



The **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

**EDITORIAL**

Dal New England Journal of Medicine | 24 aprile 2020

**TRASMISSIONE ASINTOMATICA: IL “TALLONE D’ACHILLE” DELLE ATTUALI STRATEGIE PER IL CONTROLLO DI COVID-19**

di Monica Gandhi, M.D., M.P.H., Deborah S. Yokoe, M.D., M.P.H., and Diane V. Havlir, M.D.

Le tradizionali strategie di controllo delle infezioni e di salute pubblica fanno ampio affidamento su una precoce individuazione della malattia, per contenerne la diffusione. Quando Covid-19 è esploso sulla scena globale, i responsabili di salute pubblica hanno inizialmente disposto interventi già utilizzati nel 2003 per il controllo della Sars (Severe acute respiratory syndrome), compresa l’identificazione dei casi basata sui sintomi e il conseguente tampone per indirizzare all’isolamento e alla quarantena.

Questo approccio iniziale era giustificato dalle molte somiglianze tra SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, compresa la forte parentela genetica, la trasmissione – che avviene primariamente attraverso droplets respiratorie – e la frequenza di sintomi a carico delle basse vie respiratorie (febbre, tosse e respiro corto), con entrambe le infezioni che si sviluppano su una mediana di 5 giorni dopo l’esposizione.

Tuttavia, nonostante l’adozione di analoghi interventi di controllo, le traiettorie delle due epidemie hanno virato in direzioni sensibilmente differenti. Nell’arco di 8 mesi la Sars era sotto controllo, dopo che SARS-CoV-1 aveva infettato circa 8100 persone in aree geografiche limitate. In 5 mesi SARS-CoV-2 ha infettato più di 2.6 milioni di persone e continua a diffondersi rapidamente in tutto il mondo.

Cosa spiega queste differenze nella trasmissione e nella diffusione? Un fattore chiave nella trasmissibilità di Covid-19 è l’elevato grado di diffusione di SARS-CoV-2 nel tratto respiratorio superiore<sup>1</sup>, anche fra pazienti presintomatici, cosa che lo differenzia da SARS-CoV-1, che si replica principalmente nel tratto respiratorio inferiore<sup>2</sup>.

La carica virale di SARS-CoV-1, associata all’esordio dei sintomi, raggiunge il picco in media 5 giorni dopo rispetto a quella di SARS-CoV-2, cosa che rende più efficace l’identificazione dell’infezione

<sup>1</sup> Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020 April 1 (Epub ahead of print).

<sup>2</sup> Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. Lancet 2004; 363: 1699-700.

basata sui sintomi nel caso di SARS CoV-1<sup>3</sup>. Con l'influenza, le persone che rimangono asintomatiche generalmente presentano una carica virale quantitativa più bassa nelle secrezioni delle alte vie respiratorie rispetto a quelle delle basse vie, e una più breve durata della propagazione virale rispetto alle persone con sintomi<sup>4</sup>, cosa che diminuisce il rischio di trasmissione da individui paucisintomatici (ovvero quelli con pochi sintomi).

Arons et al. segnalano ora nel *Journal* un'epidemia di Covid-19 in una residenza sanitaria assistenziale nello Stato di Washington dove un operatore sanitario, sintomatico e in servizio, è risultato positivo al tampone per SARS-CoV-2 il 1 marzo 2020<sup>5</sup>. Agli ospiti della casa di riposo sono stati proposti due screening di prevalenza puntuale per SARS-CoV-2, mediante reazione a catena della polimerasi inversa (rRT-PCR) in tempo reale su tamponi nasofaringei effettuati il 13, 19 e 20 marzo, accompagnati dalla raccolta di informazioni sui sintomi che gli ospiti ricordavano di aver avuto nei precedenti 14 giorni. I sintomi sono stati classificati come tipici (febbre, tosse e respiro corto), atipici, o nessuno. Su 76 residenti dell'indagine di prevalenza puntuale, 48 (il 63%) presentavano risultati rRT-PCR positivi, con 27 (il 56%) essenzialmente asintomatici, sebbene successivamente si siano sviluppati sintomi in 24 di questi ospiti (in una mediana di 4 giorni), che sono stati riclassificati come presintomatici. Il carico virale quantitativo di SARS-CoV-2 risultava analogo nei quattro gruppi (gli ospiti con sintomi tipici, quelli con sintomi atipici, quelli che erano presintomatici e quelli che sono rimasti asintomatici). E' degno di nota che 17 su 24 campioni (il 71%) di persone presintomatiche presentavano virus vitale in coltura da 1 a 6 giorni prima di sviluppare sintomi. Alla fine la mortalità per Covid-19 in questa struttura è stata alta: su 57 residenti che sono risultati positivi, 15 (il 26%) sono deceduti.

Una conclusione importante di questo studio è che più della metà dei residenti di questa struttura assistenziale (27 su 48) risultati positivi al tampone erano asintomatici. Inoltre, il Coronavirus si propaga con ogni evidenza dalla cavità nasale ad alte concentrazioni anche prima dello sviluppo di sintomi. Nonostante i ricercatori non abbiano potuto chiarire retrospettivamente gli eventi specifici di trasmissione da persona a persona, e per quanto l'accertamento dei sintomi possa essere inaffidabile in un gruppo in cui più della metà degli ospiti presentava deterioramento cognitivo, questi risultati indicano che le persone asintomatiche svolgono un ruolo cruciale nella trasmissione di SARS-CoV-2.

