

I dati dei Medici di famiglia aiutano a capire il COVID 19

- Maurizio Cancian^{1,2}
Coordinatore regionale S.I.M.G. del Veneto
- Alessandro Battaglia^{1,2}, Andrea Scalisi¹ (responsabili del progetto e dell'analisi statistica)
- Massimo Fusello², Bruno Franco Novelletto^{1,2}, Alessandro Carraro² (responsabili della logistica della ricerca)
- Gruppo MMG ricerca

¹S.I.M.G.– Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

²S.Ve.M.G. – Scuola Veneta di Medicina Generale

Una disposizione della Regione Veneto datata 17 marzo 2020 consentiva ai MMG/PLS di inviare al prelievo per il test molecolare per SARS-COV-2 tutti i pazienti che li avessero consultati per sintomi compatibili con infezione virale.

Abbiamo così coinvolto 89 medici di famiglia (**Figura 1**) in una ricerca rivolta a stimare la prevalenza dell'infezione nei sintomatici nel periodo acuto della epidemia; la raccolta dati é terminata l'8 luglio (**Figura 2**). Cittadini veneti di qualsiasi età anche istituzionalizzati che in qualsiasi modo dalla data del 17 marzo 2020 in poi avessero consultato il Medico di Famiglia per sintomi compatibili con virus acuto erano candidabili all' arruolamento. Abbiamo considerato per la raccolta dei dati la lista dei sintomi fornita dall' OMS, che abbiamo solo integrato.

L'attivazione di questo percorso ha permesso di raccogliere sia informazioni sulla prevalenza dell'infezione da SARS-COV-2 nei pazienti con sintomi sia informazioni sui sintomi di presentazione e sulle caratteristiche dei soggetti risultati positivi al test.

La ricerca ha anche consentito di analizzare formalmente i fenotipi clinici di malattia e la predittività diagnostica di sintomi isolati o aggregati.

Risultati e commenti

Su 119 medici inizialmente aderenti all' iniziativa 89 hanno inviato tutti i dati necessari all' indagine (drop-out: 25.2%). Abbiamo usato per la stima di prevalenza e per lo studio dei fenotipi di malattia i dati dei 63 colleghi che hanno restituito un numero di pazienti compatibile con una distribuzione gaussiana delle virusi acute sul territorio; il bacino ad essi pertinente (93686 cittadini) si é dimostrato altamente rappresentativo della struttura anagrafica regionale (ISTAT 2018). I 63 ricercatori hanno sottoposto a tampone durante tutto il follow-up 739 pazienti. Le due analisi di regressione multivariata pertinenti allo studio dei fattori di rischio di infezione e rispettivamente alla predittività dei sintomi si sono basate sui i dati di 930 pazienti sottoposti a tampone forniti da 78 medici caratterizzati da buona performance nell'utilizzo del programma gestionale, che abbiamo misurato formalmente attraverso l'indice ITOT [Health Search])

L'incidenza cumulativa di SARS-COV-2 positività nei pazienti sintomatici ha dimostrato dal 17 marzo in poi un andamento crescente fino al raggiungimento di un plateau in data 14 maggio 2020 (**Figura 3**). Dopo questa data e fino alla fine della ricerca sono stati segnalati pochi altri casi. Possiamo quindi definire "in FASE 1 epidemica" tutti i casi registrati dal 17 marzo al 14 maggio. Il **tasso di incidenza** in questo periodo corrispondeva a 10.2 (8.7-12.0) casi per mille giorni-persona-con sintomi.

L' età mediana dei sintomatici positivi al virus raccolti durante tutto il follow-up é 54 anni (riq 37.75-71.25) con il 45.68% di essi rappresentato da maschi. Tra tutti i sintomatici SARS-COV-2 positivi un quinto durante il follow-up ha dovuto subire il ricovero (22.84%) e quasi uno su venti é deceduto (4.32%)

La prevalenza di periodo di SARS-COV-2 positività rilevata in Fase 1 nei pazienti con sintomi é risultata 23.5% (20.3%-27.0%).

Commento 1

Pertanto, in presenza di elevata diffusione epidemica (se dovessero ad esempio ripetersi le condizioni osservate nella FASE1) sarebbe ragionevole aspettarsi che da un quarto ad un quinto dei soggetti sintomatici risulti positivo al virus, con un rischio non indifferente di ricovero e di decesso.

Sembra assolutamente ragionevole, pertanto, implementare e suggerire provvedimenti atti a non ricadere nella condizione di emergenza che ha vissuto il Paese tra marzo e aprile 2020

Abbiamo lanciato un primo modello logistico per studiare nella nostra coorte di sintomatici il rapporto tra probabilità di infezione SARS-COV-2 e potenziali fattori di rischio. Le covariate utilizzate erano: età, essere maschio, essere multimorbide (Charlson score 4+), essere fragile (Roc kwood score >4) , essere in RSA, essere un operatore sanitario, essere ad alto rischio basale di contagio, insorgenza dei sintomi prima del primo aprile, BMI, esposizione al fumo.

Nel modello senza interazioni sono risultati predittori di infezione il BMI: OR=1.09 p<0.0001; l'esposizione ambientale elevata al contagio (es: conviventi con pazienti positivi o malati): 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 fornito risultati interessanti.

Il rapporto tra **età** e probabilità di infezione risultava infatti molto diverso a seconda della **data di insorgenza** dei sintomi: prima del 1° Aprile 2020 il rapporto si é dimostrato lineare e diretto (all'aumentare dell'età aumentava la probabilità di infezione), dopo il 1° Aprile il rapporto si é dimostrato lineare e inverso, con perdita di significatività statistica - **Figura 4**.

