

La mortalità “finale” da COVID-19 in Italia: un’analisi sui dati ragionata.

Una grave sindrome respiratoria identificata in Cina nel dicembre 2019, è stata battezzata COVID-19 (acronimo di CORonaVirus Disease 2019). L’agente eziologico, SARS-CoV-2 (acronimo di Severe Acute Respiratory Syndrome CORonaVirus 2), sta causando una pandemia che rappresenta una minaccia per il mondo intero. Per capire quanto siano in pericolo tanto la vita dei cittadini quanto l’economia italiana (e mondiale), è importante comprendere la reale pericolosità della malattia che, nonostante in molti pazienti risulti lieve o asintomatica, almeno in un 20% dei casi determina una polmonite virale grave che richiede ricovero ospedaliero. La drammaticità della situazione è accentuata dal fatto che, tra alti e bassi, i casi di COVID-19 *potrebbero* calare molto in estate, ma, a meno di nuovi vaccini, la pandemia riprenderà forza nell’autunno 2020 come già accaduto con la Spagnola, che fra il 1918 e il 1920 uccise oltre 600000 italiani.

In uno studio italiano pubblicato di recente su JAMA (Onder et al. JAMA 2020 Mar 23 - ahead of print), si parla dell’altissima mortalità da COVID-19 osservata in Italia, argomento che abbiamo già affrontato più volte. Ricordo infatti che WHO (OMS) stima la mortalità da COVID-19 al 3,4%, valore che appare ormai piuttosto inverosimile alla luce dei dati che continuano ad arrivare non solo dall’Italia, ma da buona parte del mondo occidentale. Lo studio di Onder e colleghi, calcola per l’Italia una **mortalità in atto** (deceduti/totale casi positivi) pari al 7,2% e tale percentuale fa dunque riferimento alla data del 13/03/2020, quando per l’appunto la mortalità in atto era 7,2% (1266 morti /17660 casi positivi). Da tale data ad oggi, la mortalità in atto è aumentata giorno per giorno in modo costante, **fino a toccare il 10,2%** in data 26/03/2020.

Le ipotesi (non mutualmente esclusive) formulate dal Onder e colleghi per spiegare l’altissima mortalità sono tre.

(1) La popolazione italiana è tra **le più anziane** al mondo (quasi 1/4 della popolazione ha >65 anni). In effetti, come sappiamo dai dati forniti dall’Istituto Superiore di Sanità, alla data del 20/03/2020 gli ultrasessantenni rappresentavano il 36% dei contagiati da SARS-CoV-2 e l’85% dei morti totali (4266 casi su 5019). Anche in Spagna, gli ultrasessantenni rappresentano il 32% dei contagiati da SARS-CoV-2 e l’87% dei morti totali. Tale larga prevalenza di ultrasessantenni può almeno in parte spiegare l’alto tasso di **mortalità in atto** riscontrato nei due paesi (10,2% in Italia e 7,4% in Spagna, dati che in entrambi i casi si riferiscono alla data del 26/03/20). L’epidemia in Spagna però è “in ritardo” rispetto a quella italiana di circa 8-9 giorni. La mortalità in atto 9 giorni fa in Italia, alla data del 16/03/20 era 7,7%, mostrando una buona corrispondenza con i dati spagnoli.

(2) In Italia si è scelto di considerare come decesso da COVID-19 qualsiasi decesso di malati risultati positivi a SARS-CoV-2 via RT-PCR (mentre in alcuni paesi, tipo la Germania, quando sono presenti comorbidità – cioè quasi sempre nell’anziano – la causa della morte viene spesso imputata ad altre patologie e non necessariamente a COVID-19). In effetti la mortalità in atto in Germania differisce da quella di quasi tutti gli altri paesi europei, con solo 262 morti attribuite a COVID-19 (a fronte di 43646 casi totali di contagio e 5673 pazienti guariti). Ne consegue alla data del 26/03/2020 una mortalità in atto molto bassa, pari a 0,6% (<https://avatorl.org/covid-19>).

(3) Il Ministero della Sanità italiano, almeno fino alla settimana scorsa, aveva deciso di testare con tampone nasofaringeo solo i pazienti con sintomi rilevanti (rinunciando a testare “asymptomatic people or those who had limited, mild symptoms”), scelta diversa, come sappiamo, da quella fatta ad esempio in Corea del Sud (meno pazienti asintomatici o paucisintomatici diagnosticati si traduce

in un denominatore del tasso di mortalità numericamente sottodimensionato e dunque in una mortalità sovrastimata).

Peraltro, se da un lato l'Italia ha eseguito molti meno tamponi della Corea del Sud, dall'altro ne ha eseguiti più di qualsiasi altro paese al mondo (<https://www.worldometers.info/coronavirus/covid-19-testing>), ergo, Cina a parte, nella classifica di chi ha investito di più per proteggere la vita dei propri cittadini, occupa un onorevole secondo posto, anche se, purtroppo, alla prova dei fatti, ciò non è stato sufficiente in termini di contenimento del contagio.

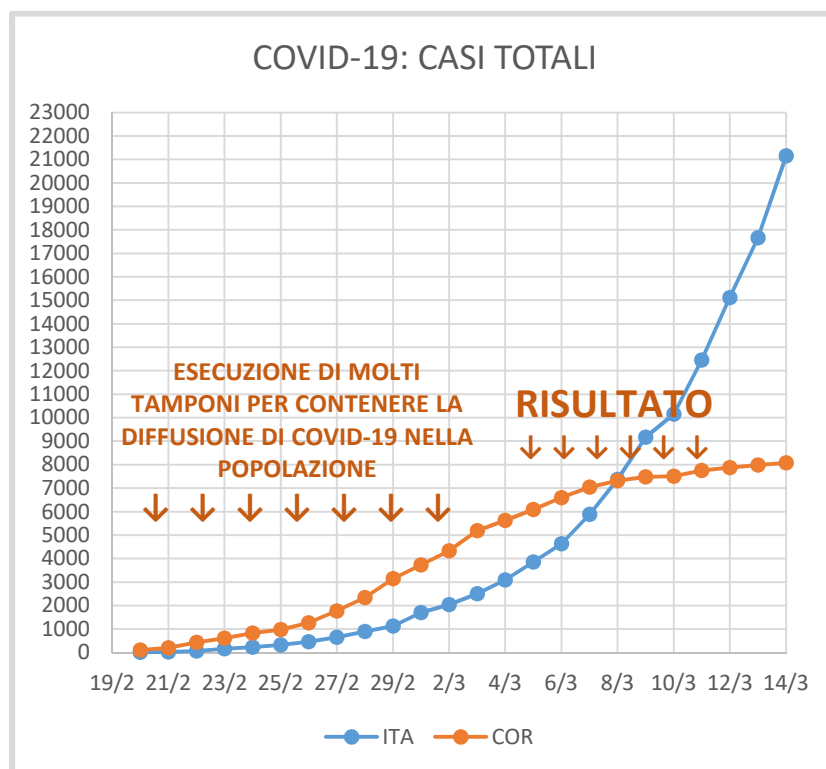
Avevamo già notato nel precedente lavoro "Come si combatte in modo efficace un'epidemia" (<https://neobarorg.files.wordpress.com/2020/03/come-si-combatte-unepidemia-italia-e-corea-del-sud.pdf>), che alla data dello 02/03/20 (<https://avatorl.org/covid-19>), in Corea del Sud erano già stati effettuati 214 tamponi ogni centomila abitanti, riscontrando 4,4% casi positivi, ovvero 9,4 abitanti contagiati ogni centomila; in Italia erano stati effettuati solo 39 tamponi ogni centomila abitanti, riscontrando 8,7% casi positivi, ovvero 3,4 abitanti contagiati ogni centomila. Ora, visto che:

