi del pericolo imminente, soprattutto vedendo come reagivano i Paesi asiatici. È vero che solo pochi esperti erano stati in grado di rendersi conto del pericolo del virus molto presto, avendolo i cinesi sequenziato in tempo record e avendone pubblicato la sequenza il 12 gennaio. Ma è altrettanto innegabile che i media di tutto il mondo fossero pieni di immagini di ciò che stava accadendo in Cina. Ed era evidente che il dramma annunciato stava avvenendo, come era anche evidente che Cina, Corea, Hong Kong, Taiwan e tutti i Paesi del Sud-Est asiatico erano ben preparati e reagivano rapidamente ed efficacemente. È certamente possibile affermare che i cinesi avrebbero potuto avvertirci prima, dato che alla fine di dicembre sapevano cosa stesse succedendo. Ma, in tutta sincerità, dobbiamo ammettere che, visto quello che è successo in Italia e in altri Paesi occidentali, le cose non sarebbero cambiate molto. Perché gli abitanti del ricco Occidente non credevano che una pandemia nel 21° secolo sarebbe stata un dramma come quello che stiamo vivendo. I cittadini comuni non ci credevano, i politici e gli intellettuali non lo credevano, né molti degli esperti che avrebbero dovuto organizzare le strategie in tempo per rallentare

¹ Dati aggiornati dal CORONAVIRUS RESOURCE CENTER della Johns Hopkins University di Baltimora: (in tempo reale) <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> .

l'inesorabile progresso del virus. Molti dei quali non solo mancavano di competenze ed esperienze specifiche, ma come ha dichiarato un noto parassitologo dell'Università di Padova, hanno seguito la pandemia in televisione invece di organizzare in tempo l'informazione e la formazione di cittadini e operatori sanitari; la radicale riorganizzazione del sistema sanitario, al fine di ottenere il riconoscimento precoce dei pazienti; la sorveglianza attiva e il monitoraggio locale; la creazione di corridoi alternativi per la diagnosi e l'isolamento dei pazienti e dei loro contatti; il rafforzamento dei reparti ospedalieri necessari per il trattamento di casi gravi; la protezione degli operatori sanitari. Se non c'è dubbio che i Paesi occidentali non hanno reagito correttamente, è altrettanto interessante analizzare le loro diverse reazioni derivanti dalla loro storia e cultura e le conseguenze di queste.

I Paesi dell'Europa meridionale, principalmente l'Italia, hanno lungamente sottovalutato i rischi e hanno rischiato di sopraffare i loro sistemi sanitari, nelle regioni più colpite. I Paesi del Nord Europa hanno reagito in modo più ordinato e razionale e sono stati in grado di ridurre il danno e le morti. I Paesi anglosassoni hanno forse più di tutti gli altri sottovalutato il virus, soprattutto nelle prime fasi della pandemia, pensando in modo molto darwiniano che sarebbe stato meglio mettere in conto migliaia di morti tra i più deboli e i più vecchi, piuttosto che rallentare e danneggiare l'economia. Tuttavia, il modo in cui la pandemia si sta diffondendo e i suoi drammatici effetti iniziali dimostrano la debolezza di tutte queste analisi. Riflettere su alcuni dei drammatici fraintendimenti compiuti in Italia, che ha avuto la sfortuna di essere il primo Paese occidentale colpito duramente dalla pandemia, può essere di grande aiuto per il futuro.

Alcuni articoli hanno già evidenziato diversi aspetti significativi dell'epidemia italiana. A questo punto, dovremmo indagare sul perché l'Italia è diventata il secondo epicentro dell'epidemia mondiale, chiedendoci se le estreme restrizioni sociali e le misure adottate finora dal governo italiano rallenteranno sufficientemente l'espansione dell'epidemia. Nel tentativo di rispondere a questa domanda, possiamo confrontare ciò che è accaduto in Cina, il Paese che per primo ha dovuto affrontare la nuova pandemia e che è riuscito efficacemente a frenare rapidamente la sua espansione, con ciò che è in corso in Italia. La prima osservazione che emerge dalla nostra analisi è che, a differenza dei loro colleghi cinesi e asiatici, che hanno avuto l'opportunità di essere allertati dai precedenti focolai causati dal SARS Coronavirus (SARS-CoV/2003) – gli esperti europei e italiani, in particolare, non hanno creduto in tempo che SARS-CoV-2/2019 poteva essere il virus pandemico previsto da oltre 20 anni.

È utile ricordare che di fronte a un possibile evento pandemico, a causa di un agente patogeno che ha fatto il salto di specie, è necessario considerare tre fattori principali:

- 1) l'agente patogeno;
- 2) la reazione della risposta immunitaria dell'ospite al patogeno;
- 3) fattori ambientali e relative strategie di contenimento.

In questo articolo descriviamo gli errori critici che sono stati commessi nell'affrontare questi fattori in base alle nostre analisi del fenomeno.

Il primo fattore: l'agente patogeno

L'agente patogeno, che è la causa della prima pandemia del terzo millennio una sindrome respiratoria acuta chiamata COVID-19 (OMS – 11 febbraio 2020), è il Coronavirus SARS-CoV-2, precedentemente indicato come 2019-nCoV, un virus RNA a singolo filamento, strettamente simile a un altro Coronavirus che si pensa provenga dai pipistrelli. A differenza delle precedenti pandemie, il sequenziamento di SARS-CoV-2 è stato realizzato all'inizio del 2020 molto rapidamente da ricercatori cinesi che lo avevano reso immediatamente disponibile alla comunità scientifica internazionale. Pochi giorni dopo, il Pasteur Institute ha annunciato di aver completato anche il sequenziamento da campioni ottenuti da due pazienti (uno a Parigi e l'altro a Bordeaux) sospettati di essere infettati da questo nuovo Coronavirus. Le due sequenze complete dei due pazienti francesi sono state archiviate il 30 gennaio

sulla piattaforma GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data). Entro 24 ore di isolamento, il primo SARS-CoV-2 australiano virale isolato (geneticamente quasi identico alla sequenza principale del virus di Wuhan) è stato condiviso con laboratori di riferimento nazionali e internazionali. La disponibilità di queste sequenze, dovuta alla generosa condivisione dei dati da parte degli scienziati, ha reso possibile non solo la rapida identificazione del nuovo virus responsabile dei diversi casi sporadici in tutto il mondo, ma anche, almeno per induzione, il riconoscimento immediato della sua contagiosità e virulenza. La scoperta avrebbe potuto fornire un vantaggio potenzialmente enorme per far fronte alla pandemia globale che stava emergendo. Sfortunatamente, non fu questo il caso. Molti eminenti pneumologi e specialisti in malattie infettive continuarono a sostenere che l'agente patogeno coinvolto nell'epidemia era un comune virus della parainfluenza umana (HPIV) e che i potenziali rischi innescati dal panico infondato sarebbero stati persino maggiori di quelli associati al virus stesso.

Il primo fattore di rischio evitabile: inadeguata attenzione al virus

Nell'affrontare questo primo errore, è importante sottolineare che la prima valutazione dell'entità dei rischi associati a un nuovo virus può essere ottenuta a partire dall'analisi genetica e filogenetica del virus stesso. Non ci vogliono più di 48-72 ore per ricostruire il grado filogenetico di un virus a partire dalle sequenze dei ceppi isolati. A questo punto, dobbiamo ammettere che in Italia il sequenziamento e le analisi filogenetiche sui ceppi isolati non sono stati sufficientemente tempestivi o accurati. In particolare, sono stati persi 15 giorni per cercare il presunto paziente zero italiano, invece di cercare di capire, sulla base delle sequenze genetiche, da dove era arrivato il virus e come si stava diffondendo in tutto il Nord Italia. All'inizio di febbraio, il sequenziamento del nuovo virus è stato annunciato dall'Istituto Nazionale per le malattie infettive Lazzaro Spallanzani a Roma. All'inizio di marzo, l'analisi filogenetica dei primi 3 genomi ottenuti dagli isolati SARS-CoV-2 italiani circolanti in Lombardia e sequenziati presso l'Ospedale Luigi Sacco di Milano, ha dimostrato sia l'origine cinese dell'epidemia pandemica che la loro derivazione da un cluster di genomi isolati in altri Paesi europei (in particolare in Germania e Finlandia) e in Centro-Sud America. I virologi che hanno dato un'occhiata all'RNA virale sono rimasti sbalorditi. Era davvero un virus che aveva il 96% del genoma di un Coronavirus da pipistrello, ma anche 8 mutazioni nei punti chiave: le sequenze che codificavano per la proteina spike, il che avrebbe reso il virus terribilmente contagioso e invasivo per la specie umana.