La data di insorgenza dei sintomi ha influito pesantemente sulle probabilità di contagio associate ad un elevato rischio basale di esposizione: i pazienti con rischio elevato (es: conviventi con pazienti positivi) presentavano la stessa probabilità di contagio sia prima che dopo la data del 1aprile (Confronto il secondo e il primo periodo: OR 1.05 p=0.876) ; ma i soggetti non caratterizzati da elevato rischio basale risultavano invece più protetti (= con minor probabilità di contagio) dopo il 1 aprile (confronto il secondo e il primo periodo: OR 0.17 p<0.0001).

Commento 2

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.

Lo **stato di nutrizione** si é dimostrato anche un potente modificatore di effetto sull' età: nelle età avanzate la probabilità di contagio è, infatti, molto più elevata nei pazienti in sovrappeso ed obesi (**Figura 5**).

Commento 3

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

Molto inquietante si é rivelata l'interazione tra **esposizione al contagio** e **fragilità**.

Il confronto tra soggetti particolarmente esposti al contagio (es: conviventi con pazienti positivi) e soggetti non particolarmente esposti è espresso in assenza di fragilità da un OR=10.61 ($p<0.0001$); il rischio è ancora più grande in presenza di fragilità: l'incremento dell'odds di infezione aumenta infatti di ben cinque volte: OR=55.81 ($p<0.0001$ - Ratio of Odds Ratios = 5.2).

Commento 4

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

Molto singolare è apparso il rapporto tra **esposizione al fumo e BMI**. Nei pazienti fumatori il confronto tra valori estremi di BMI mostra per la condizione di obesità un importante aumento del rischio espresso da un odds di infezione 27.8 volte maggiore (BMI 40 vs BMI 20: OR=27.83 $p=0.001$). Nei pazienti magri l'esposizione al fumo è invece associata ad un significativo calo del rischio di infezione.

Per esempio, nello strato BMI=20 il confronto tra fumatori e non fumatori è espresso da un odds di infezione ridotto dell'80% (OR=0.20 $p=0.001$).

Queste osservazioni ricalcano quanto segnalato altrove. Una metanalisi di dati cinesi (13 studi con con 5.960 pazienti ospedalizzati) ha rilevato nei pazienti SARS-COV-2 una prevalenza di esposizione al fumo tra l'1.4% e il 12.6% [pooled: 6.5% (IC95% 4.9-8.20)], pari quindi all'incirca ad un quarto di quella nota per la popolazione cinese [Farlasinos 2020]. Uno studio recentissimo dell'Università di Padova su 132 pazienti ricoverati positivi va nella stessa direzione in quanto segnala che nessuno era esposto al fumo; più in dettaglio l'84.8% non aveva mai fumato e il 15.2% era un ex fumatore [Rossato 2020].

Commento 5

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 [Farlasinos 2020]

Utilizzando tecniche *Principal Component Analysis* ed *Explorative Factor Analysis* abbiamo rilevato nei pazienti positivi due fenotipi diversi di malattia. Un **primo fenotipo** spiega nel modello il 43.4% della varianza ed è caratterizzato da diverse combinazioni di ipo-ageusia/anosmia, sintomi oculari (bruciore prurito lacrimazione fotofobia) e sintomi ORL (rinorrea, stertuti, ostruzione nasale, faringite). Un **secondo fenotipo** spiega il 20.7% della varianza ed è associato a sintomi respiratori gravi (dispnea, fiato corto), sintomi addominali (nausea, dolori addominali, diarrea), età avanzata e/o fragilità e comorbidità.

Abbiamo quindi testato attraverso analisi formali il potere predittivo di singoli sintomi.

Le **Figure 6 e 7** illustrano la PPV (probabilità di veri positivi) e i valori di [100-NPV] (probabilità di veri negativi) corrispondenti ad una probabilità pre-test del 23.5%, la prevalenza di malattia rilevata nei sintomatici in Fase 1. Il sintomo **ageusia** ha dimostrato la probabilità più elevata di veri positivi (PPV = 52.1% - **Figura 6**), assolutamente insufficiente peraltro a formulare ragionevoli sospetti clinici.

Tutti i sintomi hanno dimostrato probabilità decisamente più elevate di veri negativi, il cui range in Fase 1 variava dal 75.9% all'83.1% (**Figura 7**).

Come è logico aspettarsi dal teorema di Bayes i poteri predittivi si modificano molto in presenza di probabilità pre-test meno elevate. In un ipotetico scenario di prevalenza di malattia nei sintomatici pari al 5% il PPV massimo risultava ancora quello dell'ageusia ma era ovviamente molto più basso rispetto a quanto rilevato per la fase 1 dell'epidemia (PPV=15.7%). Al contrario a questa probabilità

pretest la probabilità di veri negativi aumentava notevolmente per tutti i sintomi, senza però differenze importanti tra un sintomo e l'altro ([100-NPV] a probabilità pre-test del 5%: dal 94.8% al 96.6% - dati non illustrati).

Commento 6

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.

Una diagnosi di 'probabile' assenza di malattia potrebbe essere formulata più attendibilmente in base ad un approccio multivariato, ossia elaborando predizioni non in base alla assenza/presenza di singoli sintomi quanto piuttosto in base a quadri clinici definiti da molte variabili.

Abbiamo pertanto studiato il potere predittivo di un secondo modello logistico in cui le covariate erano: anni di Età , valori di BMI, essere multimorbide (Charlson \geq 4), essere fragile (Rockwood $>$ 4), essere Operatore sanitario , essere Istituzionalizzato, essere ad Alto rischio basale di contagio, essere esposti al Fumo, essere in pieno Periodo epidemico , avere Rinorrea, avere Ostruzione nasale , avere Anosmia , avere Ageusia , avere altri sintomi di natura Allergica od ORL , avere Mialgie , avere Nausea.