- (1) l'andamento dell'epidemia da SARS-CoV-2 (inizio ed entità) era molto simile in Italia e in Corea del Sud fino a tale data (epidemia in Italia in "ritardo" su quella coreana di 2-3 giorni)
- (2) la reale entità dei contagi in una popolazione si ottiene ovviamente facendo più indagini diagnostiche possibili

il minor numero di tamponi eseguito in Italia equivale alla mancata diagnosi di almeno un 30-50% dei casi in atto di COVID-19, che di conseguenza non sono stati sottoposti ad isolamento, diffondendo la malattia.

TAMPONI EFFETTUATI ITALIA E COREA / 100000 ab.

	26/02/20	02/03/20	09/03/20	
ITALIA	15,7	38,6	100,5	60 461 826 abitanti
COREA SUD	130,0	213,8	409,9	51 269 185 abitanti
ITA/COR	12,1%	18,1%	24,5%	



MA SIAMO SICURI CHE NON CI SIA DELL'ALTRO? Probabilmente c'è.

1) La mortalità *in atto* ha poco a che vedere con la mortalità *finale*.

Torniamo ai “nudi dati” italiani e basiamoci solo su di essi lasciando stare per il momento le stime della mortalità da COVID-19 formulate da WHO e dai vari studi pubblicati in letteratura finora.

La **mortalità in atto** in Italia alla data del 26/03/2020 è 10,2% (8215 morti / 80579 casi positivi).

Cioè, la **mortalità reale finale** sarà 10,2% solo se NON morirà NESSUNO dei 54030 casi attivi (cioè con malattia in corso) alla data del 26/03/2020.

Sappiamo invece che, specialmente per i pazienti COVID-19 in terapia intensiva, la mortalità è decisamente alta. Facendo una media dei tre diversi studi che l'hanno calcolata (Wang et al. *J Med Virol.* 2020 Mar 5; Wu et al. *JAMA Intern Med.* Mar 13 2020; e Yang et al. *Lancet Respir Med.* online Feb 24. 2020), la mortalità nei pazienti **ricoverati in terapia intensiva è di circa il 55%.**

Quindi possiamo calcolare una mortalità “corretta” aggiungendo alla mortalità in atto la mortalità attesa per gli attuali ricoverati in terapia intensiva: $10,2\% + 3612/80579 \times 0,55 = 12,7\%$

Ma la **mortalità reale finale** sarà 12,7% solo se NON morirà nessuno dei 24753 casi ricoverati in ospedale (ma non in terapia intensiva) alla data del 26/03/2020.

Sappiamo, peraltro, che la mortalità complessiva dei **pazienti ricoverati (in terapia intensiva e non)** è risultata essere attorno al 28% (Zhou et al. *Lancet.* 2020; online March 9).

Quindi possiamo calcolare una mortalità “corretta” più completa, aggiungendo alla mortalità in atto la mortalità attesa per TUTTI gli attuali ricoverati: $10,2\% + 24753+3612 / 80579 \times 0,28 = 20,1\%$

Ma la **mortalità reale finale** sarà 20,1% solo se NON morirà NESSUNO dei 33648 casi attivi non ricoverati alla data del 26/03/2020, ipotesi piuttosto inverosimile. Nello studio di Wang e colleghi (*J Infect Dis* online Mar 17 2020) su pazienti asintomatici, solo il 25% è rimasto asintomatico o paucisintomatico, mentre il 75% ha poi sviluppato sintomi lievi o moderati tali da giustificare il ricovero ospedaliero. Nel 4% dei casi, sono state osservate anche forme gravi. Ovvero, se teniamo conto dei dati di Zhou e colleghi, ciò implica che c'è ancora qualcosa da aggiungere.

Assumiamo quindi, per difetto, che il 75% dei pazienti asintomatici poi ricoverati, abbia una mortalità non del 28%, ma oltre dieci volte inferiore, ovvero del 2,5% e integriamo la mortalità “corretta” totale, aggiungendo al 20,1% la mortalità calcolata per i pazienti inizialmente asintomatici poi ricoverati: $75\% \times 0,025 = 1,8\%$. Sommando il tutto avremo $20,1\% + 1,8\% = 21,9\%$. Insomma percentuali che lasciano davvero senza parole.

Proviamo a cambiare metodo. Se invece di prevedere quello che accadrà in termini di mortalità finale basandoci sui dati in letteratura, ci concentriamo solo sui pazienti per i quali il corso naturale della malattia si è concluso (guariti e deceduti), possiamo calcolare la **mortalità in atto sui casi chiusi**. Tale dato è ovviamente falsato dal fatto che fotografa due eventi (guarigione e morte) nel medesimo istante dell'epidemia, mentre sono due punti d'arrivo che hanno un decorso cronologico diverso. Eppure ci dà l'idea di quanto le percentuali calcolate finora non siano affatto spropositate.

