

26 Aprile

## I sintomatici sono i principali diffusori della pandemia

*Non vedono altro che colpe  
coloro che non cercano niente altro.*

Thomas Fuller

La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), viene principalmente trasmessa da persona a persona, ma non è nota la percentuale di diffusione da parte di persone infette ma asintomatiche. Lo studio di **Michael Johansson**, *SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms*. (Johansson 2021) del CDC Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta che oggi analizzeremo, dimostra come la trasmissione da individui asintomatici rappresenti più della metà di tutte le infezioni. I risultati di questo studio suggeriscono come l'identificazione e l'isolamento dei sierologici positivi sintomatici non sia sufficiente per monitorare e controllare la diffusione della pandemia e che, paradossalmente, i "possibili untori" siano, i sieronegativi asintomatici proprio quelli che ritengono di "stare bene".

Come si è arrivati a questa affermazione che modifica il paradigma eziologico di questa pandemia e costringe ripensare alle procedure di prevenzione che stiamo applicando e a valutarne le conseguenze catastrofiche che stanno determinando ai sistemi economici mondiali ?

Quando la pandemia ha iniziato a diffondersi rapidamente a livello globale, è apparso evidente che questo "nuovo virus", a differenza del SARS-CoV strettamente correlato alla epidemia del 2003, non poteva essere monitorato solo attraverso uno screening basato sui sintomi. Durante l'epidemia del 2003 le infezioni asintomatiche e clinicamente lievi erano rare e non venivano segnalati possibili casi di trasmissione da persone prima della comparsa dei sintomi (Peiris JS 2003). Invece SARS-CoV-2 si è diffuso più velocemente di SARS-CoV e si sono progressivamente accumulate segnalazioni che questo poteva essere trasmesso anche da asintomatici.

E così è diventato prioritario determinare la percentuale di trasmissione di SARS-CoV-2 da parte degli asintomatici per razionalizzare lo screening e giustificare le politiche di controllo che ne scaturivano. La trasmissione da parte di persone infette, ma prive di sintomi, può esprimere due momenti differenti dell'infezione con individui pre-sintomatici (che sono infettivi prima di sviluppare i sintomi) e individui che non presenteranno i sintomi classici dell'infezione e che chiameremo "mai-sintomatici".

I primi algoritmi della pandemia sono stati ricavati da studi di modellazione dei dati che hanno rilevato che l'intervallo di generazione di SARS-CoV-2 era più breve dell'intervallo seriale, indicando che il tempo medio tra una persona infettata e quella persona che infettava qualcun altro era più breve del tempo medio tra una persona che sviluppa sintomi e la persona che ha infettato e sta sviluppando sintomi. (Tindale LC 2020, Nishiura H, 2020, Zhao S, 2020, Du Z 2020)

Questi evidenziavano come suggeriva che l'epidemia stava espandendosi e crescendo più velocemente di quanto ci si aspetterebbe se la trasmissione fosse limitata al periodo di malattia durante il quale gli individui erano sintomatici e stava difatti trasformandosi in una pandemia mai vista precedentemente. Quando una seconda generazione di individui stava sviluppando i sintomi, una terza generazione era già stata infettata. I dati epidemiologici dalle prime ore della pandemia suggerivano la possibilità di una trasmissione presintomatica,

(Wei WE, 2020, Tong ZD 2020) come confermato dai livelli di RNA virale nelle secrezioni respiratorie già elevato al momento della comparsa dei sintomi. (He X 2020, Lee S, 2020, Benefield AE,2020)

La trasmissione asintomatica di SARS-CoV-2 si verificava anche in individui con infezione che non sono mai sintomatici (o che manifestano sintomi molto lievi o quasi irriconoscibili). La percentuale di individui con infezione che non hanno mai presentato sintomi apparenti è difficile da quantificare perché richiede un campionamento clinico prospettico preciso e uno screening dei sintomi da un campione rappresentativo di individui con e senza infezione. Tuttavia, prove da studi di contatto domestici indica che si verificano infezioni sintomatiche asintomatiche o molto lievi, (Byrne AW 2020, Oran DP 2020, Poletti P 2020, Buitrago-Garcia D) esperienze di laboratorio e numerose prove epidemiologiche suggeriscono che gli individui che non sviluppano sintomi possono trasmettere SARS-CoV-2 (Chaw L 2020, Chaw L, 2020, Mc Evoy D 2020)