Il modello consente di escludere in modo dicotomico la presenza di malattia ad un cut-off di Probabilità predetta di SARS-COV-2 positività pari al 15.25%, che corrisponde alla miglior combinazione di Sensibilità e Specificità (**Figura 8**). Come ci si poteva attendere il PPV é piuttosto basso (Probabilità di veri positivi in caso di positività del test: intorno al 45%) ma **la probabilità di veri negativi in presenza di negatività del test é molto elevato, e si aggira intorno al 95%**. Questi risultati, rilevati sullo stesso campione che ha generato il modello, necessitano ovviamente di validazione.

Utilizzando tecniche di validazione interna considerate efficaci (cross-validation e bootstrap validation - [Vittinghoff 2012, Altman 2000]) abbiamo confermato la solidità della nostra equazione predittiva sia in termini di potere discriminante che in termini di calibration. Siamo attualmente in attesa di completare la procedura di validazione su un campione di soggetti estraneo a quello che ha generato il modello.

Commento 7

I dati esposti suggeriscono la possibilità di sfruttare equazioni con elevato potere predittivo per escludere la presenza di malattia COVID-19 in soggetti sintomatici. Ciò potrebbe rivelarsi particolarmente utile in impossibilità di ottenere risposte rapide dai test molecolari golden standard o nella temporanea impossibilità di eseguirli.

Conclusioni

Il nostro studio **ha dimostrato** che in Fase 1 da un quarto a un quinto dei pazienti con sintomi compatibili con infezione virale risultava positivo alla ricerca di SARS-COV-2, che un quinto dei pazienti sintomatici ha subito ricovero e che quasi uno su venti é deceduto.

Il nostro studio **suggerisce** ex post che i provvedimenti di lockdown siano risultati efficaci specie nella popolazione anziana e nei pazienti non particolarmente esposti al rischio. Dai nostri dati emergono buoni motivi per considerare particolarmente a rischio di infezione i soggetti fragili, a cui dovrebbe essere massimamente garantita una adeguata protezione nei confronti del contagio.

Altre categorie particolarmente a rischio risultano, probabilmente, i soggetti anziani obesi e i soggetti fumatori obesi.

Nella nostra esperienza la malattia si presenta con due principali fenotipi: uno clinicamente più lieve (caratterizzato da ipo-ageusia/anosmia e/o da sintomi oculari e ORL) e uno clinicamente più grave, spesso associato a condizioni di fragilità e multimorbilità, caratterizzato da sintomi respiratori importanti con eventuali sintomi gastroenterici.

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.

BIBLIOGRAFIA

Altman DG, Royston P

What do we mean by validating a prognostic model?

Stat Med 2000 19: 453-473

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000229\)19:4<453::AID-SIM350>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000229)19:4<453::AID-SIM350>3.0.CO;2-5)

Battaglia A, Scalisi A, Cancian M, Franco Novelletto B, Michieli R, Fusello M

Prevalence of frailty in older people in Veneto (Italy)

[J Drug Assess.](#) 2019 Jan 3;8(1):1-12. doi: 10.1080/21556660.2018.1563549. eCollection 2019.

Charlson ME et al

The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients

Journal of Clinical Epidemiology 61 (2008) 1234e1240

Farlasinos K et al 2020

Smoking, vaping and hospitalization for COVID 19

<https://www.qeios.com/read/Z69O8A.12>

Health Search

– Istituto di ricerca della Società Italiana di medicina Generale – anno 2011/2012

https://www.healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIIReport_2011-2012/VII%20Report%20HS.pdf

Kassir R

Risk of COVID-19 for patients with obesity

Obesity review 13/4/2020 <https://doi.org/10.1111/obr.13034>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235532/pdf/OBR-21-e13034.pdf>

Rockwood K et al
 A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people
 CMAJv.173(5); 2005 Aug 30PMC1188185
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1188185/>

Rossato M et al
 Current smoking is not associated with COVID-19 [Letter]
 European respiratory Journal 2020 55: 2001290; DOI: 10.1183/13993003.01290-2020
<https://erj.ersjournals.com/content/erj/55/6/2001290.full.pdf>

E Vittinghoff, DV Glidden, SC Shiboski, CE McCulloch -
 Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models ii Edition
 Springer 2012 ISSN 1431-8776 isbn 978-1-4614-1352-3

