



Gestione territoriale della malattia COVID-19

Dott. Giuseppe Berardi, MMG, Nefrologo, componente della Task Force medica COVID-19 ADM.;
Dott. Domenico Castaldi, C. A.; **D.ssa Alessia Tomaciello**, Corsista MMG;
Luigi Petrella, Tirocinante del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Campobasso, lavoro del 20 novembre, aggiornato al 9 dicembre 2020

I destinatari di questo lavoro sono i Medici di famiglia, tra i più esposti al contagio nell'emergenza COVID-19 a causa dei loro diversi habitat lavorativi (studi medici, domicilio dei pazienti, case di riposo, ecc, quasi sempre non adeguatamente sanificati) e perché non sempre dotati di adeguati dispositivi di protezione.

La diagnosi precoce dei soggetti contagiati dal virus SARS-CoV2 è la strategia migliore per contenere la morbilità e la mortalità della pandemia.

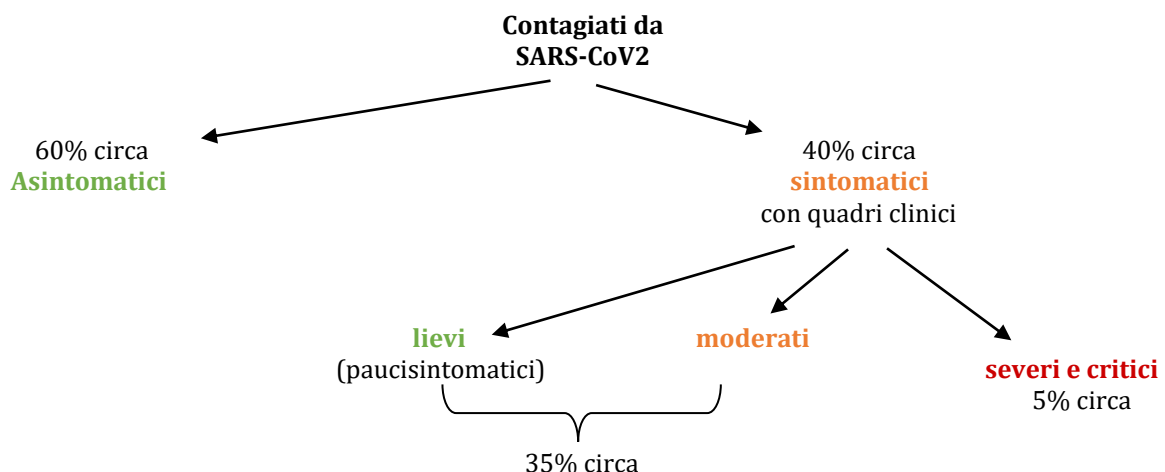
Cruciale è il ruolo del medico che opera sul territorio nella gestione dei pazienti contagiati e sintomatici per COVID-19, che necessitano di osservazione e cure a domicilio, commisurate alla gravità del quadro clinico, evitando il ricorso improprio alle strutture ospedaliere.

L'agente eziologico della malattia COVID-19 (Corona Virus Disease-2019), il coronavirus SARS-CoV-2 (Coronavirus2 della SARS), diffonde per via aerea e si annida elettivamente nelle vie respiratorie superiori e inferiori dei soggetti infetti. Con frequenza variabile si riscontra anche nelle feci e nel sangue; controversa è la possibilità d'infezione a partire da questi materiali.

La malattia si esprime con forme di diversa gravità. Il suo periodo d'incubazione va da 1 a 14 giorni (generalmente da 3 a 7); in media dopo 5-6 giorni si manifestano i sintomi.

Nell'attuale ripresa dell'epidemia (seconda ondata), si stima che oltre la metà dei contagiati (60% circa) sono asintomatici, cioè non manifestano alcun sintomo e la diagnosi è occasionale; il restante 40% circa è invece sintomatico.