Il secondo fattore di rischio evitabile: il ritardo dell'allarme pandemico

Era quindi veramente un virus pandemico, e non un normale virus della parainfluenza, come purtroppo molti esperti specialisti in malattie infettive avevano ripetutamente affermato. Questa interpretazione fu l'errore fondamentale che spinse politici, operatori sanitari e gente comune a sottovalutare a lungo l'allarme, a perdere tempo prezioso, a esporsi senza una protezione sufficiente e a promuovere, prima in Italia e poi in Europa, l'attuale diffusione quasi incontrollabile del virus. D'altro canto, la comunità scientifica e i politici hanno atteso che l'OMS decidesse di dichiarare l'allarme di pandemia, che questa volta è arrivato troppo tardi. Come possiamo motivare questo ritardo? È utile ricordare che negli ultimi decenni, alcuni grandi focolai aviari e cluster umani ripetuti e diffusi, principalmente in Cina e nel Sud-Est asiatico, hanno portato l'OMS a lanciare alcuni allarmi per una possibile pandemia "aviaria", criticata in modo inappropriato da molti, a causa di motivazioni ideologiche e politiche, piuttosto che scientifiche. Inoltre, è importante sottolineare il ruolo dannoso svolto dai social media, dove circolavano innumerevoli notizie false, generalmente collegate a ipotesi di tipo cospirativo. Non è irragionevole ipotizzare che queste critiche abbiano influenzato negativamente l'OMS, quando in realtà si è verificata la temuta pandemia.

Il secondo fattore: la reazione del nuovo ospite

La capacità di invadere l'ospite e di diffondersi in organi e tessuti, la contagiosità e, in definitiva, la capacità di trasmettere da uomo a uomo sono determinate dalla struttura genetica e molecolare di un nuovo virus. SARS-CoV-2/2019 ha acquisito queste proprietà in pochissimo tempo e la sottovalutazione

di questi risultati da parte di molti esperti è stata una delle ragioni principali per la rapida espansione dell'epidemia, in particolare in Italia. Tuttavia, alcuni aspetti della risposta immunitaria dell'ospite e le sue diverse modalità di reazione necessitano di chiarimenti. È utile ricordare che la maggior parte dei virus non causa malattie sistemiche gravi o addirittura letali. Nelle infezioni virali più serie e gravi, è il contributo della risposta immunitaria dell'ospite a svolgere il ruolo più importante. Paradossalmente, è un'eccessiva reazione immunologica o un'aberrazione sregolata dell'immunità naturale con iperproduzione di citochine pro-infiammatorie, che provoca il danno d'organo nelle più gravi infezioni virali, un fenomeno noto come tempesta di citochine. Nelle grandi pandemie del passato e negli ultimi focolai, gli alti tassi di mortalità anche tra i giovani soggetti, erano probabilmente dovuti a questo meccanismo, sebbene in alcune, ad esempio nell'influenza spagnola, l'infezione batterica potrebbe aver svolto un ruolo significativo. I dati provenienti dalla Cina e dai casi più gravi dell'epidemia italiana sembrano in linea con questa proposta patogenesi. La presentazione prototipica più diffusa e seria sembra essere la sindrome da insufficienza respiratoria acuta (ARDS), con un'evoluzione eccezionalmente rapida verso la fibrosi polmonare e uno stato ipercoagulabile che induce una trombosi microvascolare polmonare e sistemica che può svolgere un ruolo importante nella progressione della malattia verso la morte. Un'altra possibilità preoccupante, da non trascurare, è che molti dei soggetti che si riprendono dall'ARDS abbiano anche la conseguenza di una ridotta funzione respiratoria per tutta la vita.

Un recente rapporto di *The Lancet* è stato concorde con questa ipotesi di meccanismo patogeno e ha sostenuto che il trattamento dell'iper-infiammazione mediante già esistenti terapie con citochine antinfiammatorie di comprovata sicurezza può essere decisivo per affrontare l'immediata necessità di ridurre la crescente mortalità dell'infezione COVID-19. Inoltre, l'applicazione dell'eparina è stata raccomandata per evitare il rischio di coagulazione intravascolare disseminata e tromboembolia venosa. È anche importante evidenziare che il tema dell'alta mortalità nei soggetti anziani portatori di gravi patologie croniche non dovrebbe essere usato alla leggera, a sostegno della tesi che il SARS-CoV-2/2019 non sarebbe molto diverso dai comuni virus influenzali e para-inflenzali. Anche in questo caso la differenza è importante: i virus dell'influenza stagionale agiscono come causa finale nelle persone con cattive condizioni di salute, ma non sono particolarmente pericolosi per le persone che vivono con loro e per i giovani sani. Al contrario, i virus pandemici possono causare stati patologici gravi e talvolta letali anche in soggetti sani e in età relativamente giovane. In questo senso, anche un accenno a terapie molecolari mirate può essere illuminante. Il farmaco che sembra aver finora dato i risultati più promettenti è il *Tocilizumab*, uno specifico anticorpo monoclonale in grado di bloccare l'interleuchina 6 (IL-6), d'interrompere o almeno ridurre la violenza della tempesta di citochine. La sua efficacia dimostra che questo è il meccanismo patogeno più importante nei casi più gravi, dimostrando, ancora una volta, che SARS-CoV-2 è un virus pandemico e non un banale virus della parainfluenza.

È vero solo parzialmente, quindi, che il fattore che ha determinato l'estrema gravità della situazione attuale in Italia, a confronto con quanto accade durante le epidemie annuali di influenza, sia soltanto l'estrema rapidità della diffusione del virus, che ha causato l'assalto alle unità di terapia intensiva. Questo tipo di analisi porterebbe ancora una volta a sottovalutare la vera natura del SARS-CoV-2/2019 come virus pandemico, e questo sarebbe un errore molto grave, che potrebbe avere ripercussioni drammatiche sia sugli operatori sanitari che sul sistema sanitario stesso, non solo a breve termine, ma anche e soprattutto a medio-lungo termine.

Il terzo fattore in gioco: caratteristiche ambientali e strategie di contenimento

Il terzo fattore fondamentale è l'ambiente in cui il virus emerge e si diffonde. Questo articolo non è il luogo dove affrontare l'immenso problema degli ecosistemi e dei sistemi microbici alterati, le precarie condizioni socio-economiche e urbanistiche in alcuni Paesi, le condizioni critiche delle catene di fast food, il ruolo indiscutibilmente sottovalutato dell'inquinamento: tutti i fattori che giocano un ruolo importante, soprattutto nella genesi e nella diffusione iniziale di una pandemia. Solo per quanto riguarda l'inquinamento dobbiamo ricordare che, almeno in questa fase iniziale dell'epidemia in Italia, le aree

caratterizzate dai più alti tassi di mortalità sono quelle tra le più inquinate del Paese. È noto da tempo che il particolato atmosferico è un vettore efficace per il trasporto di virus e per la diffusione di infezioni virali. Durante le epidemie di influenza aviaria è stato anche dimostrato che i particolati avevano trasportato il temibile H5N1 per lunghe distanze e che c'era una correlazione esponenziale tra le quantità di casi di infezione e le concentrazioni di PM10 e PM2.5. Non solo, però, una correlazione tra la presenza di virus nel particolato e le epidemie non è mai stata dimostrata, ma è sempre più evidente che la maggior parte delle infezioni si verificano per contatto umano e in ambienti chiusi e affollati (famiglie, luoghi pubblici e purtroppo ospedali e residenze sanitarie). Qualsiasi minima quantità di virus trasportata dal particolato non sembra svolgere un ruolo significativo in questo contesto.

Piuttosto, è il persistente tasso di inquinamento dell'aria che deve essere messo in discussione e i suoi effetti sulla salute umana. A causa dell'inquinamento, gli adulti e in particolare gli anziani che soffrono di malattie croniche sono affetti da infiammazione persistente di basso grado e disfunzione endoteliale sistemica, che sembra essere il più potente fattore predisponente e scatenante per la tempesta di citochine e la disfunzione trombotica. Ecco perché è concepibile che un'esposizione prolungata a particolato ultrafine, metalli pesanti e altri inquinanti atmosferici abbia svolto un ruolo pro-infiammatorio nei soggetti che vivono nella Pianura Padana, una delle regioni più inquinate d'Europa. Infatti, nella letteratura scientifica è stato dimostrato il ruolo dell'inquinamento atmosferico nelle malattie croniche (in particolare le malattie neurodegenerative, respiratorie e cardiovascolari), ed esso è molto sottovalutato dalla medicina ufficiale. Inoltre, uno studio ecologico ha già documentato un'associazione positiva tra l'inquinamento atmosferico e la mortalità nella popolazione cinese durante l'epidemia di SARS nel 2003.