Mortalità sui casi chiusi in Italia al 26/03/2020:

$\text{morti} / (\text{morti} + \text{guariti}) = 8215 / (8215 + 10351) = 44,2\%$

E se da un lato è vero che il dato è sicuramente falsato dai lunghi tempi necessari per conseguire una guarigione, dall'altro comunque possiamo osservare che la mortalità sui casi chiusi negli ultimi 16 giorni **non è cambiata**:

11/03/2020	44,2%	19/03/2020	43,4%
12/03/2020	44,7%	20/03/2020	44,0%
13/03/2020	46,8%	21/03/2020	44,3%
14/03/2020	42,3%	22/03/2020	43,8%
15/03/2020	43,7%	23/03/2020	45,0%
16/03/2020	44,0%	24/03/2020	45,0%
17/03/2020	46,0%	25/03/2020	44,5%
18/03/2020	42,5%	26/03/2020	44,2%

Ripeto, teniamo conto che: (1) i decessi possono avvenire già nelle fasi iniziali della malattia; (2) per guarire da COVID-19 sono spesso necessarie anche più di 2-3 settimane, (3) tra i pazienti giovani o con sintomi più lievi che non vengono ricoverati (almeno all'inizio) e che insieme assommano almeno un 60% del totale, la mortalità è comunque molto più bassa che negli altri. Pertanto è ragionevole pensare che nel lungo periodo tale valore calcolato sui casi **chiusi possa più che dimezzarsi**, ma anche in tal caso torneremmo in zona 20% di mortalità finale.

In alcuni paesi europei, alla data del 26/03/2020 la mortalità sui casi chiusi è simile a quella italiana: Spagna 37% e Svizzera 59%; in altri è inferiore: Belgio 25% (mortalità in atto 3.5%) e Francia 26% (mortalità in atto 5,8%); in altri ancora è nettamente superiore: Olanda 99% (mortalità in atto 5.8%) e UK 81% (mortalità in atto 5.0%). Negli USA la mortalità sui casi chiusi è 39%

La mortalità mondiale sui casi chiusi senza la Cina è al 30% (<https://avatorl.org/covid-19>).

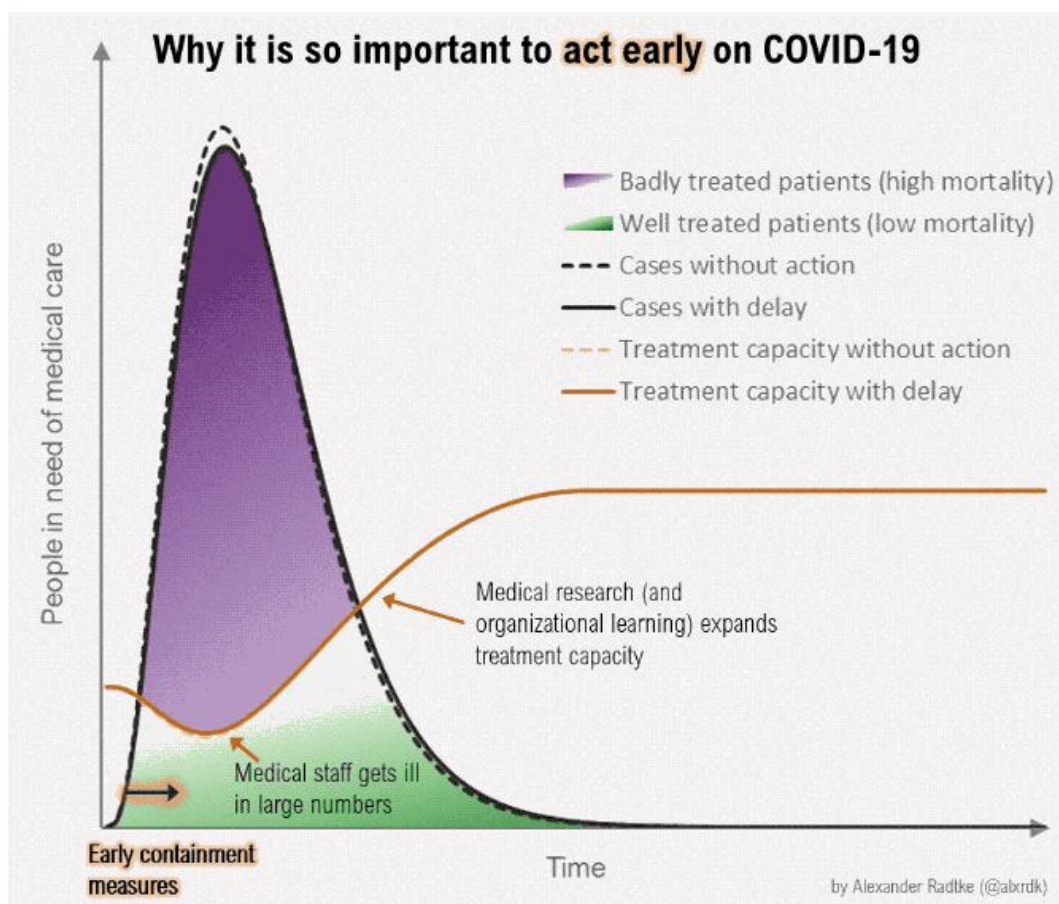
Non si può non restare piuttosto perplessi. Come sapete, non ritenevo credibile il tasso di mortalità stimato da WHO (che vi ricordo, continua a sostenere una improbabile – almeno per noi in Italia – mortalità finale da COVID-19 al 3,4%), ma mi aspettavo per l'Italia un tasso di mortalità attorno al 7-8%: i dati di Wuhan, epicentro dell'epidemia, rendicontano, come sapete, di una mortalità ufficiale attorno al 5-6%, confermata anche dallo studio di Yang e colleghi (*Ann Transl Med.* 2020 Feb;8-4:128). Pertanto, avevo giudicato troppo allarmistico (e avevo inizialmente scartato) l'articolo di Baud e colleghi su *Lancet* (March 12, 2020) che rielaborando i dati di Wuhan avevano addirittura stimato una mortalità nell'epicentro dell'epidemia attorno al 20%. Nello stesso articolo, in base ai dati disponibili al momento, la mortalità media finale per il resto del mondo (ovvero per l'Italia, visto che alla data del 12 marzo, su scala mondiale faceva la parte del leone) era stimata al 15%. Forse, almeno *in parte*, mi sbagliavo. In parte, perché resta il dato di fatto che, come già sottolineato in passato, **non è ancora chiara quale sia la percentuale di pazienti asintomatici e/o paucisintomatici contagiati da SARS-CoV-2 che sfuggono alla diagnosi** (ma su questo torneremo più avanti) e che dunque dovrebbero essere aggiunti al denominatore nel calcolo complessivo della mortalità. Cosa che se da un lato è una buona notizia (COVID-19 sarebbe un po' meno letale di quello che appare in Italia), dall'altro è una pessima notizia (l'epidemia sarebbe ben più difficile da controllare).

