

Covid-19: i dati della Medicina Generale

Uno studio osservazionale promosso dalla Simg e realizzato durante la fase 1 in Veneto da una rete di Mmg sentinella, coordinati dalla Scuola Veneta di Medicina Generale, rende disponibili dati originali che contribuiscono a comprendere con maggiore precisione alcuni aspetti della presentazione clinica e dei fattori di rischio della Covid-19

Gran parte delle pubblicazioni relative alle manifestazioni cliniche della Covid-19 sono ricavate dai dati dei pazienti ricoverati in ospedale. Una ricerca promossa dalla Simg e realizzata durante la fase 1 della primavera 2020 in Veneto da una rete di Medici di Medicina Generale sentinella, coordinati dalla Scuola Veneta di Medicina Generale, rende disponibili dei dati originali che contribuiscono a comprendere con maggiore precisione alcuni aspetti della presentazione clinica e dei fattori di rischio di questa malattia virale.

La ricerca conferma ancora una volta l'enorme potenziale scientifico dei dati raccolti nel setting delle Cure Primarie dai medici di famiglia. Il lavoro originale è disponibile in www.simg.it.

► Obiettivi e risultati

In questa ricerca originale promossa dalla Simg e realizzata grazie al coordinamento organizzativo della SVeMG (Scuola Veneta di Medicina Generale), dal 17 marzo all'8 luglio 2020, 89 medici di famiglia del Veneto hanno sistematicamente raccolto dati pertinenti a pazienti con sintomi di malattia virale acuta (criterio di inclusione). Di seguito gli obiettivi e risultati.

1 Quanti sono i sintomatici positivi al tampone?

In fase 1 la prevalenza di periodo è 23.5% (20.3%-27.0%). Durante

tutto il follow-up il 22.84% dei sintomatici positivi ha subito un ricovero e il 4.32% è deceduto; tra i sintomatici negativi i ricoverati erano 3.0% e i morti 0.36%.

2 Quali sono, nei positivi, i fenotipi di malattia?

La Principal Component Analysis ha dimostrato l'esistenza di due fenotipi:

- **Fenotipo A** spiega nel modello il 43.4% della varianza ed è caratterizzato da diverse combinazioni di ipo-ageusia/anosmia, sintomi oculari e sintomi ORL.
- **Fenotipo B**, potenzialmente più grave, spiega il 20.7% della varianza ed è associato a sintomi respiratori importanti (dispnea, fiato corto) spesso concomitanti a sintomi gastroenterici, fragilità e/o comorbidità.

Commento

"Abbiamo interpretato queste osservazioni quale probabile effetto delle misure di lockdown, risultate maggiormente efficaci (perché più prolungate) nella seconda parte della fase 1 ossia dopo il primo aprile, con evidenti vantaggi nei confronti delle età più avanzate e dei soggetti non particolarmente esposti ad alti livelli basali di rischio di contagio".

3 Quali sono i fattori di rischio per infezione?

Il BMI (OR=1.09 p<0.0001), le condizioni di elevato livello basale di

esposizione al contagio (OR=8.43 P<0.0001), la condizione di non fumatore (OR: 2.31 P=0.001) e l'insorgenza dei sintomi prima del 1° aprile (OR 2.28 p=0.001).

Lo studio delle interazioni ha coinvolto anche età e fragilità. Di seguito i risultati:

1. Le misure di lockdown sono state efficaci. Prima del 1° aprile il rischio di infezione era linearmente proporzionale all'età; dopo il primo aprile - quando il lockdown era ormai prolungato - non più. Inoltre, i soggetti mediamente esposti al contagio dopo il primo aprile hanno subito un forte e brusco calo del rischio (OR=0.17 p<0.0001).

2. Gli anziani obesi rappresentano una categoria particolarmente importante. L'aumento di rischio legato all'età è infatti proporzionale all'aumentare del BMI. All'età di 80 anni BMI=40 presenta ad esempio rispetto a BMI=20 un odds di infezione 57 volte maggiore (OR=56.54 p<0.0001).

Commento

"I pazienti obesi anziani rappresentano in base a questa osservazione una categoria particolarmente a rischio di infezione".

3. I pazienti fragili, basalmente molto esposti se confrontati con pazienti normalmente esposti, corro-

no un rischio di infezione molto più alto (OR=55.81 p<0.0001) rispetto ai pazienti non fragili (OR=10.61 p<0.0001).