I dati del **CDC di Atlanta** che abbiamo analizzato oggi sono ottenuti da un modello analitico decisionale che ha valutato la quantità relativa di trasmissione da individui presintomatici, mai sintomatici e sintomatici simulando una gamma di scenari in cui la proporzione di trasmissione da persone che non sviluppano mai sintomi (cioè, rimangono asintomatici) e il periodo infettivo sono stati variati in base ai dati meta-analitici pubblicati e disponibili ed utilizzati per impostare il periodo di incubazione su una mediana di 5 giorni. La durata del periodo infettivo è stata mantenuta a 10 giorni e il picco di infettività è stato variato tra 3 e 7 giorni (-2 e +2 giorni rispetto al periodo di incubazione mediano). La proporzione complessiva di SARS-CoV-2 è stata variata tra lo 0% e il 70% per valutare un'ampia gamma di proporzioni possibili.

Le ipotesi di base per il modello erano che il picco di infettività si verificava alla mediana dell'insorgenza dei sintomi e che il **30%** degli individui con infezione non sviluppa mai sintomi e sono il **75%** infettivi quanto quelli che sviluppano sintomi. Combinate, queste ipotesi di base implicano che le persone con infezione che non sviluppano mai sintomi possono rappresentare circa il **24%** di tutta la trasmissione. In questo caso base, il **59%** di tutta la trasmissione proveniva da trasmissione asintomatica, di cui il **35%** da individui presintomatici e il **24%** da individui che non sviluppano mai sintomi. In un ampio intervallo di valori per ciascuna di queste ipotesi, si stima che almeno il 50% delle nuove infezioni da SARS-CoV-2 abbia avuto origine dall'esposizione a individui con infezione ma senza sintomi.

In sintesi questo modello analitico decisionale elaborato su scenari che confronta individui asintomatici con COVID-19 e periodi infettivi, stima che la trasmissione da individui asintomatici rappresenti più della metà di tutte le trasmissioni.

Questi risultati suggeriscono che misure come indossare maschere, igiene delle mani, allontanamento sociale e test strategici su persone che non sono malate costituiscono la strategia principale per controllare la diffusione di COVID-19 almeno quando i vaccini utilizzati dimostreranno “al di là di ogni ragionevole dubbio”, la loro efficacia di prevenire la diffusione e l'efficacia in un intervallo temporale per definito e misurabile.

## **Alcune Considerazioni**

I risultati qui presentati completano una precedente valutazione dei Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie.

*Cose da sapere sulla pandemia COVID-19* <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/need-to-know.htm> )

e rafforzano l'importanza della trasmissione asintomatica: in una serie di scenari plausibili, si stima che almeno il 50% della trasmissione sia avvenuta da persone senza sintomi. Questa percentuale complessiva di trasmissione da individui presintomatici e mai sintomatici è la chiave per identificare misure di mitigazione che potrebbero essere in grado di controllare SARS-CoV-2. Ad esempio, se il numero di riproduzione ( R ) in una determinata impostazione è 2.0, è necessaria una riduzione della trasmissione di almeno il 50% per portare il numero riproduttivo al di sotto di 1.0. Dato che in alcuni contesti R è probabilmente molto maggiore di 2 e più della metà delle trasmissioni può provenire da individui che sono asintomatici al momento della trasmissione, un controllo efficace deve mitigare il rischio di trasmissione da persone senza sintomi.