Per verificare ulteriormente queste interessanti correlazioni, tuttavia, sarà necessario valutare attentamente i tassi di morbilità e letalità che saranno registrati nelle megalopoli più inquinate del mondo (New Delhi, Città del Messico, Il Cairo), se saranno coinvolte nella pandemia. Una questione estremamente controversa (certamente da non trascurare) è quella relativa alla persistenza del virus nell'ambiente e su alcuni materiali piuttosto che su altri, valutata, in alcuni casi, anche in molti giorni. In ogni caso, le regole di igiene personale e ambientale sono state ampiamente e insistentemente ricordate in questi giorni. D'altra parte, questi sono dati difficili da interpretare: soprattutto, qual è la "biodisponibilità" dei virus sparsi su un lavandino o sul pavimento e in luoghi pubblici? In un recente studio sulla trasmissione dell'influenza, è stato dimostrato che la tosse non è necessaria per l'emissione di virus e che tuttavia gli aerosol infetti espirati provengono essenzialmente dal tratto respiratorio inferiore. Come già accennato, i dati cinesi in questo caso sono molto chiari: la via dell'infezione in gran parte prevalente rimane quella tradizionale, diretta, massiccia e prolungata, attraverso gli aerosol delle goccioline respiratorie in ambienti chiusi e nelle famiglie.

Un altro aspetto da considerare sono gli effetti delle strategie di contenimento messe in atto dalla Cina per fermare la diffusione del virus sul nascere. Già da un'analisi sintetica dei grafici, è chiaro che nel primo mese, dall'inizio di dicembre all'inizio di gennaio, i casi COVID in Cina erano molto pochi. L'aumento è iniziato il 21 gennaio (1500 casi in un giorno). Entro 48 ore, l'intera provincia di Hubei fu chiusa: una decisione da non sottovalutare, considerando che la regione ha quasi lo stesso numero di abitanti di Italia e Francia: circa 60 milioni (su un'area che è poco più della metà del suolo italiano e un terzo della Francia). Il giorno seguente, il 23 gennaio, altre 15 città furono chiuse e altrettante il giorno dopo. Tuttavia, inevitabilmente, la situazione è rimasta critica per due settimane, l'intero Paese è stato posto sotto stretta sorveglianza e non sono stati registrati ulteriori cluster nelle altre regioni. L'aumento dei casi ha raggiunto il picco intorno al 23-25 gennaio con 3000/3500 casi positivi al giorno. Il picco è stato seguito da un breve plateau di pochi giorni e da una graduale riduzione dei casi che ha portato a un numero molto limitato in meno di un mese (300/giorno rispetto a oltre 3000/giorno nel momento di punta). Ma come è stato realizzato tutto ciò? Indubbiamente, la forza della strategia cinese era il controllo schiacciante di tutta la popolazione esposta. A tale scopo, è stato organizzato un sistema di monitoraggio capillare attraverso team coordinati da esperti, che hanno intervistato tutte le persone infette e positive e hanno eseguito tamponi non solo su soggetti sintomatici, ma su tutti i loro contatti.

La regola d'oro: le pandemie devono essere fermate sul territorio, non negli ospedali

Solo in questo modo è stato possibile procedere non solo con il riconoscimento e l'isolamento immediati dei casi, ma anche con la quarantena di tutti i contatti stretti. Strategie che hanno funzionato grazie a un livello molto alto di accettazione e collaborazione attiva da parte della popolazione, molto più informata e consapevole che nei Paesi occidentali circa il pericolo di tali situazioni e l'urgenza e la necessità di restrizioni e strategie di contenimento.

I dati epidemiologici cinesi confermarono immediatamente la grande efficacia di tali strategie radicali: la maggior parte dei casi e dei decessi si erano effettivamente verificati nella sola regione di Hubei, immediatamente messi in quarantena (Fig.1).

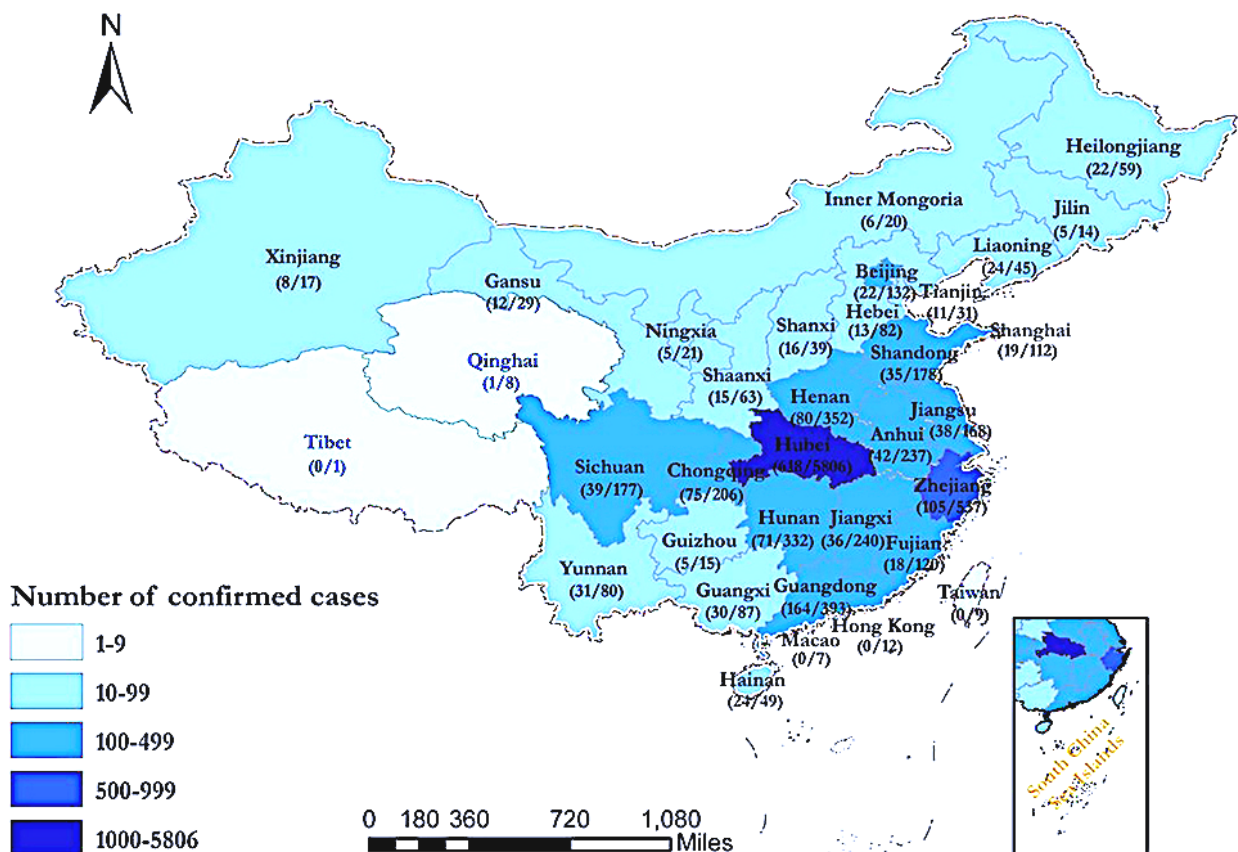


Fig. 1. Il divario interno cinese: caratteristiche cliniche ed esiti dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 trattati in Hubei (epicentro) e fuori da Hubei (non epicentro) (A Nationwide Analysis of China European Respiratory Journal 2020; DOI: 10.1183/13993003.00562-2020).