Da solo, lo screening basato sui sintomi non è stato in grado di individuare una quota importante di casi contagiosi e non è stato sufficiente a contenere la trasmissione in questo contesto. L'alta mortalità (>25%) persuade che è necessario cambiare il nostro attuale approccio per le strutture assistenziali, in modo da proteggere gli ospiti vulnerabili, fino a che altre misure di prevenzione – come il vaccino o la chemiopprofilassi – non saranno disponibili.

Va ora implementato un nuovo approccio, che allarghi il test per Covid-19 in modo da includere persone asintomatiche che risiedono o lavorano nelle residenze sanitarie assistenziali. A dispetto dei "lockdown", in queste strutture l'epidemia di Coronavirus continua a diffondersi, con 1 casa di riposo su 10 negli Stati Uniti (>1300 Residenze sanitarie assistenziali) che oggi riferisce casi, con la probabilità

---

<sup>3</sup> To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020 March 23 (Epub ahead of print).

<sup>4</sup> Ip DKM, Lau LLH, Leung NHL, et al. Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic influenza virus infections in the community. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 736-42.

<sup>5</sup> Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457.

di migliaia di decessi<sup>6</sup>. Tamponi di massa ai residenti delle Rsa consentirà il corretto isolamento degli infetti - perché possano essere assistiti - e la quarantena di chi è entrato in contatto con loro per ridurre al minimo il rischio di diffusione dei contagi. Tamponi di massa in queste strutture potrebbero anche permettere il cohorting<sup>7</sup> e qualche ripresa delle attività di gruppo nei contesti dove non è presente il contagio.

Test rRT-PCR di routine in aggiunta allo screening sintomatico dei nuovi ospiti prima dell'ingresso in struttura, prudenti linee guida per l'interruzione dell'isolamento (7), e periodiche rivalutazioni tramite test dei residenti a lungo termine, così come screening periodici rRT-PCR su tutto il personale e utilizzo di mascherine, rappresentano importanti misure interconnesse.

Ci sono all'incirca 1.3 milioni di americani attualmente residenti in case di riposo<sup>8</sup>. Anche se questa raccomandazione per i test di massa nelle Rsa potrebbe essere inaugurata nelle aree geografiche con elevati livelli di trasmissione di Covid-19 nella comunità, si può ragionare di estendere questa raccomandazione a tutte le Rsa degli Stati Uniti, tenuto conto che l'accertamento dei casi è variabile e incompleto, e che le conseguenze dei focolai epidemici sono devastanti. Sono poche le alternative immediatamente applicabili rispetto ai test di massa nelle case di riposo. Il direttore di salute pubblica di Los Angeles ha raccomandato ai parenti di togliere i loro cari dalle case di riposo<sup>9</sup>, una misura non praticabile per molte famiglie.

La trasmissione asintomatica di SARS-CoV-2 è il tallone d'Achille del controllo della pandemia da Covid-19, in base alle strategie di salute pubblica messe in campo in questo momento. C'è un'utilità nello screening basato sui sintomi, ma le valutazioni epidemiologiche dei focolai di Covid-19 all'interno di case di riposo come quella descritta da Arons et al. dimostrano con forza che il nostro attuale approccio è inadeguato.

Questa raccomandazione di testare per SARS-CoV-2 gli asintomatici nelle case di riposo dovrebbe essere ampliata con molta probabilità ad altre situazioni di vita aggregata - come carceri (negli Stati Uniti, dove il tasso di carcerazione è molto più alto di quelli di altri Paesi, i focolai sono in crescita), strutture chiuse per la salute mentale, centri di accoglienza per i senza fissa dimora - e ai pazienti ospedalizzati. L'attuale possibilità di fare test negli Stati Uniti deve aumentare subito, se si vuole implementare questa strategia.

In definitiva, la rapida diffusione di Covid-19 negli Stati Uniti come in tutto il globo, la chiara evidenza della trasmissione di SARS-CoV-2 da persone asintomatiche (5) e la futura necessità di allentare le vigenti misure di distanziamento sociale portano argomenti a favore di un ampliamento dei test SARS-CoV-2, per includere gli asintomatici in contesti con priorità. Questi elementi sostengono anche la causa delle mascherine<sup>10</sup>, che la popolazione generale dovrebbe utilizzare negli spazi affollati, al

---

<sup>6</sup> Cenziper D, Jacobs J, Mulcahy S. Nearly 1 in 10 nursing homes nationwide report coronavirus cases. Washington Post. April 20, 2020 (<https://www.washingtonpost.com/business/2020/04/20/nearly-one-10-nursing-homes-nationwide-report-coronavirus-outbreaks/>).

<sup>7</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Key strategies to prepare for COVID-19 in long-term care facilities (LTCFs): updated interim guidance. April 15, 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/long-term-care.html>).

<sup>8</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Nursing home care. March 11, 2016 (<https://www.cdc.gov/nchs/fastats/nursing-home-care.htm>).

<sup>9</sup> Dolan J, Hamilton M. Consider pulling residents from nursing homes over coronavirus, says county health director. Los Angeles Times. April 7, 2020 (<https://www.latimes.com/california/story/2020-04-07/coronavirus-nursing-homes-residents-remove-la-county>).

<sup>10</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Use of cloth face coverings to help slow the spread of COVID-19. April 3, 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html>).

chiuso o all'aperto. Questa pandemia senza precedenti richiede misure senza precedenti per riuscire a sconfiggerla definitivamente.