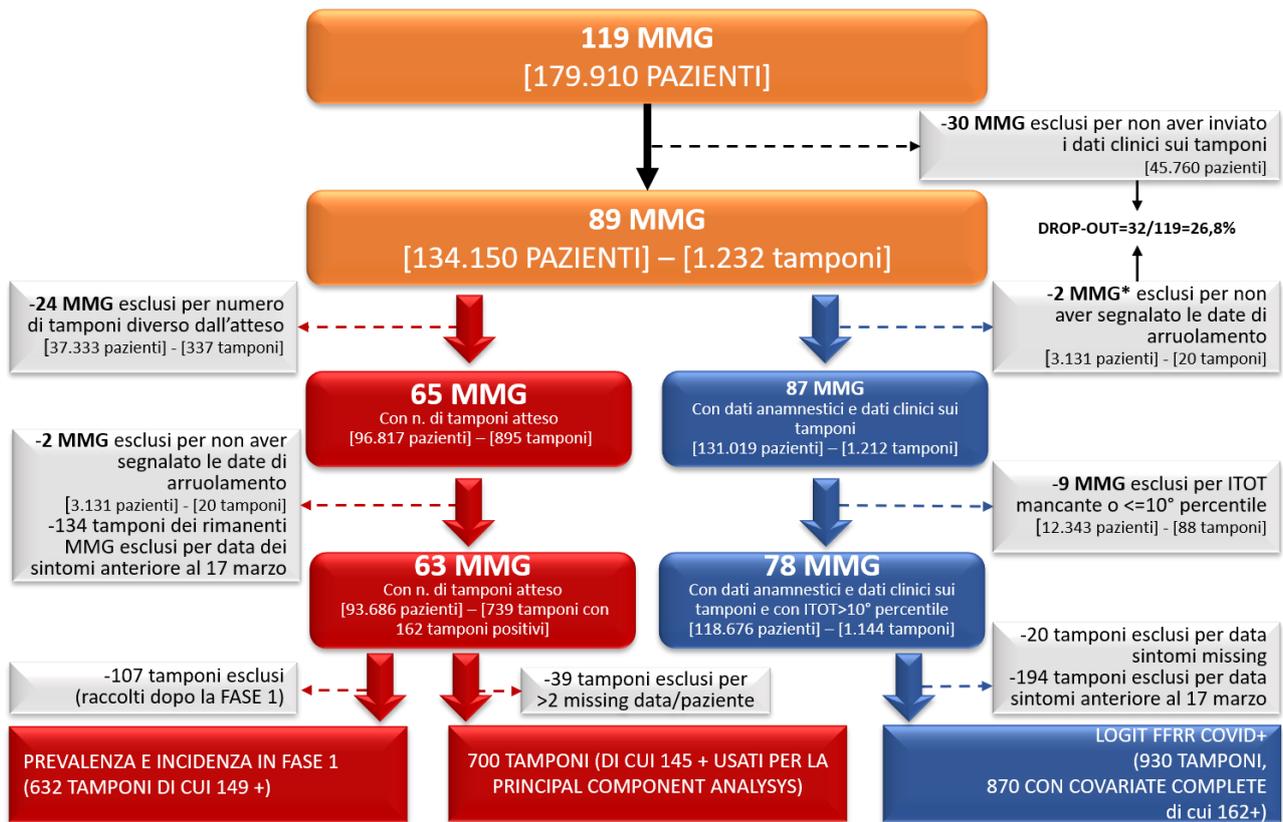


Figura 1 Casistica esaminata nella ricerca

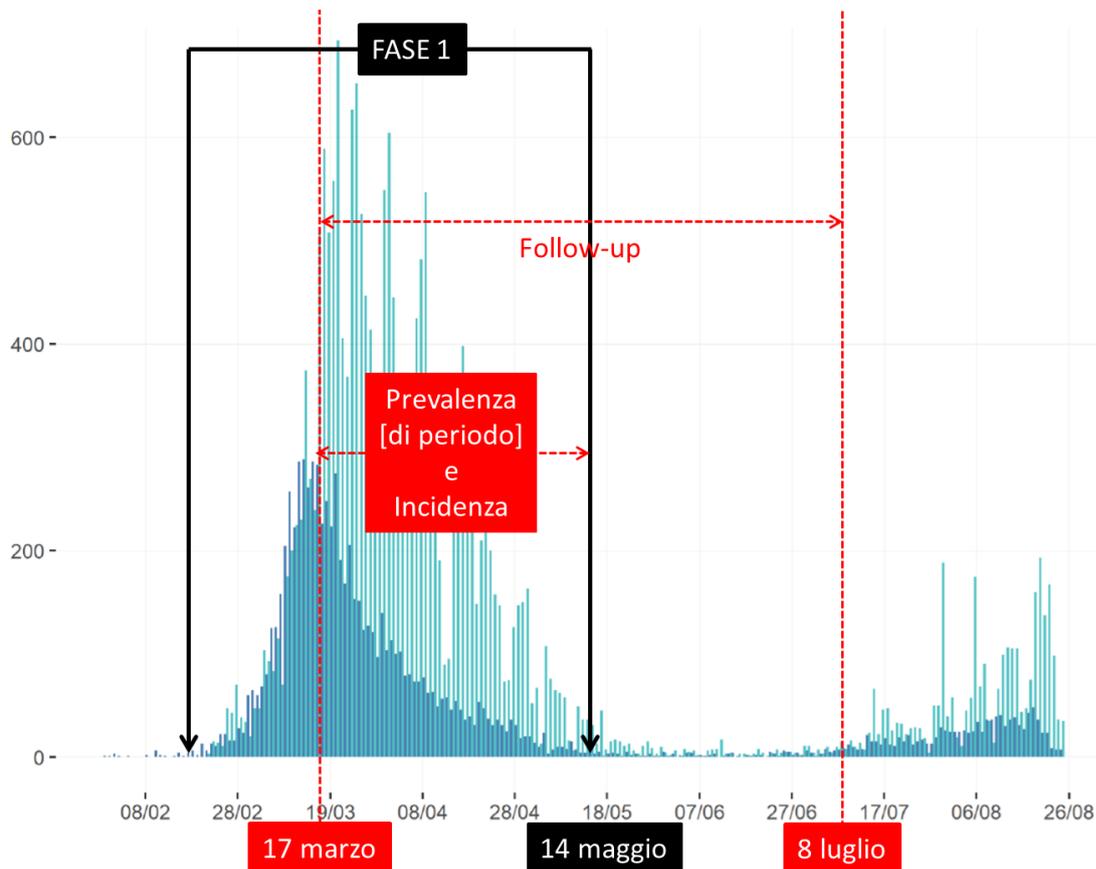


Figura 2 Fasi della ricerca – il grafico di fondo é stato pubblicato dall' ISS e si riferisce alla situazione registrata al 26 agosto