## RIFERIMENTI

- Johansson MA et al., SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2035057.
- Peiris JS et al. La sindrome respiratoria acuta grave. *N Engl J Med* . 2003; 349 (25): 2431-2441.
- Tindale LC et al. Evidenza per la trasmissione di COVID-19 prima dell'insorgenza dei sintomi. *Elife* . 2020; 9: e57149.
- Nishiura H et al. AR. Intervallo seriale di nuove infezioni da coronavirus (COVID-19). *Int J Infect Dis* . 2020; 93: 284-286.
- Zhao S et al. La stima l'intervallo di serie della malattia nuovo coronavirus (COVID-19): un'analisi statistica utilizzando i dati pubblici di Hong Kong dal 16 gennaio al 15 febbraio 2020. *anteriore Phys* . Pubblicato online il 17 settembre 2020.
- Du Z et al. Intervallo seriale di COVID-19 tra i casi confermati segnalati pubblicamente. *Emerg Infect Dis* . 2020; 26 (6): 1341-1343.
- Wei WE et al. Trasmissione presintomatico di SARS-CoV-2-Singapore, 23 Gennaio - 16 marzo, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . 2020; 69 (14): 411-415.
- Tong ZD et al. Trasmissione presintomatico potenziale di SARS-CoV-2, provincia di Zhejiang, Cina, 2020. *Emerg Infect Dis* . 2020; 26 (5): 1052-1054.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Dinamica temporale nella diffusione virale e trasmissibilità di COVID-19. *Nat Med* . 2020; 26 (5): 672-675. 9.
- Lee S et al. Decorso clinico e diffusione virale molecolare tra pazienti asintomatici e sintomatici con infezione da SARS-CoV-2 in un centro di trattamento comunitario nella Repubblica di Corea. *JAMA Intern Med* . 2020.
- Benefield AE et al. Picchi di carica virale SARS-CoV-2 prima dell'insorgenza dei sintomi: una revisione sistematica e un'analisi individuale della carica virale del coronavirus da 66 studi. *medRxiv* . Prestampato pubblicato online il 30 settembre 2020.
- Byrne AW et al. Durata dedotta del periodo infettivo di SARS-CoV-2: revisione rapida dell'ambito e analisi delle prove disponibili per casi COVID-19 asintomatici e sintomatici. *BMJ aperta* . 2020; 10 (8): e039856.
- Oran DP, Topol EJ. Prevalenza dell'infezione asintomatica da SARS-CoV-2: una revisione narrativa. *Ann Intern Med* . 2020; 173 (5): 362-367.
- Poletti P et al. Probabilità di sintomi e malattia critica dopo l'infezione da SARS-CoV-2. *arXiv*. Preprint pubblicato online il 22 giugno 2020.
- Buitrago-Garcia D et al. Presenza e potenziale di trasmissione di infezioni SARS-CoV-2 asintomatiche e presintomatiche: una revisione sistematica vivente e una meta-analisi. *PLoS Med* . 2020; 17 (9): e1003346. Chaw L, Koh WC, Jamaludin SA, Naing -L, Alikhan MF et al. Analisi della trasmissione di SARS-CoV-2 in diversi contesti, Brunei. *Emerg Infect Dis* . 2020; 26 (11): 2598-2606.
- Mc Evoy D et al. L'infettività relativa delle persone infettate da SARS-CoV-2 asintomatiche rispetto agli individui sintomatici: una revisione rapida dell'ambito. *medRxiv* .
- McAloon C et al. Periodo di incubazione di COVID-19: una rapida revisione sistematica e meta-analisi della ricerca osservazionale. *BMJ aperta* . 2020; 10 (8): e039652.
- Casey M et al. Trasmissione presintomatica dell'infezione SARS-CoV-2: un'analisi secondaria che utilizza i dati pubblicati. *medRxiv* . Preprint pubblicato online l'11 giugno 2020

-Byambasuren O et al. Confronto della sieroprevalenza delle infezioni da SARS-CoV-2 con casi COVID-19 cumulativi e imputati: revisione sistematica. medRxiv . Preprint pubblicato online il 22 ottobre 2020.

-Davies NG et al COVID-19 gruppo di lavoro. Effetti dipendenti dall'età nella trasmissione e nel controllo delle epidemie di COVID-19. Nat Med . 2020; 26 (8): 1205-1211.