2) La mortalità aumenta per mancata presa in carico dei pazienti più anziani.

Onder e colleghi NON hanno avuto il coraggio di dirlo, ma i più anziani muoiono anche perché i posti in terapia intensiva sono “pochi” (circa 8/100000 abitanti) e i più giovani hanno la precedenza

(Rosenbaum, *NEJM*, March 18, 2020, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005492>; qui una traduzione italiana: <https://neobar.org/2020/03/22/benvenga-lansia>). E' evidente che, in Italia e nel mondo, la scarsità di risorse ospedaliere per fronteggiare una malattia lunga e complessa come COVID-19 sta mettendo a rischio le vite dei medici e dei contagiati (Ranney et al., *NEJM* online 2020 Mar 25, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2006141>; Scheidegger et al. *Swiss Med Wkly*, 150, w20229, 2020 Mar 24). A Bergamo, ad esempio, risultano alla data del 24/03/2020 almeno 1800 i pazienti trentenni con polmonite da COVID-19. Quanto è rilevante l'eccesso di mortalità dovuto al superamento delle capacità del sistema ospedaliero? Il conto è presto fatto. Negli ultimi 16 giorni, la percentuale dei ricoverati in terapia intensiva è andata calando costantemente: erano l'8,2% sul totale dei casi positivi in data 11/3/2020 e sono 4,5% in data 26/03/2020, ovvero si è avuta una **riduzione del 3,7%**. In parallelo la mortalità in atto nello stesso periodo è aumentata dal 6,6% del 11/3/2020 al 10,2% in data odierna 24/03/2020, ovvero si osserva un **aumento del 3,6%**. Dunque il calo dei ricoveri in terapia intensiva si è "travasato" in un eccesso di mortalità di simile entità percentuale. La cosa non è sorprendente alla luce del grafico seguente.

Flatten the coronavirus curve



Dunque, una quota pari a almeno 1/3 della mortalità in atto diventa riconducibile al superamento delle capacità del sistema ospedaliero (ovvero oltre 2000 morti). A Bergamo e a Brescia c'è, inoltre, carenza di bombole per i pazienti in ossigeno-terapia, che sono seguiti a casa. Seguiti a casa in ossigeno terapia?!? Ecco un altro dato che ci suggerisce che non solo i posti letto in terapia intensiva, ma anche i posti ospedalieri sub-intensivi o normali sono ormai insufficienti. In effetti anche il numero complessivo dei ricoverati non in terapia intensiva sul totale dei pazienti infettati da SARS-CoV-2 è andato calando dall'inizio dell'epidemia ad oggi: passiamo da valori attorno al

45-50% nei giorni che vanno fino al 12/03/2020 per poi scendere gradualmente fino al 30,7% in data 26/02/2020, ovvero una diminuzione di oltre il 13%. E se da un lato ciò è sicuramente dovuto al fatto che, essendo stati eseguiti più tamponi naso-faringei, sono stati intercettati più pazienti infettati asintomatici e paucisintomatici (aumentando percentualmente il numero di pazienti in isolamento domiciliare rispetto a quelli ricoverati), dall'altro le notizie che filtrano da Bergamo e Brescia ci dicono che almeno in parte si è anche scelto di curare a domicilio qualche paziente che, in teoria, in base al quadro clinico sarebbe stato da ospedalizzare e invece resta a casa in ossigeno-terapia. Infatti, se da un lato possiamo ipotizzare pazienti "così robusti" da poter essere lasciati tranquillamente a casa in ossigeno terapia, dall'altro sappiamo che esistono sul territorio pazienti "così fragili" (pazienti già in assistenza domiciliare integrata tipo ADImed e grandi anziani) che vista la situazione di emergenza in alcune regioni (Lombardia in primis) vengono difficilmente ricoverati perché il sistema sanitario è soprasaturo e hanno basse aspettative di vita. Quindi le percentuali di mortalità calcolate fin qui potrebbero essere ancora sottostimate, anche alla luce del fatto che il sindaco di Bergamo, Giorgio Gori, ha affermato il 17/03/2020 che nella provincia di Bergamo "molte persone stanno morendo nelle loro case e quindi non vengono censite"

<https://www.fanpage.it/attualita/coronavirus-gori-a-bergamo-molte-persone-muoiono-in-casa-e-non-vengono-censite/>

3) Quanto è sovrastimata la mortalità per mancata diagnosi di casi asintomatici o paucisintomatici?

Già nello studio in parallelo Italia versus Corea del Sud, sottolineavo che in Italia, alla data del 02/03/20, potessero mancare all'appello un 30-50% di contagiati (e i risultati si sono visti), dei quali poi almeno un 30% potrebbe restare asintomatico e non essere mai diagnosticato né computato assieme agli altri contagiati. Vediamo i risultati di uno studio in condizioni "ideali", ovvero sui passeggeri della nave da crociera Diamond Princess. Mizumoto e colleghi (*Euro Surveill*, 25/10, Mar 2020), hanno calcolato una percentuale iniziale di pazienti asintomatici sulla nave pari al 46,5%, ma solo il 17,9% è poi rimasto asintomatico col passare dei giorni (come sappiamo l'incubazione media di COVID-19 è di 4-6 giorni, ma può arrivare anche ad oltre 10 giorni) Nel contempo, Nishiura e colleghi (*Int J Infect Dis* 2020 online, Mar 13), studiando 565 giapponesi evacuati da Wuhan hanno calcolato un tasso di pazienti asintomatici del 41,5% (senza specificare quanti poi abbiano sviluppato sintomi). In un altro studio su 55 casi inizialmente asintomatici, Wang e colleghi (*J Infect Dis* online Mar 17 2020), hanno riportato che a distanza di tempo solo il 25% è rimasto paucisintomatico. Il restante 75%, entro 7 giorni ha iniziato a manifestare sintomi e segni alla TAC, sviluppando un quadro clinico moderato nel 71% dei casi e severo nel 4% dei casi. In un altro studio, Lagier e colleghi (*Travel Med Infect Dis*, 101624 Mar 14 2020) hanno eseguito test su tutti i 337 francesi rimpatriati da Wuhan alla ricerca di carrier asintomatici, non trovandone nemmeno uno. Rimane dunque difficile immaginare, che esistano altissime percentuali di contagiati asintomatici non diagnosticati. Mettendo insieme i dati soprastanti, è probabile che non più del 20-30% dei casi possa sfuggire completamente alla diagnosi. Quindi, alla luce di quanto descritto in letteratura, è possibile che i dati di mortalità italiana siano sovrastimati di una pari percentuale.