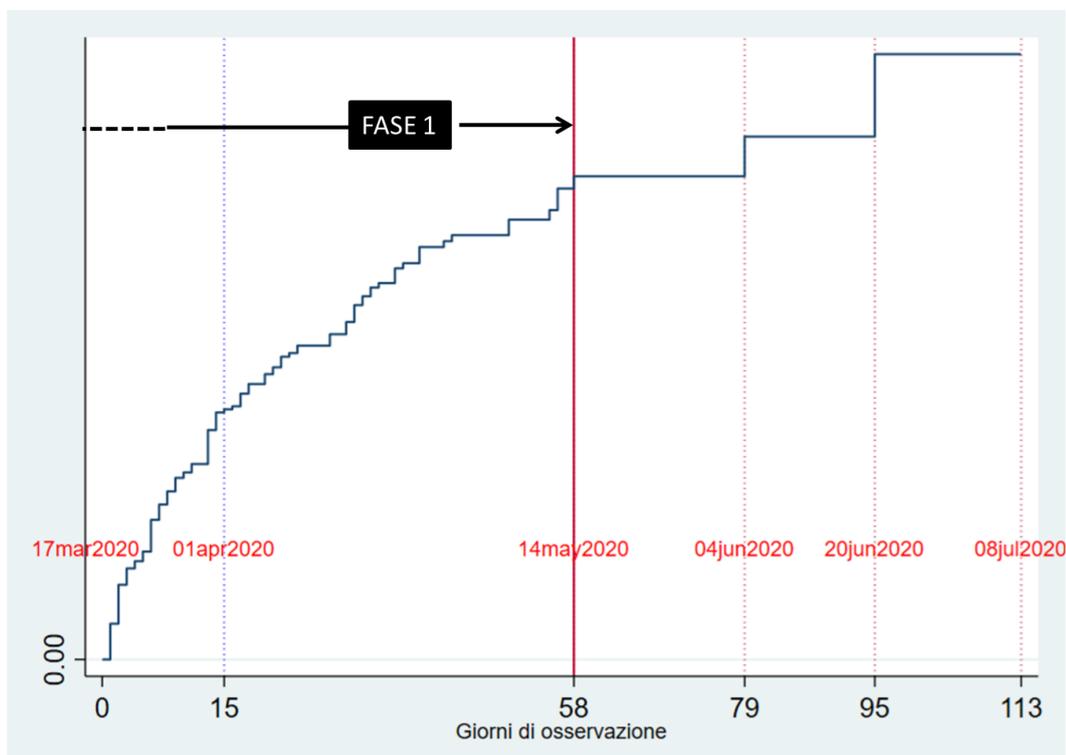


Figura 3 – Incidenza cumulative dei casi si SARS-COV-2 positività registrati nei pazienti sintomatici arruolati nella ricerca

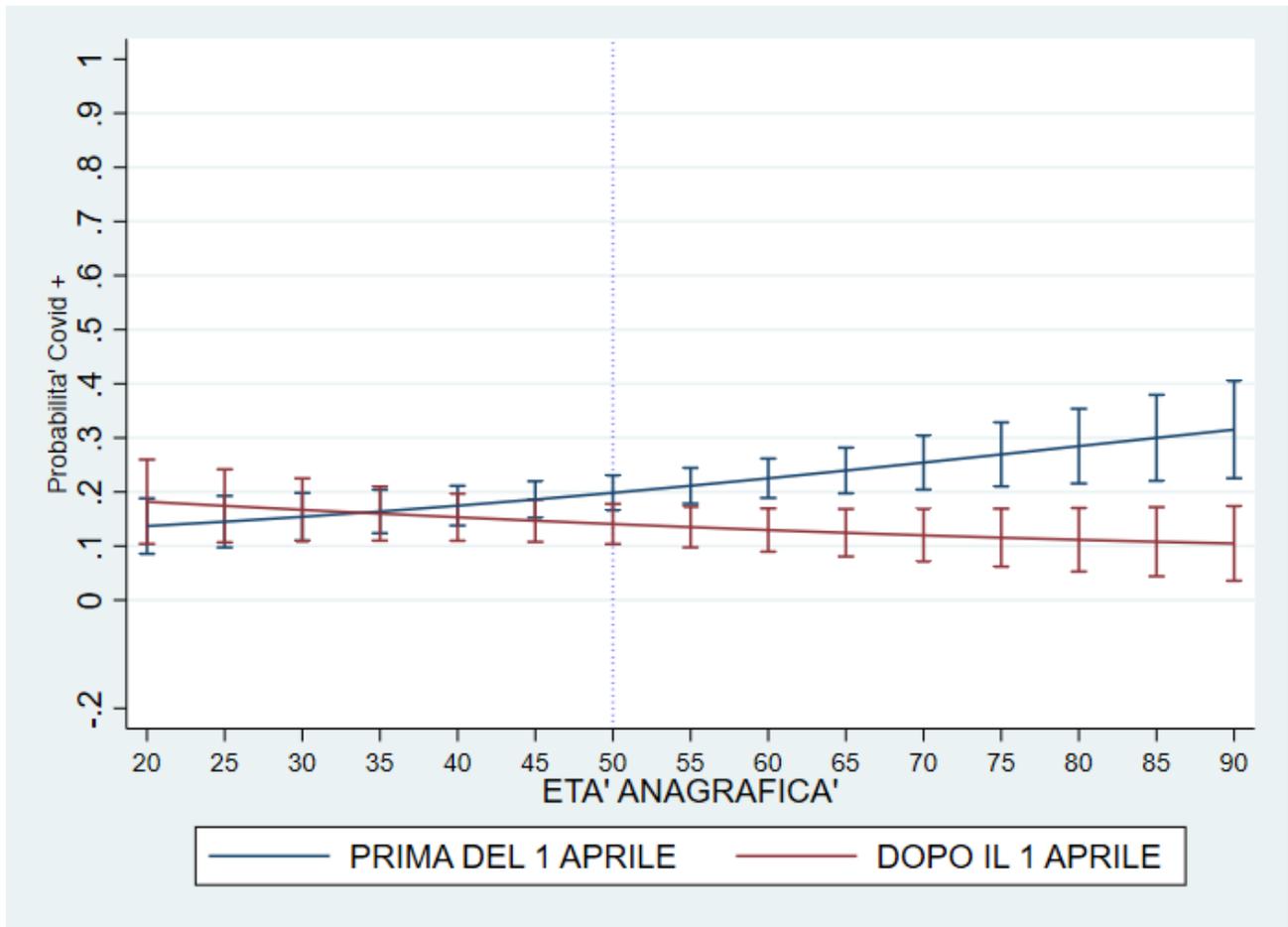


Figura 4: Modello logit: prima del primo aprile il rapporto tra età e rischio é lineare e il trend é significativo; tende ad invertirsi perdendo significatività dopo il primo aprile.