Anche per quanto riguarda i tassi di mortalità, essi sono stati del 4,5% soltanto nella regione di Hubei mentre sono stati inferiori all'1% nel resto del Paese, dove il numero dei casi era rimasto molto basso. Le prime informazioni relative ai risultati immediati ottenuti in Cina chiudendo intere regioni e città non appena si sono presentati i primi casi, avrebbero dovuto mostrare (agli altri paesi) la necessità di agire immediatamente e radicalmente, senza attendere che i primi cluster si manifestassero con prove drammatiche. Inoltre, già a metà gennaio, è arrivato in Europa un considerevole volume di notizie e immagini che mostravano migliaia di disciplinati cinesi che camminano, indossando le loro maschere nelle aree urbane dove sono stati rilevati i primi casi, non per proteggersi, ma principalmente (anche se in uno stato asintomatico) per evitare di diffondere il virus ad altri. Soprattutto, fu immediatamente chiaro che solo dopo la decisione del 20 gennaio di istituire luoghi per l'isolamento di tutti i positivi in edifici adattati ad hoc (palestre, caserme, padiglioni, ecc.) apparvero i primi segni di rallentamento

dell'epidemia. Il riconoscimento della diffusione diretta dell'infezione, da uomo a uomo, avrebbe dovuto prontamente portare (negli altri paesi) alla chiusura immediata di club e luoghi di incontro in cui era probabile che il virus rimanesse vitale a lungo e fosse facilmente trasmesso, piuttosto che al quasi divieto di camminare nei parchi o in mezzo alla natura.

Ancora, più di ogni altra cosa, il dato assolutamente fondamentale, che emergeva dallo studio dell'OMS, ma era già parzialmente conosciuto attraverso i media internazionali, era che i cinesi avevano capito immediatamente la necessità di adattare le strutture sanitarie all'emergenza. Ciò ha comportato la conversione di dipartimenti, l'aumento dei posti letto, il reclutamento di personale, la costruzione di nuove strutture sanitarie in tempi record, la produzione che è arrivata fino a 1.500.000 tamponi alla settimana e soprattutto, la protezione del personale medico e paramedico con adeguate misure protettive. Solo in questo modo, sarebbe possibile evitare che le strutture sanitarie diventino luoghi tra i più pericolosi e contagiosi tanto da rappresentare un chiaro ed effettivo pericolo sia per il personale sanitario sia per l'intero Paese.

Nel frattempo, molti altri Paesi asiatici, in cui l'infezione iniziava a diffondersi, hanno reagito in modo altrettanto rapido ed efficace. In particolare, Giappone, Taiwan, Singapore e Hong Kong hanno adottato misure tempestive e drastiche, ottenendo il contenimento dell'epidemia rapidamente e con un aumento trascurabile dei casi. La spiegazione più probabile per questo è che tutti questi Paesi erano perfettamente consapevoli degli enormi rischi associati alla diffusione di un virus pandemico, per almeno due ragioni: a causa di decenni di esperienza nella prevenzione dei numerosi focolai potenzialmente pandemici originati in Sud-Est asiatico e a causa della recente e drammatica esperienza della SARS affrontata nel 2003 e successivamente studiata con estrema attenzione, al fine di evitare possibili nuovi focolai.

Sfortunatamente, lo stesso scenario non si è verificato nei Paesi occidentali e, in particolare, in Italia.

Il dramma italiano

Per quanto riguarda la situazione italiana al 27 aprile, i dati appaiono significativamente dettagliati. Nei primi 90 giorni dell'epidemia, sono stati identificati 199.414 casi (26.977 morti) principalmente (oltre il 70%) situati nelle 4 principali regioni settentrionali: Lombardia (72.889/13.325 morti), Piemonte (24.820/2.823), Emilia-Romagna (24.450/3.386), Veneto (17.471/1.315). Queste cifre vanno oltre quelle normalmente considerate preoccupanti. Il trend delle morti dal 25 febbraio ha seguito nelle prime 2 settimane una traiettoria strettamente esponenziale. Sebbene sia difficile trarre conclusioni definitive per i tassi di mortalità dagli attuali dati epidemiologici, in questa prima fase i tassi di letalità epidemica (calcolati sulla base di casi identificati da test PCR [polymerase chain reaction]) sembrano molto alti, sebbene con una notevole variabilità da regione a regione. Lo scenario più drammatico si è verificato in Lombardia, una delle regioni più ricche e caratterizzata da un'organizzazione sanitaria di alto livello. Tuttavia, 9.187 pazienti attualmente ricoverati in ospedale, probabilmente molti più morti reali rispetto ai quasi 13.325 registrati ufficialmente (con un tasso di letalità vicino al 19%) e ancora 706 casi in unità di terapia intensiva (ICU) sono già stati registrati in Lombardia. Dati molto più drammatici di quelli riportati ufficialmente in Cina, dove il tasso di letalità è attualmente del 5,7%. Non molto migliori sono i dati dell'Emilia-Romagna in cui i tassi di letalità sono leggermente inferiori al 14% e del Piemonte dove i tassi di letalità sono circa il 11,3% (in ogni caso di oltre 2 volte superiori a quelli in Cina). Leggermente migliori sono i tassi di letalità (circa il 7,5%) nella regione Veneto, l'unica regione del Nord Italia che ha subito applicato severe misure di contenimento, in netto contrasto con le prime indicazioni del governo, rallentando significativamente la diffusione del virus. Evidentemente, si tratta di dati davvero drammatici: 20/30 volte superiori a quelli dovuti alla comune influenza stagionale. A questi è necessario aggiungere il numero di ricoveri in terapia intensiva, molti dei quali hanno ARD, e sono condannati a morte. Dati indiscutibili sono che in tutta Italia oltre il 14% delle persone colpite finora è deceduto o ricoverato in terapia intensiva.

Una situazione che sembra non avere precedenti se non forse nell'influenza spagnola. In quel caso, tuttavia, il calcolo retrospettivo dei dati sulla letalità era molto difficile. Recentemente, è stato raggiunto un accordo su queste cifre: circa 50 milioni di morti e 500 milioni infetti su 1,8-2 miliardi di popolazione mondiale. Ciò significherebbe che i tassi di letalità oscillano tra il 2 e il 10%, mentre il tasso di mortalità attorno al 2,5%. Inoltre, dovremmo considerare che un secolo fa lo sviluppo di una tempesta di citochine e una ARD in genere significava morte. Quindi, non è inaspettato che i giovani di frequente morissero, specialmente nella seconda ondata epidemica, che è stata molto più letale della prima: una prospettiva molto preoccupante per l'attuale pandemia di COVID-19. Per quanto riguarda l'influenza asiatica (1957), i tassi di letalità sembrano essere stati molto più bassi: probabilmente intorno allo 0,5-1% e persino inferiori a quelli dell'influenza di Hong Kong (1968), nonostante la mancanza delle attuali possibilità terapeutiche. Tuttavia, è evidente che qualcosa non funziona in tali valutazioni. E soprattutto, come possiamo spiegare la drammatica situazione nell'Italia settentrionale con tassi letalità molto elevati e migliaia di pazienti in terapia intensiva e quella molto meno grave nell'Italia centrale e meridionale?

Il terzo fattore di rischio evitabile: l'applicazione parziale e tardiva delle strategie cinese e asiatica

Molti hanno finora interpretato i suddetti dati come la classica punta dell'iceberg, in relazione a una probabile ampia diffusione del nuovo virus nella popolazione generale e ad un numero molto elevato di soggetti asintomatici. È infatti probabile che, se le valutazioni precedentemente descritte sono vere e il virus stava circolando, almeno nelle regioni settentrionali, da quasi 2 mesi, i soggetti infetti e in grado di infettare altri potrebbero già essere centinaia di migliaia in Italia. In questo caso, i tassi letali molto elevati che stanno creando panico sarebbero quasi un artefatto. In effetti, è evidente che lo screening dei soli soggetti sintomatici mediante test PCR e non l'accertamento o il monitoraggio dei loro contatti, significa selezionare i più gravemente colpiti tra gli infetti senza considerare tutti quei soggetti che hanno già riscontrato il virus e hanno superato le forme lievi della malattia e sono paucisintomatici o asintomatici. È almeno in parte per questi motivi che da un lato in Italia i tassi di letalità sono molto più alti che in Cina, dall'altro il virus continua a circolare e ad espandersi liberamente.