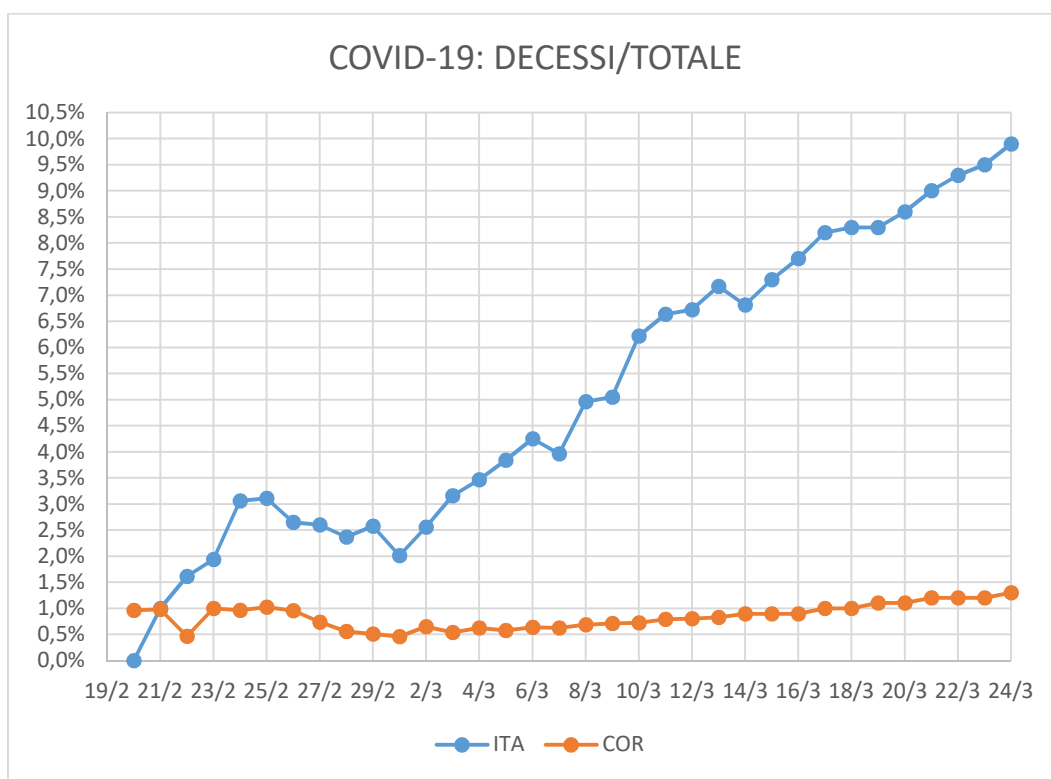
4) La mortalità "vera".

In conclusione, se alla mortalità "corretta" totale pari a 21,9% togliamo l'eccesso di mortalità per superamento delle capacità del sistema sanitario (circa 4 %), otteniamo 17,9%. Se anche tale cifra fosse decurtata di 1/4 (ipotizzando un 25% di pazienti asintomatici non diagnosticati) o addirittura di 1/3 (ipotizzando un 33% di pazienti asintomatici non diagnosticati), la mortalità in Italia

resterebbe comunque attorno all'11-12%, un valore **lontanissimo dalla mortalità stimata ad oggi da WHO e da quello osservato in Corea del Sud.**

Come già sottolineavo in una precedente analisi, il maggior numero di pazienti asintomatici o paucisintomatici diagnosticati in Corea del Sud (grazie al maggior numero di tamponi), finisce nel denominatore della frazione che calcola la mortalità. Dunque, parte della differenza osservata tra i due paesi è di certo dovuto a tale dato fattuale. L'entità di tale "correzione" è comunque parziale e non può certo da sola rendere conto di differenze in termini di **mortalità in atto** pari a circa 7-8 volte (10,2 vs 1,3) essendo **nella più ottimistica delle ipotesi** responsabile di poco più di un raddoppio della mortalità stimata in Italia (9,4 abitanti contagiati ogni centomila identificati in Corea del Sud vs 3,4 abitanti contagiati ogni centomila identificati in Italia al 02/03/20).

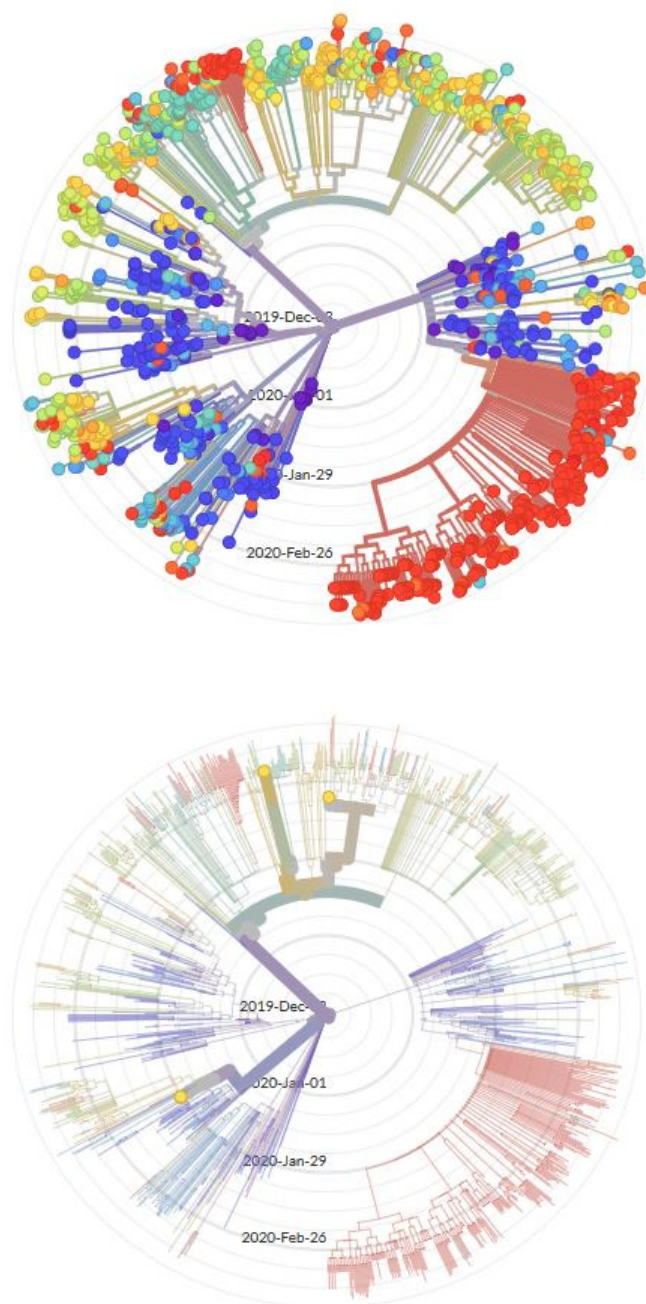
In tale proposito, ripropongo il grafico che rende l'idea della notevole differenza osservata nella mortalità in atto.