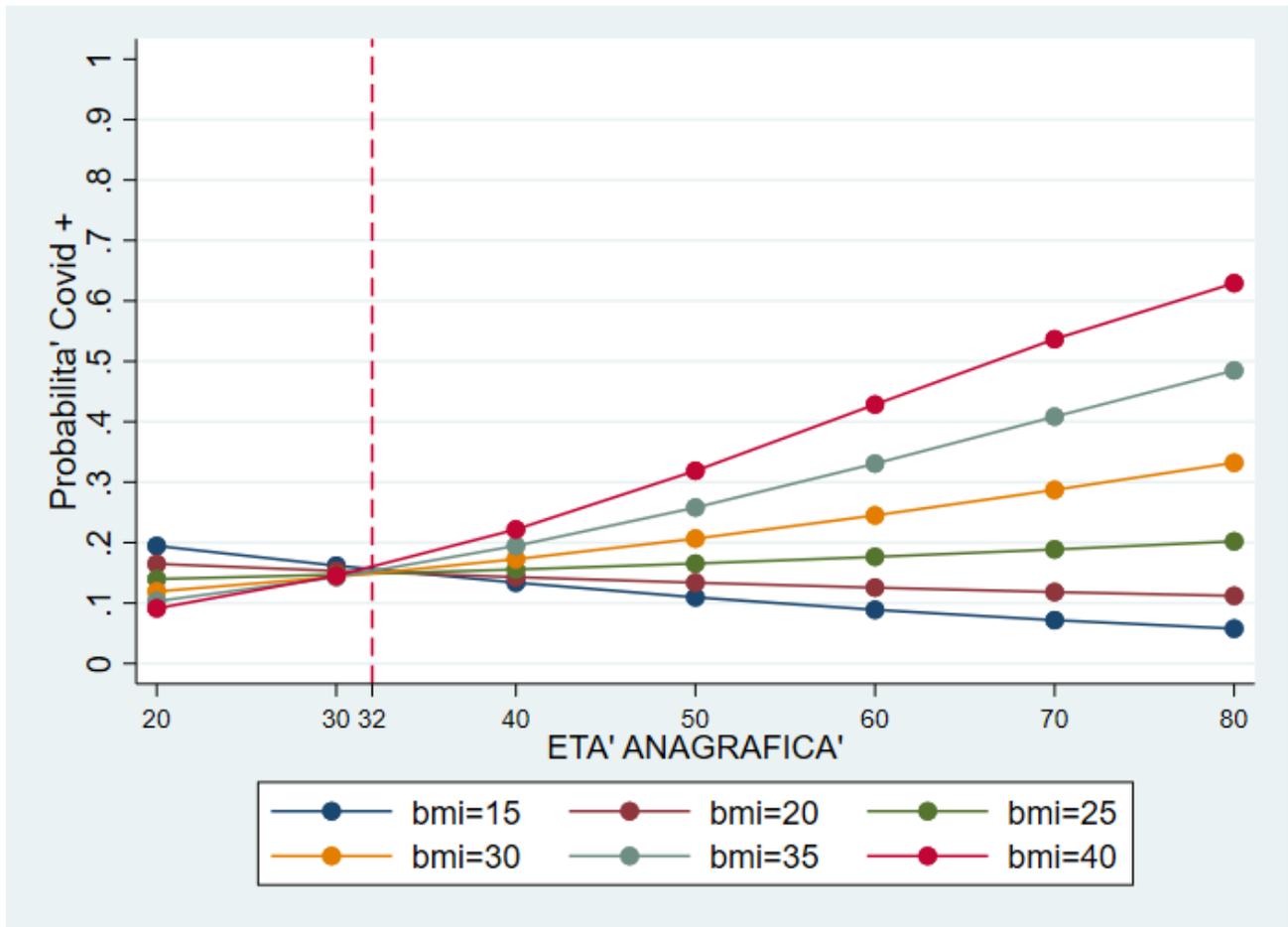


Figura 5: Modello logit: il BMI risulta nei confronti della età un importante modificatore di effetto; una elevata massa corporea aumenta notevolmente il rischio nei pazienti anziani.