Ad ogni modo, tra i molti dati importanti emersi dallo studio dell'OMS in Cina, uno non sembra convincente: che nella maggior parte dei casi, coloro che incontrano il virus prima o poi diventano sintomatici. I dati che compaiono ogni giorno in Italia e in altri Paesi contraddicono questa teoria: la maggior parte delle persone infette dal virus rimangono asintomatiche o paucisintomatiche e sembrano essere la fonte più pericolosa di diffusione dell'epidemia. E infatti, recentemente, i ricercatori della Mailman School of Public Health della Columbia University hanno stabilito che le infezioni non documentate probabilmente hanno facilitato la rapida diffusione del virus a Wuhan, soprattutto prima delle restrizioni. Secondo il loro studio, pubblicato su *Science*, l'86% di tutte le infezioni non era stato riconosciuto e questi soggetti, sebbene presumibilmente meno infettivi rispetto a quelli sintomatici, sarebbero stati la fonte di 2/3 di tutte le infezioni. Se queste valutazioni sono veritiere, in Italia un altro errore fondamentale è stato quello di concentrarsi esclusivamente su casi gravi, mentre in Cina si è subito capito che era necessario testare e monitorare tutti i casi e in particolare quelli lievi (chiunque avesse sintomi di febbre, astenia e tosse) e chiunque abbia avuto un contatto diretto, specialmente se protratto, con loro. Dovrebbe essere chiaro che se ci concentriamo solo su casi gravi, caratterizzati da febbre alta e prolungata, astenia, sintomi cardiovascolari, alta pressione, disturbi neurologici e respiratori, che secondo i dati cinesi dovrebbero essere solo il 5% del totale, una diagnosi precoce non sarà possibile. E, soprattutto, la diffusione del virus, che si verifica essenzialmente attraverso i pazienti infetti che sono ancora asintomatici, non si fermerà.

Basarsi su questi criteri, riservare i test a casi gravi è stato un grave errore, che i Paesi asiatici non hanno commesso. Un dramma nel dramma, in Italia, riguarda gli operatori sanitari: secondo i dati diffusi dall'ISS, in Italia dall'inizio dell'epidemia almeno 17.000 professionisti della salute hanno contratto l'infezione COVID (circa il 10% del numero totale di persone infette!) e 151 medici deceduti. Questi

dati sono enormemente peggiori di quelli della coorte cinese (3300 infetti, 3,8% del numero totale e 23 decessi) riportati in uno studio pubblicato su *JAMA*. È sempre più evidente che questi eventi sarebbero stati in gran parte evitabili se fossero stati stabiliti percorsi ospedalieri/diagnostici specifici e se gli operatori sanitari fossero stati adeguatamente informati e dotati di “dispositivi di protezione sufficienti”. Un fatto molto serio non solo a livello morale e giuridico, ma anche per le conseguenze che avrà. E questo non solo in Italia, ma, con prove sempre più drammatiche, in tutti i Paesi occidentali.

Infine, ciò che è accaduto in Cina, ma anche in altri Paesi asiatici, dimostra l'importanza di un'informazione tempestiva e corretta e la partecipazione proattiva e convinta della popolazione. La sorveglianza accurata e rapidamente implementata ha anche permesso di fare previsioni sull'evoluzione dell'epidemia che si sono dimostrate accurate. Dopo aver fissato il punto di partenza dell'epidemia l'8 dicembre, la data del primo caso diagnosticato a Wuhan dal famoso medico Li, che censurato ingiustamente purtroppo è morto, gli esperti cinesi hanno calcolato che il picco sarebbe stato raggiunto in poche settimane; che il plateau sarebbe stato breve, raggiungendo circa 85.000 casi totali; che l'epidemia sarebbe diminuita e poi chiusa dopo circa 100 giorni. A questo punto sarà difficile prevedere cosa accadrà in Italia e negli altri Paesi occidentali, dove le restrizioni sono state implementate troppo tardi e gradualmente, senza l'accuratezza dei cinesi e soprattutto, come detto, considerando solo casi gravi e cluster significativi. Come possiamo vedere (in Fig.2), il primo divario in materia di dati epidemiologici riguarda, da un lato, i Paesi asiatici che, per le ragioni sopra menzionate, sono stati in grado di far fronte in modo drastico ed efficace all'epidemia, dall'altro i Paesi occidentali che, avendo sottovalutato la pre-pandemia, l'allarme e il virus stesso, sono stati trovati impreparati.

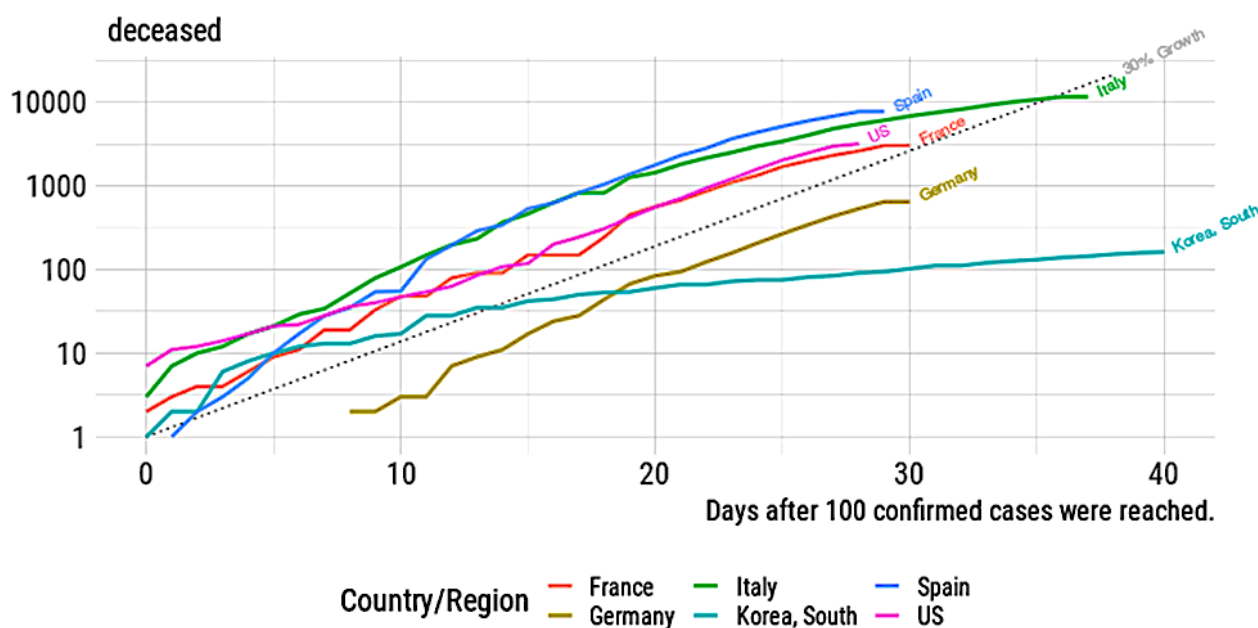


Fig. 2. Il divario globale: Paesi asiatici confrontati con quelli occidentali. Gli schemi di diffusione della crescita del numero di decessi SARS-CoV-2 in diversi Paesi sono delineati. Il numero cumulativo di deceduti è considerato dal primo giorno con 100 casi riconosciuti. La Corea del Sud è presa come esempio di un Paese abituato a gestire questo tipo di emergenza e “sensibilizzato” dagli allarmi di pandemia relativi alla SARS/2002. Fonte: [COVID Time Series Test](#).

Per quanto riguarda l'Italia, un simile divario epidemico è evidente tra le regioni settentrionali e quelle meridionali. In effetti, il fatto che le regioni meridionali possano beneficiare di un tempo di latenza più lungo tra i primi casi e la diffusione del virus ha svolto un ruolo importante. Ipotizziamo che il fatto di

essere stati in grado di ridurre l'afflusso di persone infette negli ospedali abbia fatto la differenza (Fig.3).