5) Siamo certi che il ceppo virale non differisca?

Su scala globale, la Corea del Sud è il paese che più somiglia all'Italia in termini di epidemia da SARS-CoV-2, sia come tempistiche che come entità del contagio (almeno fino al 10/03/20), eppure in Corea del sud si sono registrati tassi di mortalità molto più bassi. La Corea è stata bravissima a fermare l'epidemia, a fare terapia precoce con Idrossiclorochina (sull'efficacia della quale però mancano ancora dati conclusivi Mahase, *BMJ*, 368, m1166 2020 Mar 23) e tutto quello che volete. Eppure la differenza tra i due paesi è **così grande** che vale la pena anche di domandarsi se i ceppi virali circolati nei due paesi siano gli stessi. Ebbene la risposta è no: sono leggermente diversi. Ciò **potrebbe non avere nessun significato in termini di diversa letalità** (nessuno studio in tal senso autorizza ad affermarlo), ma la cosa va tenuta presente, almeno finché non sarà possibile escludere con certezza una sua rilevanza anche solo marginale nella diversa mortalità osservata.

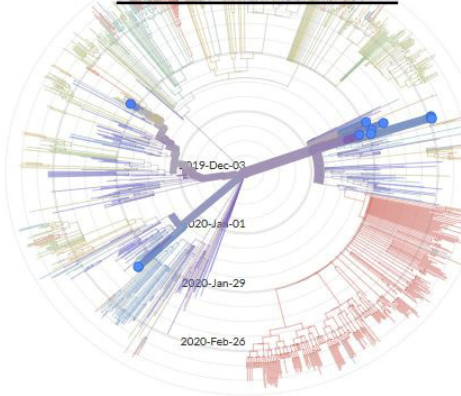
Nel diagramma radiale seguente, osserviamo i “rami principali” dell’albero di SARS-CoV-2 ottenuti dal sito <https://nextstrain.org/ncov> che contiene tutti i dati genetici ed epidemiologici del nuovo coronavirus. Le mutazioni (polimorfismi di singoli nucleotidi), sono molto frequenti in SARS-CoV-2, come sottolinea Yin su *arXiv* (24 Mar 2020, <https://arxiv.org/abs/2003.10965>). Nel primo diagramma osserviamo i genomi COVID-19 sequenziati nel mondo, coi suoi 5-6 rami principali (Cina e paesi asiatici colore dal viola al blu, paesi europei dal giallo al verde e americani dal rosso all’arancione). Nel secondo diagramma osserviamo i ceppi italiani.



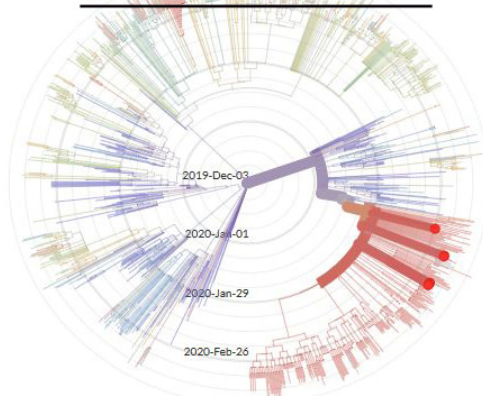
Il ceppo virale dei due cinesi ricoverati a Roma allo Spallanzani il 29/01/2020 (pallino giallo in basso alla sinistra di chi guarda) non ha avuto seguito nell’epidemia in Italia, quindi per il momento possiamo tranquillamente tralasciarne lo studio. Concentriamoci sulla filogenesi dei due pallini gialli in alto del ramo italiano/europeo di COVID-19 che si diparte dalla radice cinese in data 09/01/20 mostrando le mutazioni dei nucleotidi C241T, C3037T e A23403G e della glicoproteina

spike S:D614G che consente al virus di attaccare le cellule del sistema respiratorio umano e può dunque essere associato a variazioni di trasmissibilità e virulenza (*arXiv*, 24 Mar 2020, <https://arxiv.org/abs/2003.10965>). Da tale ramo originano 400 discendenti. La ramificazione “italiana” (ed europea) è datata 16/01/20 e presenta ulteriori mutazioni nucleotidiche C14408T (che riguarda l’RNA polimerasi) e della sequenza peptidica ORF1b P314L. Le successive ramificazioni “milanesi” sono datate 20/02/20 (senza ulteriori mutazioni) e 03/03/20 con ulteriore mutazione nucleotidica A6956C e nella sequenza peptidica ORF1a I2231L. Se ora osserviamo i diagrammi radiali dei paesi nei quali la mortalità di COVID-19 è stata più bassa (poco sopra all’1%) osserviamo che tutti derivano da rami principali diversi rispetto a quello italiano/europeo.