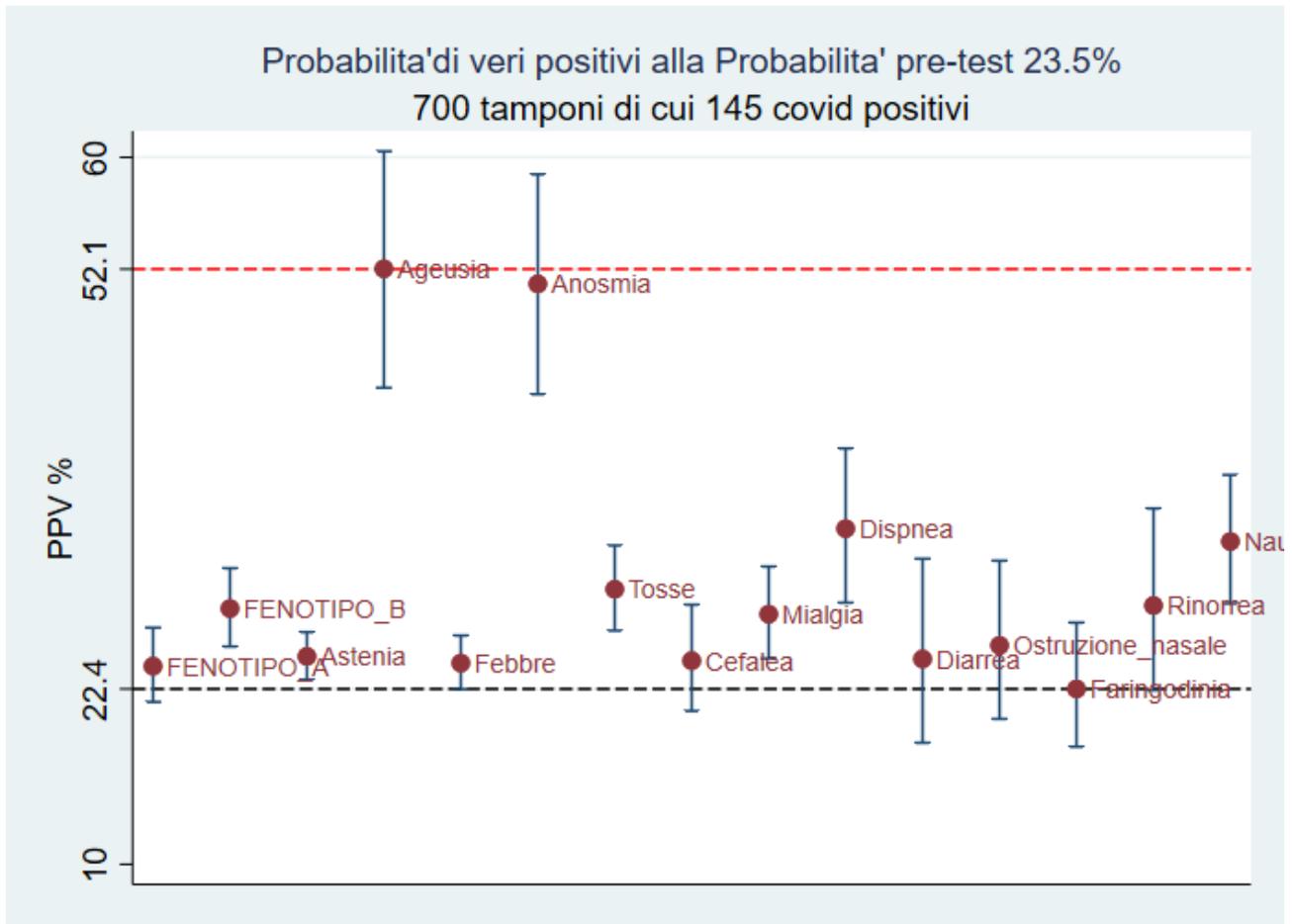


Figura 6: probabilità di veri positivi (PPV %) in presenza di singoli sintomi o fenotipi ad una probabilità pre-test di malattia corrispondente a quella rilevata in fase 1 epidemica (23.5%)