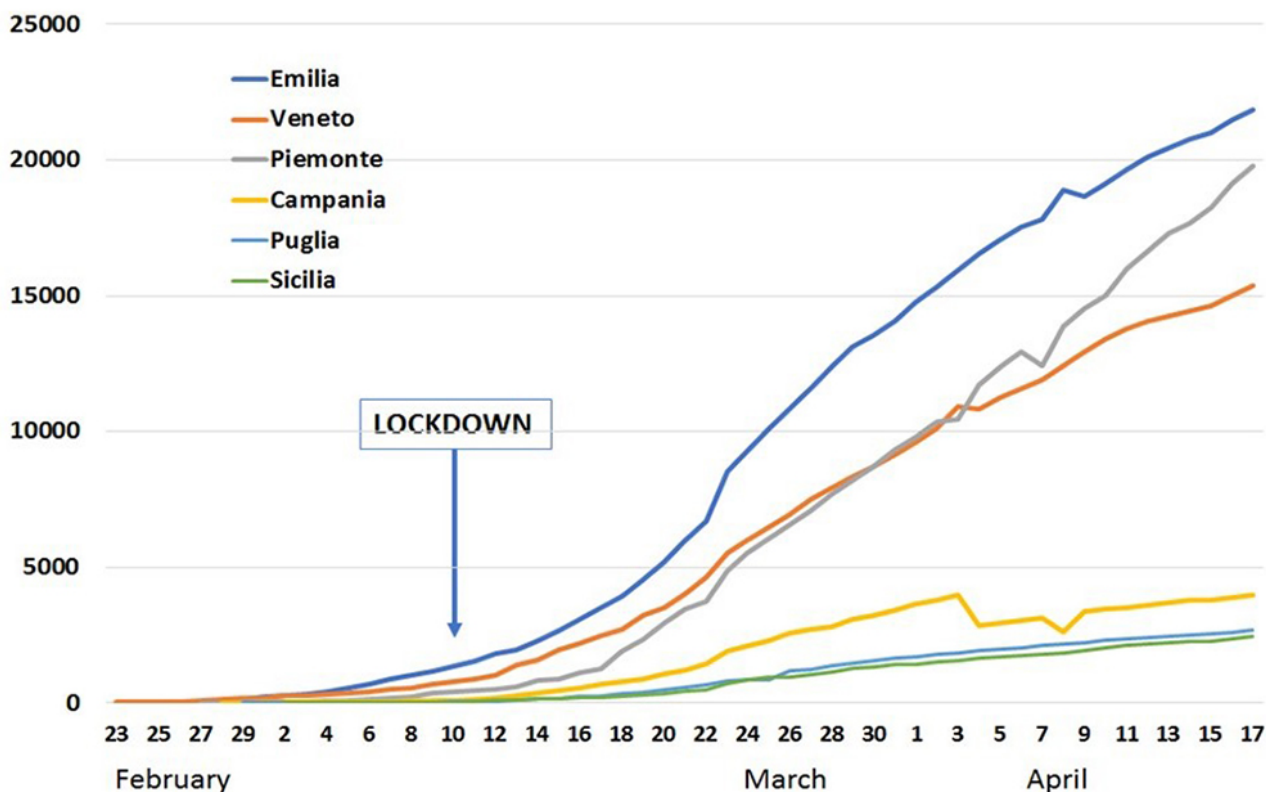


Fig. 3. Il divario italiano. Crescita cumulativa dei casi COVID in tre regioni del Nord Italia (Veneto, Piemonte, Emilia) e tre regioni del Sud (Campania, Puglia, Sicilia) a partire dal primo caso registrato in Veneto. Le sei aree hanno una popolazione simile. L'istituzione della zona rossa è stata stabilita 17-18 giorni dopo il decimo caso nel Nord Italia e 6-11 giorni dopo il decimo caso nel Sud.

Sfortunatamente, con il passare dei giorni, diventa sempre più evidente che molte altre nazioni occidentali sono destinate a seguire il destino dell'Italia. A partire dalla Spagna, che negli ultimi 30 giorni è passata da 39.670 casi/2696 morti a 229.422 casi/23.521 morti). Seguita dalla Francia, che nello stesso periodo è passata da 22.025 casi/1100 morti a 162.100 casi/22.856 morti. E ancora: Regno Unito da 8081 casi/422 morti a 152.840 casi/20.732 morti. E infine, negli Stati Uniti da 51.914 casi/673 morti a 990.290 casi/55.843 morti. E la regola diventa sempre più evidente: una pandemia purtroppo accelera, inesorabilmente, in Paesi che non attuano strategie di contenimento rapide e decisive.

Il quarto fattore di rischio evitabile: informazioni e protezione insufficienti per gli operatori e il sistema sanitario

Il quarto errore, che purtroppo sta per manifestarsi in Italia e in tutti i Paesi occidentali, con tutta la sua drammatica rilevanza, deriva direttamente dai primi tre e in particolare dalla sottovalutazione del potenziale patogeno di un virus pandemico. Consiste essenzialmente nelle informazioni insufficienti sui rischi associati a un'esposizione diretta (e quindi massiccia) al nuovo bug. Né la gente comune, né in particolare gli operatori sanitari, sono stati avvertiti in tempo e adeguatamente protetti. Inoltre, le nostre richieste di adattamento rapido all'emergenza del sistema sanitario nazionale e in particolare delle strutture ospedaliere non sono state prese in considerazione.

Di fatto, in seguito all'annuncio di "Emergenza per la Sanità pubblica di interesse internazionale" (PHEIC) da parte dell'Organizzazione mondiale della Sanità, in Italia il 31 gennaio, con un Decreto del Consiglio dei Ministri (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana⁽²⁾), era stata già dichiarata l'Emergenza Nazionale a causa del nuovo Coronavirus per la durata di sei mesi. Tuttavia, le misure corrette non sono iniziate nemmeno dopo l'inizio dell'epidemia. La procedura aurea per cercare di fermare una pandemia è affrontarla sul territorio, salvaguardando gli ospedali, come hanno fatto i Paesi asiatici (che si preparano a queste emergenze da 30 anni). Avremmo dovuto organizzare percorsi alternativi per impedire al virus di entrare negli ospedali attraverso il pronto soccorso: organizzando ospedali militari e altre strutture alternative per la quarantena positiva; testando e monitorando i contatti interpersonali; proteggere adeguatamente gli operatori sanitari assegnati al controllo SARS CoV2; organizzare reparti ospedalieri e in particolare unità di terapia intensiva dedicate esclusivamente ai COVID. Trascurando queste regole di base, si rischia di trasformare gli ospedali in santuari dei virus. Dopotutto, alcuni articoli hanno indirettamente riconosciuto il possibile ruolo degli ospedali nell'amplificare e perpetuare l'epidemia.

Mentre la maggior parte degli operatori sanitari di solito si protegge dalle trasmissioni di goccioline osservabili, spesso non sono consapevoli del fatto che gli asintomatici trasmettono il virus anche più spesso dei sintomatici. Inoltre, la trasmissione attraverso fomite (materiale contaminato) è spesso trascurata negli ospedali. È stato dimostrato che un controllo molto accurato della corretta gestione dei fomite svolge un ruolo importante nel controllo della pandemia. Purtroppo, i Paesi occidentali hanno dimostrato di non essere pronti ad affrontare tali eventi. Sebbene il pericolo di una pandemia fosse noto da 20 anni, un virus pandemico ha circolato in Europa per almeno 2 mesi, senza prendere adeguate precauzioni. Né la gente comune, né in particolare gli operatori sanitari, sono stati avvertiti in tempo e adeguatamente protetti. Inoltre, le nostre reiterate richieste di adattamento rapido all'emergenza del sistema sanitario nazionale e in particolare delle strutture ospedaliere non sono state prese in considerazione. Per quanto riguarda l'adattamento urgente e inevitabilmente profondo e articolato del sistema sanitario, una prima riorganizzazione da noi proposta e sollecitata inutilmente in diverse occasioni, consiste nella creazione di corridoi alternativi e aree mediche dedicate che dovrebbero poter operare in successione coordinata:

A) in ciascuna regione o provincia, un singolo centro extraospedaliero dovrebbe essere attrezzato principalmente per il triage iniziale, la diagnosi precoce e l'isolamento immediato di casi positivi, caratterizzati da sintomi lievi (presumibilmente circa l'80% dei casi). Ovviamente, in questo primo centro, la protezione adeguata di tutto il personale medico assegnato è già obbligatoria. È estremamente importante capire che questo centro dovrà sostituire qualsiasi altra struttura privata e pubblica per quanto riguarda l'approccio immediato a casi sospetti che non devono assolutamente andare negli uffici medici privati e nelle strutture ospedaliere. Altrettanto importanti saranno (come nei Paesi asiatici) la ricerca, la corretta informazione e il monitoraggio dei contatti di tutti i soggetti positivi;

B) in secondo luogo, dovrebbero essere organizzati reparti e strutture ospedaliere o extraospedaliere, in grado di somministrare cure di supporto a casi di media gravità (probabilmente circa il 15%) che necessitano, in particolare, di ossigeno prolungato (3/6 settimane), non invasivo (Ventilazione non invasiva NUV). Anche in questi casi sarà essenziale un monitoraggio particolarmente accurato e prolungato, poiché l'improvvisa evoluzione di alcuni verso forme più gravi e acute non sembra rara;

C) In questo modo, solo il 5% dei casi dovrebbe raggiungere le unità di terapia intensiva (ICU), che richiedono intubazione e ventilazione assistita. In una situazione come quella attuale, sarà necessario

² "In considerazione di quanto esposto in premessa, ai sensi e per gli effetti dell'articolo 7, comma 1, lettera c), e dell'articolo 24, comma 1, del decreto legislativo 2 gennaio 2018, n. 1, è dichiarato, per 6 mesi dalla data del presente provvedimento, lo stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili". ([GU Serie Generale n.26 del 01-02-2020](#)).

non solo rafforzare urgentemente le attuali unità di terapia intensiva, ma anche trasformare alcuni reparti normalmente utilizzati per il ricovero a lungo termine, in reparti adeguati per far fronte all'emergenza.