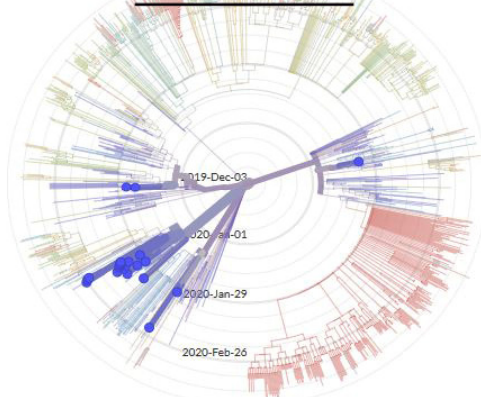
COREA DEL SUD



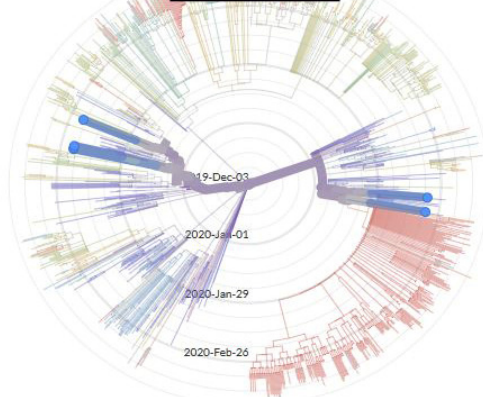
DIAMOND PRINCESS



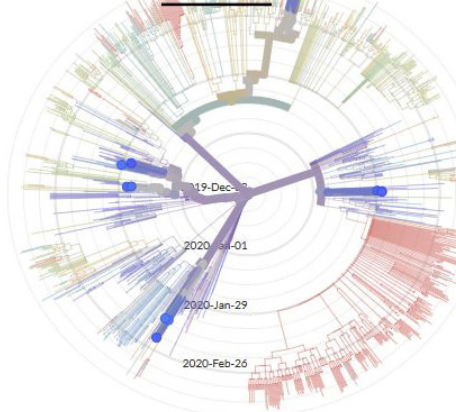
HONG-KONG



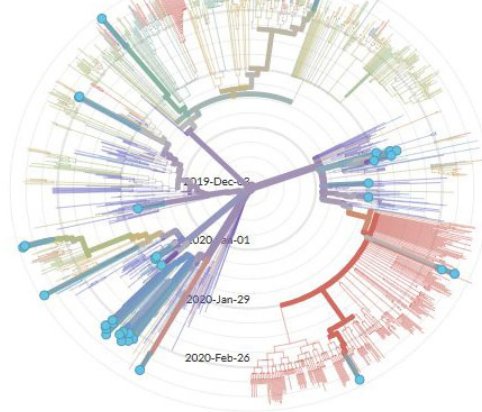
MALAYSIA



JAPAN



AUSTRALIA



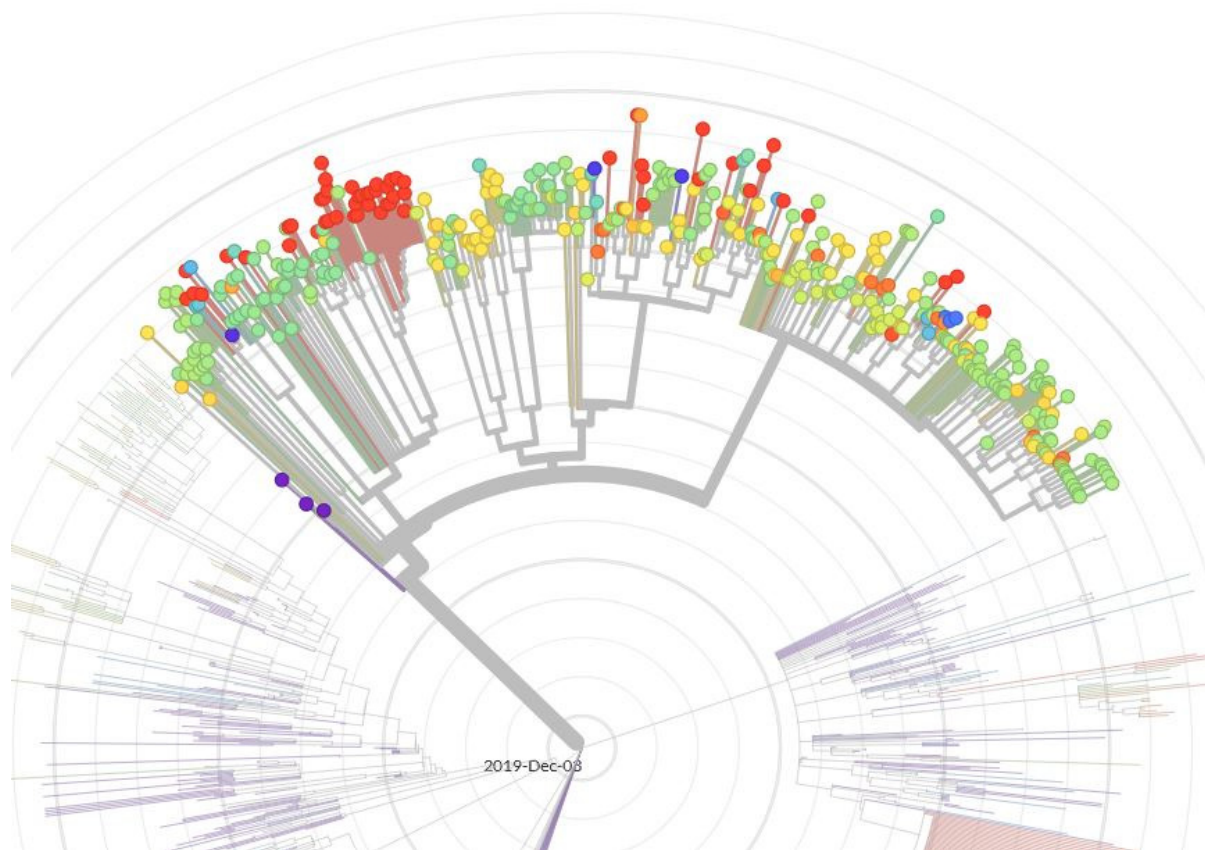
In realtà, come avrete osservato, nei due ultimi paesi (Giappone e Australia), il ceppo del “ramo europeo/italiano” è presente, ma è “arrivato” solo tardivamente, ovvero l’11 marzo per il Giappone e l’11 e il 16 marzo per l’Australia.

Anche il diagramma radiale di Singapore, che qui non ho mostrato, è sovrapponibile.

Vediamo le mortalità in atto calcolate al 25/03/2020 in tali paesi: Corea del Sud 1,3%; Hong Kong 1,0%; Malesia 1,1%; nave da crociera Diamond Princess 1,4%; Giappone 3,6% (che alla data del’11/3/2020, però, prima dell’arrivo del ceppo europeo, era 1,6%); Australia 0,4%; Singapore 0,3%.