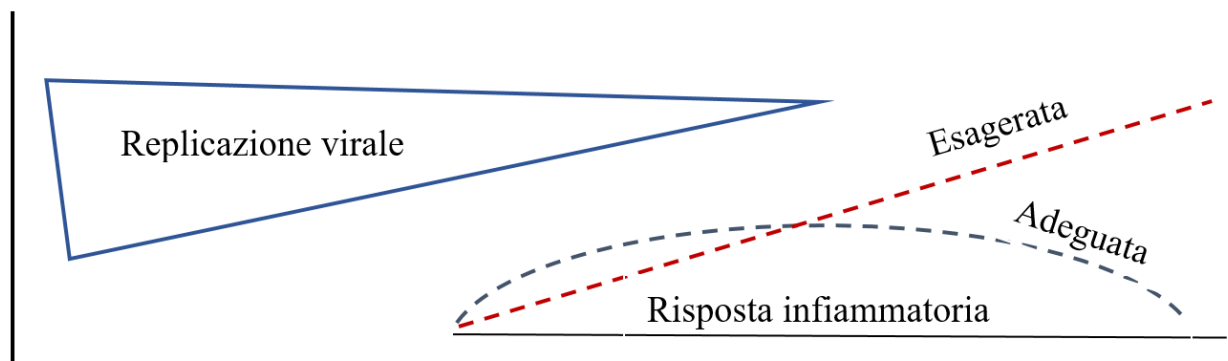
Dei sintomatici, solo il 10% circa dei casi (5% circa di tutti i contagiati) evolve verso forme severe e critiche, mentre il rimanente 90% (35% circa di tutti i contagiati) arriva a guarigione in 1 - 4 settimane con quadri clinici lievi (paucisintomatici) o moderati.



Lo schema chiarisce l'entità del problema, con percentuali che possono variare, sia pur di poco, in relazione alle diverse aree geografiche del nostro Paese.



Tra le possibili varie cause che influenzano la diversa espressione clinica (lieve, moderata, severa e critica) e l'evoluzione della malattia COVID-19, oltre agli effetti citopatici diretti del virus, un ruolo rilevante spetta alla risposta immunitaria da questi attivata.



Come in tutte le infezioni, anche nella malattia COVID-19, all'iniziale penetrazione e replicazione del patogeno, segue la risposta infiammatoria, da essa stessa attivata.

Mentre la replicazione virale tende a esaurirsi in modo più o meno lento, si avvia la risposta infiammatoria, la quale, in funzione della sua espressione (adeguata, esagerata o intermedia), condiziona la presentazione clinica e la prognosi della malattia:

- *nella gran parte dei casi, in modo più o meno adeguato, la risposta infiammatoria esaurisce il suo compito e tende a spegnersi: il paziente, con quadro clinico lieve o moderato, in pochi giorni o settimane si avvia alla guarigione;*
- *solo in un numero minore di casi (5% circa di tutti i contagiati) la risposta infiammatoria, sempre più marcata e non controllabile, diventa essa stessa la causa principale dei quadri più critici, con progressiva severa insufficienza respiratoria, aggravata da complicanze tromboemboliche pluridistrettuali, che portano il paziente in Rianimazione.*

Possibili quadri clinici della malattia COVID-19

A) Nel 70% circa dei contagiati sintomatici, il sistema immunitario riesce a bloccare la replicazione virale in tempi brevi e i pazienti raggiungono la guarigione clinica in pochi giorni. Questi i sintomi più frequenti, isolati o associati tra loro, quasi sempre di modesta entità e di breve durata: febbre, tosse secca, flogosi delle alte vie aeree, astenia, cefalea, congiuntivite, mialgie, artralgie, diarrea, perdita del gusto e dell'olfatto; più rare e varie le manifestazioni cutanee.

Sono soggetti a basso rischio, quasi sempre senza patologie concomitanti aggravanti; la febbre è modesta e dura pochi giorni, non v'è disidratazione e dispnea, la SpO₂ è > 92%.

In tali casi è sufficiente un'assistenza telefonica quotidiana, con la necessità di allertarsi qualora compaiano segni e sintomi indicativi di evoluzione della malattia.

Sia i pazienti asintomatici che paucisintomatici sono però in ogni caso sempre fonte di contagio durante la malattia e per un tempo ancora non definito dopo la risoluzione del quadro clinico; verosimilmente, la capacità contagiante degli asintomatici è minore rispetto a quella dei paucisintomatici, e massima in caso di malattia severa.

B) Il 20% circa dei contagiati sintomatici, in cui più esaltata è la risposta infiammatoria contro gli effetti citopatici del virus, sviluppa spesso quadri nei quali si percepisce una condizione di precarietà, dominati da febbre elevata, associata a tachicardia e bassi valori di ossigenazione ematica, pur in assenza di significativa sensazione soggettiva di dispnea ("ipossiemia silente").

Sono pazienti che necessitano di un controllo attento e costante, verso i quali il medico del territorio deve mettere in campo tutte le armi disponibili per individuare precocemente i quadri che potrebbero evolvere verso la criticità e praticare la terapia più appropriata.

Particolare attenzione va riservata ai pazienti complessi (oncologici, immunodepressi, con insufficienza respiratoria, cardiaca e renale, ecc), con stima dei seguenti parametri: caratteristiche della febbre, frequenza cardiaca e respiratoria, saturazione di ossigeno in aria ambiente, pressione arteriosa e stato di coscienza.