Commento

“Il messaggio che traspare da questa osservazione è che i soggetti fragili debbano riporre grande cura nell’evitare di essere inutilmente esposti a condizioni di alto rischio di contagio”

4. Nei pazienti magri l’esposizione al fumo è associata ad un significativo calo del rischio. Nello strato BMI=20 i fumatori presentano ad esempio un odds di infezione ridotto dell’80% (OR=0.20 p=0.001).

Commento

“Queste osservazioni ancora una volta sono a favore di un maggior rischio di infezione nei soggetti obesi, che peggiora quando tra i fumatori i soggetti siano obesi. Il rapporto inverso tra fumo e rischio di infezione nei soggetti magri suggerisce l’opportunità di indagini volte ad indagare ulteriormente i complessi meccanismi legati alla fisiopatologia dell’infezione da Sars-Cov-2 a livello cellulare”.

4

È possibile una diagnosi di malattia a partire dai sintomi?

Nessun sintomo ha mostrato un potere predittivo positivo sufficiente a formulare una diagnosi clinica. Quello più tipico, l’ageusia, ha in fase 1 ad esempio un PPV (=probabilità di veri positivi) pari al 52.1%. Più interessante risulta in teoria il potere di escludere la malattia, che si dimostra piuttosto elevato anche in fase 1, ma è purtroppo più o meno uguale per tutti i sintomi (range di veri negativi: dal 75.9% all’83.1%).

Attraverso un secondo modello logistico abbiamo tuttavia creato una equazione in grado di prevedere l’assenza di malattia con una attendibilità del 95% prendendo in considerazione diversi sintomi assieme; la sua validazione interna ha dato ottimi risultati e abbiamo previsto di validarla su campioni esterni.

Commento

“In base ai risultati appena descritti i singoli sintomi non permettono triage efficaci dei pazienti sintomatici. La stessa ageusia, di solito descritta come uno dei sintomi più tipici, ha infatti dimostrato una accuratezza diagnostica pari a quella del lancio di una moneta. Più interessante risulterebbe in teoria la possibilità di escludere la malattia in assenza di uno o più sintomi, che risulta assai elevata soprattutto al di fuori della fase epidemica acuta. Purtroppo, però, il valore predittivo negativo non cambia molto da un sintomo all’altro, per cui solo l’assenza contemporanea di tutti potrebbe essere relativamente rassicurante; ma in questa condizione non ci sarebbe ovviamente alcuna necessità di triage”.

► Conclusioni

Le conclusioni che si possono trarre da questa esperienza di ricerca sono qui riassunte:

1. La Sars-Cov-2 positività in pazienti non asintomatici è una condizione potenzialmente grave perché si associa ad elevato rischio di ospedalizzazione e a probabilità di decesso molto maggiori rispetto a una semplice virusi stagionale.

2. Le misure di lockdown sono risultate efficaci, in particolar modo

nei confronti di pazienti anziani e di pazienti fragili già molto esposti in condizioni basali.

3. L’età avanzata, l’obesità e la fragilità rappresentano situazioni particolarmente a rischio di infezione e tali, pertanto, da richiedere la massima attenzione in termini di interventi preventivi.

4. La malattia da Sars-Cov-2 si presenta in due principali fenotipi non mutuamente esclusivi. Nessun sintomo isolato e nessun quadro clinico d’insieme ha dimostrato un potere predittivo positivo sufficiente a confermare con attendibilità la presenza di infezione Sars-Cov-2. L’assenza di qualsiasi sintomo isolato ha dimostrato un elevato potere di esclusione ma ciò non è clinicamente utile in quanto i poteri predittivi negativi risultano quasi identici per tutti i sintomi. Equazioni prodotte da modelli multivariati costruiti da un quadro clinicamente complesso hanno rivelato una elevata probabilità di veri negativi e potrebbero essere quindi utilizzate in situazioni in cui non sia possibile eseguire il tampone o in cui la sua risposta ritardi o in circostanze di mancata disponibilità di test rapidi. In fase acuta di epidemia da un quinto ad un quarto dei pazienti con sintomi risulta positivo al virus: l’impatto sui sistemi sanitari è stato quindi molto rilevante e occorre produrre ogni sforzo affinché il Paese non torni in condizioni simili.

Alessandro Battaglia^{1,2}, Andrea Scalisi¹,
Maurizio Cancian^{1,2}, Massimo Fusello²,
Bruno Franco Novelletto^{1,2},
Alessandro Carraro²

¹ SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

² SVeMG - Scuola Veneta di Medicina Generale