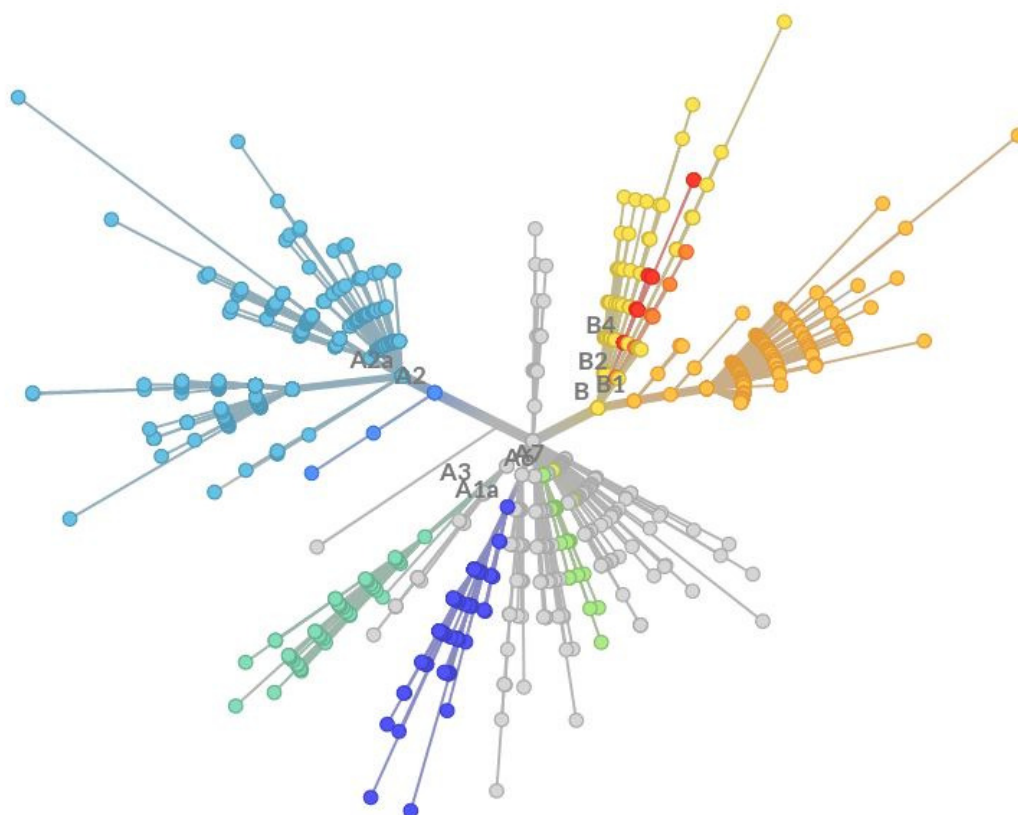
Anche la mortalità sui casi chiusi in questi paesi è particolarmente bassa rispetto a quelle europee: Corea del Sud 3,2%; Hong Kong 0,9%; Malesia 9,1%; nave da crociera Diamond Princess 1,7%; Giappone 13%; Australia 7,1%, Singapore 1,2%.

Viceversa, come vediamo zoomando il ramo italiano di SARS-CoV-2, i colori dal giallo al verde identificano la quasi totalità dei paesi europei (il rosso sono gli USA), dove sia la mortalità in atto che la mortalità sui casi chiusi (con l’eccezione della Germania, che, come dicevamo sopra, sta rilevando le morti da COVID-19 in modo diverso) mostra percentuali ben più alte (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>).



Una visualizzazione completa dell’albero con suddivisione per “clade” (albero genealogico monofiletico, che facilita l’analisi filogenetica) ci mostra ancora meglio come il ramo italiano/europeo (identificato stavolta dai pallini azzurri, dove troviamo quasi esclusivamente paesi europei come Olanda, Francia, Italia, Svizzera, Belgio, Inghilterra, Galles, Germania, Danimarca, Ungheria etc.), qui definito A2 e poi A2a nello specifico del ceppo italiano, si sia sviluppato

seguendo una sua serie di mutazioni diverse da quelle osservate in altri rami. Il ramo asiatico (comprendente la Corea del Sud) è quello giallo, il ramo americano principale è quello arancione (ma i ceppi Usa sono molto eterogenei e sono sparsi un po' in tutti i rami) e così via.



Resta il fatto che, qualunque sia la spiegazione delle differenze osservate nei diversi paesi, SARS-CoV-2 in Italia sta causando una epidemia particolarmente letale. E se teniamo a mente che la mortalità stimata per l'influenza stagionale è di meno dello 0,1%, è più che evidente che non ci troviamo di fronte a una “banale influenza, anche se un po' più forte”. Sarebbe quasi un miracolo se, dopo quanto visto fin qui, la mortalità finale da COVID-19 in Italia dovesse risultare inferiore al 10%, un valore ben 100 volte più alto di quello dell'influenza stagionale.

Un'ultima nota, per chi avesse la memoria corta. La mortalità della SARS, causata dal coronavirus “fratello” SARS-CoV-1, fu fissata nelle fasi iniziali dell'epidemia a meno del 4% (un numero che ricorda qualcosa...). Successivamente, una revisione dei dati portò ad aumentare la mortalità stimata collocandola in un range tra il 6-7%. Gli esperti della WHO (OMS), basandosi su 6903 casi totali e 495 morti, poi, calcolarono un tasso di mortalità del 7.2%. Ma la stessa WHO (OMS) fu in seguito costretta a rivedere ancora i dati al rialzo, parlando di un tasso di mortalità in doppia cifra, con tassi di mortalità compresi nel range tra 11% e 17% per Hong Kong e tra 5% e 13% per la Cina <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2003/05/estimates-sars-death-rates-revised-upward>. Degno di nota, in proposito, anche lo studio di Chan-Yeung e Xu (*Respirology*. 2003 Nov;8 Suppl:S9-14), che concluse per una mortalità complessiva della SARS nel mondo dell'11% (916 morti su 8422). Peraltro, vale la pena ricordare che Kumar e colleghi hanno trovato corrispondenze nella proteina S e nei siti di legame recettoriale tra SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 che raggiungono percentuali attorno all'85% (*Virusdisease*, 31 (1), 13-21, Mar 2020).

6) Conclusioni.

I dati riportati nel seguente studio meritano un'attenta riflessione e tornano a ribadire che **non stiamo ancora facendo abbastanza** per combattere COVID-19 e salvare quante più vite umane possibili. In proposito, ricordo che la drssa Rosenbaum chiudeva un lungo articolo riguardante in primis l'Italia apparso sul prestigioso New England Journal of Medicine in data 18/03/2020 con queste testuali parole: "(...) La tragica situazione in Italia rafforza la saggezza di molti esperti di sanità pubblica: usciremo da questa pandemia con la coscienza a posto **solo se l'unica accusa che ci verrà rivolta sarà quella di avere sbagliato per eccesso, esagerando le contromisure messe in atto.**"

Dr Simone Sbrenna MD, PhD e Drssa Elisabetta Prini, MD, CIDS (medici convenzionati SSN)

e-mail: simone.sbrenna@libero.it

Studio Medico Associato tel: 0425-590858

Il presente documento è soggetto alla seguente licenza Creative Commons:



Attribuzione - Non commerciale - Condividi allo stesso modo
CC BY-NC-SA