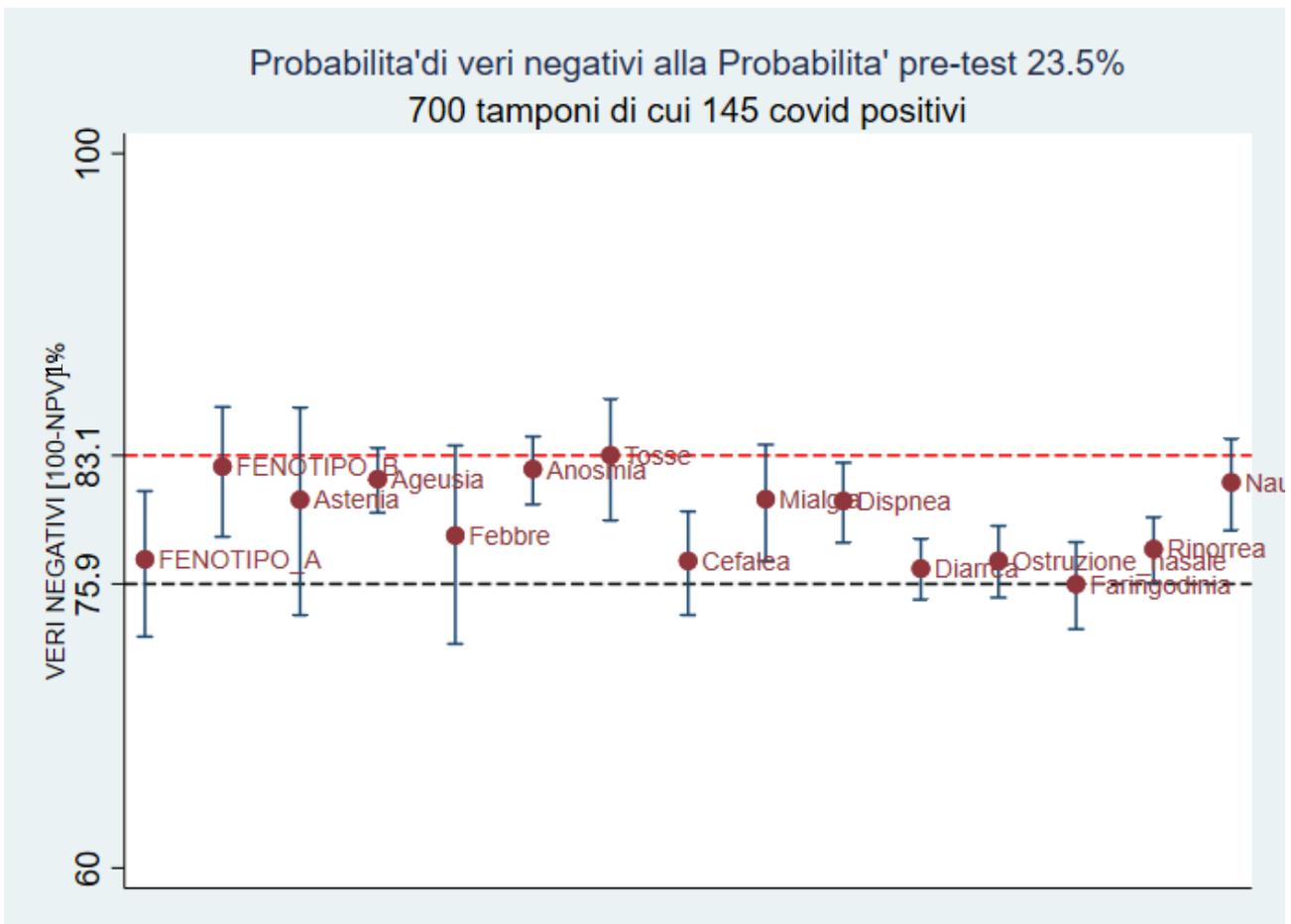


Figura 7: probabilità di veri negativi (100-NPV) in assenza di singoli sintomi o fenotipi ad una probabilità pre-test di malattia corrispondente a quella rilevata in fase 1 epidemica (23.5%)

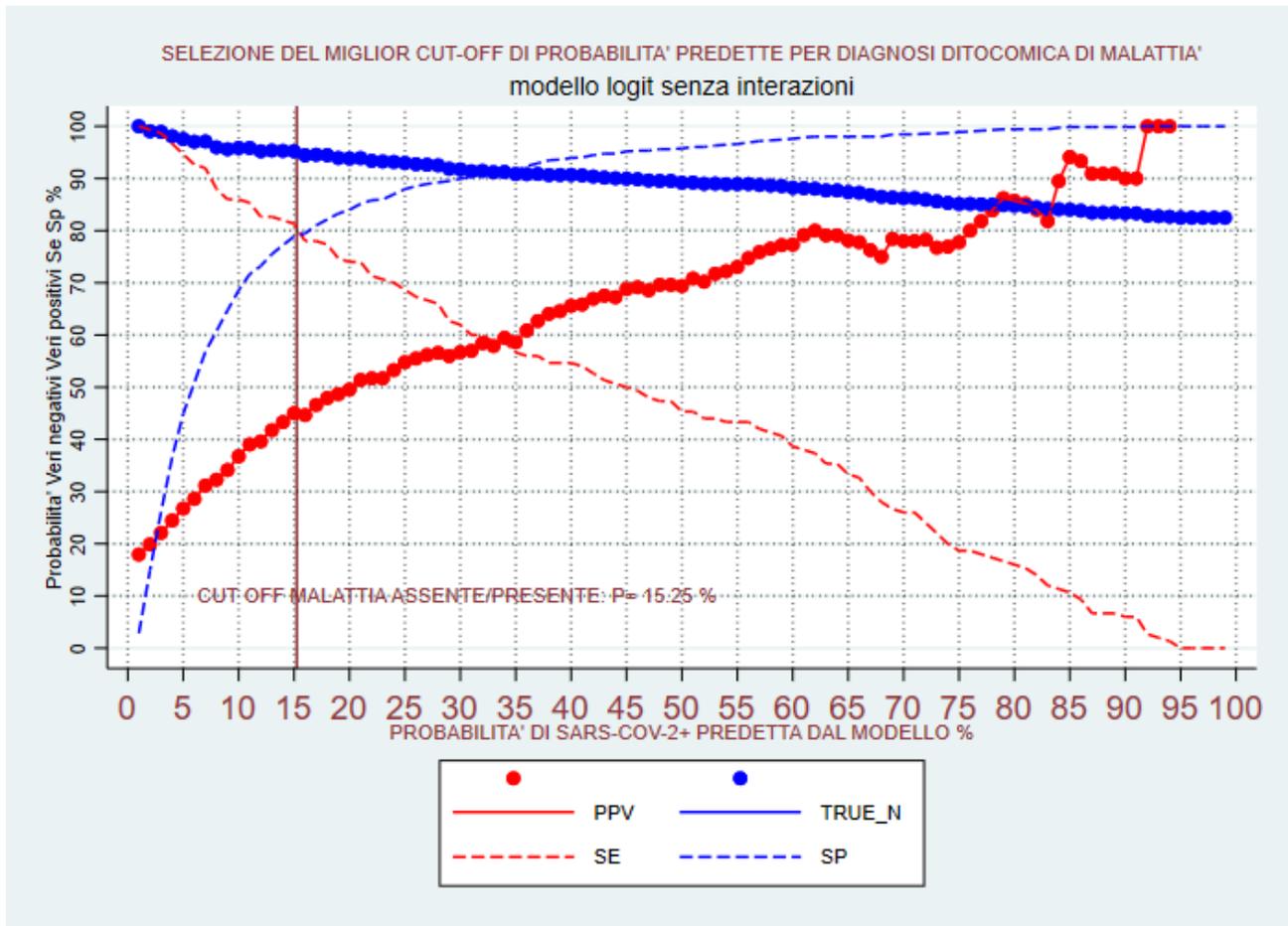


Figura 8: Poteri predittivi del secondo modello logit pertinenti alla conferma o alla esclusione dicotomica della malattia. Il cut off migliore di probabilità predetta (P=15.25%) corrisponde alla miglior combinazione di Sensibilità e Specificità.

In caso di risposta negativa l'attendibilità della diagnosi (di esclusione) supera il 95%

In caso di risposta positiva l'attendibilità della diagnosi (di conferma) non supera il 45%

Il modello serve quindi solo ad escludere la malattia

PPV=Potere predittivo positivo (%) = Probabilità di veri positivi; TRUE_N= 100-NPV= Probabilità di veri negativi (%); SE= Sensibilità (%); SP = Specificità (%)