Lezioni da imparare

Abbiamo iniziato a scrivere questo articolo un mese fa, nella convinzione che una corretta analisi e valutazione degli errori commessi in Italia, il primo Paese occidentale colpito dalla pandemia, avrebbe potuto impedire al dramma di diffondersi rapidamente in altri Paesi. Ma nel 21° secolo le pandemie si diffondono attraverso autostrade, treni superveloci e voli internazionali e non c'è abbastanza tempo per imitare reazioni efficaci (se non si è preparati in tempo) o per imparare dagli errori degli altri. A questo punto, l'analisi degli errori commessi deve essere estesa a tutti i Paesi occidentali se non vogliamo rischiare di essere colti impreparati da una seconda ondata di pandemia e di fronte ad altri focolai di pandemia sempre più probabili. In poche parole, troppi esperti occidentali hanno sottovalutato l'allarme pandemico e quindi il virus, che come tutti i "nuovi virus" ha recentemente acquisito modalità di contagio/diffusione e meccanismi patogeni molto diversi dai virus noti da tempo al sistema immunitario umano. Di conseguenza, essi non hanno cercato casi sospetti sin dall'inizio e quando è stato diagnosticato il primo caso era già troppo tardi, poiché il virus probabilmente circolava in molti Paesi alla fine di dicembre. Tuttavia, è chiaro che scelte tempestive ed efficaci sarebbero state possibili solo se la Cina avesse lanciato l'allarme in tempo, piuttosto che nascondere i primi casi. Ciò nonostante, dobbiamo ammettere che i Paesi occidentali avrebbero ancora avuto difficoltà a reagire in modo efficiente, a causa della mancanza di esperienza e di veri esperti in questo settore. Almeno in Italia questa mancanza di esperienza è stata molto evidente e dannosa. Altrimenti, i casi sintomatici sarebbero stati identificati in tempo; i genomi virali dei casi accertati sequenziati; ricostruito il percorso filogeneticamente probabile del virus, evitando la percezione errata (purtroppo diventando rapidamente internazionale) di un "dramma italiano" quasi indigeno, improvviso e difficile da interpretare. Soprattutto perché esperti hanno continuato a dire che 2019nCoV/SARS-CoV-2 era un virus influenzale comune, che nella maggior parte dei casi ha favorito/accelerato la morte degli anziani e dei soggetti debilitati. Sulla base di questi fraintendimenti, molti esperti italiani (e di conseguenza politici) non capirono che era necessario chiudere immediatamente, come in Cina, non solo le aree dei primi cluster, ma intere regioni, controllando scrupolosamente la popolazione esposta, monitorando e isolando gli infetti e i loro contatti, e soprattutto prevenendo la circolazione dei portatori asintomatici del virus. È evidente che la situazione è critica oggi proprio nelle aree dei primi cluster e della prima diffusione. In alcune città lombarde, come Bergamo e Brescia, il virus si diffuse in fretta, in assenza di qualsiasi percezione del rischio e anche di precauzioni minime. Ciò ha provocato il crollo del sistema e la diffusione del panico, che probabilmente ha favorito, a sua volta, le reazioni immuno-infiammatorie. Tuttavia, l'errore principale che ha prodotto le conseguenze più dolorose dell'epidemia di COVID-19 in Italia è stata l'insufficiente informazione e protezione del personale sanitario e l'incapacità di adattare il sistema sanitario nazionale a un'emergenza che sembra essere solo all'inizio. Sarebbe importante, a questo punto, prendere le giuste precauzioni, prevedere e adattare i servizi sanitari occidentali allo "scenario peggiore possibile", che con riferimento alle pandemie moderne è rappresentato dall'influenza spagnola del 1918-20, dove l'espansione della pandemia progredì attraverso una sequenza di passaggi sempre più mortali. Dopo un inizio relativamente massiccio, in parte spiegato e forse sottovalutato a causa della concomitante Prima guerra mondiale nei primi mesi del 1918, la seconda ondata davvero devastante sopraggiunse alla fine dell'estate e in meno di un anno provocò la morte di 40-100 milioni di uomini, donne e bambini. È da qui che dobbiamo iniziare: di fronte a una situazione che potrebbe durare per mesi e riapparire in una forma ancora più drammatica in un secondo momento, non sarebbe sufficiente mantenere le attuali condizioni di blocco per lungo tempo, semplicemente aspettando che l'epidemia si plachi. Sarebbe necessario capire che le misure di contenimento possono servire a rallentare la diffusione di una pandemia, ma devono essere integrate con una rapida ed efficace riorganizzazione dell'intero sistema sanitario per affrontare questo e altri futuri allarmi di pandemia sempre più probabili. Ciò che la Cina e gli altri Paesi dell'Estremo Oriente hanno effettivamente compiuto non è ancora accaduto né in Italia né nel resto del mondo occidentale.

Nota

Gli autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

Contributi

Ernesto Burgio ha ideato e progettato il documento.

Joseph Bellanti, Giancarlo Di Renzo, Enzo Grossi, Rodolfo Guzzi, Giuseppe Remuzzi hanno rivisto il manoscritto e integrato con contributi e grafica.

Autore di riferimento

Ernesto Burgio, European Cancer and Environment Research Institute (ECERI), Square de Meeus, 1000 Bruxelles.

Joseph Bellanti, Direttore, International Center for Interdisciplinary Studies of Immunology (ICISI), Georgetown University Medical Center.

Gian Carlo Di Renzo, Direttore, Centre for Perinatal and Reproductive Medicine, Università di Perugia, e Professore, I.M. Sechenov First State University, Moscow, Russia.

Enzo Grossi, Direttore Scientifico, Fondazione Villa Santa Maria, Tavernerio, Italia.

Rodolfo Guzzi, Optical Society of America, Emeritus, Roma.

Giuseppe Remuzzi, Direttore Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

Bibliografia

Remuzzi A, Remuzzi G. *COVID-19 and Italy: What Next?* [The Lancet](#), published online March 12, 2019.

Van Damme W, van de Put W, Devadasan N, Ricarte JA, Muyembe JJ. *Is The World Ready For The Next Pandemic Threat?* *BMJ*. (2018) 9;362:k3296. doi: 10.1136/bmj.k3296.

Horimoto T, Kawaoka Y. *Influenza: Lessons from Past Pandemics, Warnings from Current Incidents*, *Nat Rev Microbiol*. (2005) 3(8):591-600.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. *A Pneumonia Outbreak Associated with A New Coronavirus of Probable Bat Origin*. *Nature* (2020) 579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P. *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia In China*, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 24.

Fan Y., Zhao K., Shi ZL., Zhou P. *Bat Coronaviruses in China*. *Viruses*. (2019) 2;11(3). pii: E210. doi: 10.3390/v11030210.

Akst J. [Lab-Made Coronavirus Triggers Debate The Scientist \(Nov 16, 2015\)](#).

Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, Graham RL, Scobey T, Ge XY, Donaldson EF, Randell SH, Lanzavecchia A, Marasco WA, Shi ZL, Baric RS. *A SARS-Like Cluster of Circulating Bat Coronaviruses Shows Potential for Human Emergence*. *Nat Med*. (2015);21(12):1508-13. doi: 10.1038/nm.3985.

XinuanNet, [China Shares Genetic Sequence of Novel Coronavirus from Wuhan: WHO](#).

Pasteur Institute, [L'Institut Pasteur séquence le génome complet du Coronavirus de Wuhan, 2019-nCoV](#).

Doherty Institute, [Coronavirus update: rapid sharing of data vital](#).

Faria N. [First Cases of Coronavirus Disease \(COVID-19\) in Brazil, South America \(2 genomes, 3rd March 2020\)](#).

Sciré J., VaughanTG., Nadeau SA., Stadler T. [Phylogenetic Analyses based on 11 genomes from the Italian outbreak](#).

Miani A, Burgio E, Piscitelli P, Lauro R, Coalo A, *The Italian War-Like Measures to Fight Coronavirus Spreading: Reopen Closed Hospitals Now*. *The Lancet Eclinical Medicine*, March 26, 2020, Online first 100320.

Morens DM, Taubenberger JK. *Influenza Cataclysm, 1918*. *N Engl J Med* 2018; 379:2285-2287.

Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. *The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus*. *N Engl J Med*. 2009 Jul 16;361(3):225-9.

Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, Ng TK, Chan KH, Lai ST, Lim WL, Yuen KY, Guan Y *Re-Emergence of Fatal Human Influenza A Subtype H5N1 Disease*. *Lancet*. (2004) 21;363(9409):617-9.

Neumann G, Kawaoka Y. *The First Influenza Pandemic of The New Millennium Influenza*. *Other Respir Viruses*. (2011) 5(3):157-66.

Wodarg W., AburtoBaselga, F., Ayva L., Conde Bajén A., Czinege, I., Flynn, P., Grozdanova, D., Hancock, M., Huss, J., Marquet, B., McCafferty, C., Ohlsson, C., Ünal, M., Volonte, L. *Faked Pandemics - A Threat For Health*

Parliamentary Assembly Of The Council Of Europe. (December 18, 2009). Retrieved January 11, 2010.

Wang H, Feng Z, Shu Y, Yu H, Zhou L, Zu R, Huai Y, Dong J, Bao C, Wen L, Wang H, Yang P, Zhao W, Dong L, Zhou M, Liao Q, Yang H, Wang M, Lu X, Shi Z, Wang W, Gu L, Zhu F, Li Q, Yin W, Yang W, Li D, Uyeki TM, Wang Y. *Probable Limited Person-To-Person Transmission Of Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Virus In China*. Lancet. (2008) 26; 371(9622):1427-34.

Gates B. *Responding to COVID-19 - A Once-in-a-Century Pandemic?* N Engl J Med. (2020) Feb 28.

Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. *A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) In SARS Coronavirus-Induced Lung Injury*. Nat Med. (2005) 11(8):875-9.

Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. *Cryo-EM Structure of the 2019-Ncov Spike in The Prefusion Conformation*. Science (2020) 367 (6483): 1260–1263.

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF *The Proximal Origin Of SARS-Cov-2*. Nat Med (2020).

Zhang T, Wu Q, Zhang Z. *Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak*. Curr Biol. 2020 Mar 13.

Xin Li, Guangyou Duan, Wei Zhang, Jinsong Shi, Jiayuan Chen, Shunmei Chen, Shan Gao, Jishou Ruan. *A Furin Cleavage Site Was Discovered in the S Protein of the 2019 Novel Coronavirus*. Chinese Journal of Bioinformatics (In Chinese), 2020, 18(2): 1-4.

Hoffman M, Kliene-Weber H, Krüger N, et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Cell*. (2020).181: 1–10.

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D *Structure, Function, And Antigenicity of the SARS-Cov-2 Spike Glycoprotein Cell*. (2020) Mar 6. pii: S0092-8674(20)30262-2.

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E *The Spike Glycoprotein of The New Coronavirus 2019-Ncov Contains a Furin-Like Cleavage Site Absent in Cov of the Same Clade*. Antiviral Research (2020) 176: 104742.

Menachery VD, Dinnon KH 3rd, Yount BL Jr, McAnarney ET, Gralinski LE, Hale A, Graham RL, Scobey T, Anthony SJ, Wang L, Graham B, Randell SH, Lipkin WI, Baric RS. *Trypsin Treatment Unlocks Barrier for Zoonotic Bat Coronavirus*. Infection J Virol. (2020) 14;94(5).

Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. *A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-To-Person Transmission: A Study of a Family Cluster*. Lancet. (2020). 395 (10223): 514–523.

Vidal JM, Kawabata TT, Thorpe R, Silva-Lima B, Cederbrant K, Poole S, Mueller-Berghaus J, Pallardy M, Van der Laan JW *In Vitro Cytokine Release Assays for Predicting Cytokine Release Syndrome: The Current State-Of-The-Science*. Report of a European Medicines Agency Workshop. Cytokine (2010) 51 (2): 213–5.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. *Clinical Features Of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus In Wuhan, China*. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; *HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression*. Lancet. 2020 Mar 16.

The World Health Organization, [WHO-China joint mission on COVID-19 Final Report](#).

Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. *A Familial Cluster Of Pneumonia Associated With The 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-To-Person Transmission: A Study Of A Family Cluster*. Lancet. (2020) 15; 395(10223):514-523.

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. *Transmission Of 2019-Ncov Infection from An Asymptomatic Contact in Germany*. The New England Journal of Medicine (2020). 382 (10): 970–971.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; *China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 In China*. N Engl J Med. (2020) Feb 28.

Qifang Bi, Yongsheng Wu, Shujiang Mei, Chenfei Ye, Xuan Zou, Zhen Zhang, Xiaojian Liu, Lan Wei, Shaun A Truelove, Tong Zhang, Wei Gao, Cong Cheng, Xiujian Tang, Xiaoliang Wu, Yu Wu, Binbin Sun, Suli Huang, Yu Sun, Juncen Zhang, Ting Ma, Justin Lessler, Teijian Feng [Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts](#).

Xu, Y., Li, X., Zhu, B. et al. *Characteristics of Pediatric SARS-Cov-2 Infection and Potential Evidence for Persistent Fecal Viral Shedding*. Nat Med (2020).

- Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tonga S. [Epidemiology of COVID-19 Among Children in China](#). *Pediatrics*, March 2020, e20200702.
- Chen PS, Tsai FT, Lin CK, Yang CY, Chan CC, Young CY, Lee CH. *Ambient Influenza and Avian Influenza Virus During Dust Storm Days and Background Days*. *Environ Health Perspect.* (2010);118 (9):1211-6.
- Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. *Clearing the Air: A Review Of The Effects Of Particulate Matter Air Pollution On Human Health*. *J Med Toxicol.* (2012);8(2):166-75.
- Cui Y, Zhang ZF, Froines J, Zhao J, Wang H, Yu SZ, Detels R. *Air Pollution and Case Fatality Of SARS In The People's Republic Of China: An Ecologic Study*. *Environ Health.* (2003) 20;2(1):15.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E *Persistence of Coronaviruses on Inanimate Surfaces and Their Inactivation with Biocidal Agents*. *J Hosp Infect.* (2020);104(3):246-251.
- Yan J., Grantham M., Pantelic J., Bueno de Mesquita PJ., Albert B., Liu F., Ehrman S., Milton DK., *EMIT Consortium Infectious Virus in Exhaled Breath of Symptomatic Seasonal Influenza Cases From A College Community*. *Proc Natl AcadSci U S A.* (2018) 30; 115(5): 1081–1086.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. *A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-To-Person Transmission: A Study of a Family Cluster*. *Lancet* (2020) 395 (10223): 514–523.
- Lau EH, Hsiung CA, Cowling BJ, Chen CH, Ho LM, Tsang T, Chang CW, Donnelly CA, Leung GM. *A Comparative Epidemiologic Analysis of SARS In Hong Kong, Beijing And Taiwan*. *BMC Infect Dis.* (2010) Mar 6; 10:50.
- Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. *Substantial Undocumented Infection Facilitates The Rapid Dissemination Of Novel Coronavirus (COVID-19)*. *Science* (2020).
- Mason DJ, Friese CR. [Protecting Health Care Workers Against COVID-19—and Being Prepared for Future Pandemics](#).
- Morens DM, Daszak P, Taubenberger JK. *Escaping Pandora's Box - Another Novel Coronavirus*. *N Engl J Med.* (2020) Feb 26. doi: 10.1056/NEJMp2002106.

Ernesto Burgio

Laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Pavia (1977) e specializzato in Clinica Pediatrica presso l'Università degli Studi di Firenze (1980).

Affiliazioni

- Comitato Scientifico di ECERI – European Cancer and Environment Research Institute Bruxelles;
- Gruppo di ricerca Science of Consciousness Università di Padova;
- Comitato Direttivo della SI-DOHaD (Società Italiana Developmental Origins of Health and Diseases);
- Comitato Scientifico di ARTAC (Association pour la RechercheThérapeutique Anti-Cancéreuse, Paris);
- Gruppo Children Environmental Health WHO, Ginevra;
- Gruppo di Ricerca in Epigenetica dell'Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo (ISBEM).

È stato Presidente del Comitato Scientifico di ISDE Italia (2008-2015) e dello Scientific Committee di ISDE (International Society of Doctors for Environment) (2010-2016); membro di EPH (Environment & Public Health Panel - European Society for Research and Prevention on Environment and Health) (2010-2012); di ENSSER (European Network of Scientists for Social and EnvironmentalResponsibility) (2010-11); della Commissione Ambiente e Salute della SIP (Società Italiana di Pediatria) e della Commissione Ambiente e Salute della FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri). Oggetto principale della sua ricerca sono gli effetti che le trasformazioni ambientali hanno sul genoma (epigenetica) e quindi sulla salute umana e infantile.