L'instabilità clinica con rischio di rapido peggioramento va già prospettata nel caso siano presenti *in modo persistente, ancor più se associati tra loro*: febbre elevata (>38,5° C), FC > 110 b/m', FR>25 atti/m', SpO₂ < 92%, PA > 180/100 mmHg e disturbi, anche lievi, della coscienza. La valutazione di tali dati, insieme all'esame clinico diretto da parte del MMG e delle USCA (auscultazione polmonare in primis), all'esecuzione di pochi esami di laboratorio (emocromo in particolare), unitamente all'ecografia polmonare domiciliare (per confermare una sospetta polmonite in atto), è indispensabile per formulare una prognosi, valutare il decorso e la decisione di ospedalizzazione.

La gran parte di questi pazienti arriva a guarigione clinica in 3 – 4 settimane.

C) Solo in un numero limitato di casi (5% circa di tutti i contagiati, cioè il 10% circa di tutti i sintomatici) lo scenario prima illustrato può evolvere verso un quadro ingravescente, dominato da severa e incontrollata risposta infiammatoria: le difese immunitarie, esageratamente esaltate, per attivazione di una tempesta di citochine, mediata principalmente dall'interleuchina 6, invece di proteggere dal virus, attaccano gli organi; compaiono una sindrome emofagocitaria, che si concentra particolarmente a livello polmonare, e complicanze tromboemboliche indotte dall'infiammazione stessa, che possono interessare qualsiasi distretto dell'organismo.

Scala di rischio nei pazienti COVID-19

Il dato pulsossimetrico, associato al Modified Early Warning Score (MEWS), può essere impiegato per una valutazione sia iniziale che durante il periodo di follow-up nei pazienti COVID-19.

Modified Early Warning Score

	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza Respiratoria		< 9		9 - 14	15 - 20	21 - 29	> 30
Frequenza Cardiaca		< 40	41 - 50	51 - 100	101 - 110	111 - 129	> 130
Pressione Arteriosa Sistolica	< 70	71 - 80	81 - 100	101 - 199		> 200	
Livello di Coscienza				Vigile	Risponde alla voce	Risponde al dolore	Non risponde
Temperatura corporea (°C)		< 35		35 - 38,4		> 38,5	

Si attribuisce un numero per ciascun parametro indagato e la somma dei singoli punteggi determina il valore MEWS, che consente di stratificare i pazienti nei gruppi di rischio:

- rischio basso/stabile: score 0-2
- rischio medio/instabile: score 3-4
- rischio alto/critico: score ≥ 5

Indagini utili a scopo diagnostico e prognostico nei pazienti con COVID-19 a domicilio

a) Saturazione di ossigeno nel sangue (SpO₂) in aria ambiente

Con il saturimetro o pulsossimetro si valuta la percentuale di emoglobina saturata di ossigeno, cioè la frazione di globuli rossi che trasportano ossigeno dai polmoni ai vari tessuti dell'organismo.

Valori di SpO₂ > 95% sono considerati normali negli adulti sani.

Nei pazienti COVID-19 a domicilio si stima che il valore soglia di sicurezza sia del 92%:

a) con SpO₂ > 92% è bassa la probabilità di polmonite grave;

b) valori di SpO₂ < 92% esprimono una quantità di ossigeno circolante non sufficiente alle necessità delle cellule e rappresentano una condizione di allerta.

b) Emocromo

Pur con i limiti e le difficoltà a eseguire prelievi ematici a domicilio di tali pazienti, l'esame emocromocitometrico può presentare già alla diagnosi di COVID-19 alterazioni correlate con la gravità della malattia.

La *linfopenia*, tra le caratteristiche ematologiche più importanti, riportata nella gran parte delle casistiche pubblicate, è comunemente espressione di una deficiente risposta immunologica all'infezione; ritenuta come un segnale di allerta e predittivo per la progressione della malattia, la si ritrova nella quasi totalità dei pazienti gravi.

Fatta eccezione per i pazienti con infezioni o superinfezioni, la *neutrofilia* è correlata con lo stato iperinflammatorio e con la tempesta citochinica, quale parte integrante del meccanismo patogenetico di COVID-19.

La *piastrinopenia*, pure correlata con la gravità della malattia, indica presenza di coagulopatia e si riscontra in circa il 60% dei pazienti gravi.

Il conteggio piastrinico, associato all'ipossiemia, viene anche descritto come valore predittivo della gravità della malattia, con un'accuratezza pari al 95%.

c) Ecografia polmonare

La polmonite interstiziale, tra le complicanze più temibili nella malattia COVID-19, è quasi sempre bilaterale e ha un andamento centripeto: esordisce nel distretto pleurico, per estendersi poi verso il centro del polmone.

Nel percorso diagnostico, prognostico e terapeutico dei pazienti COVID-19, essenziale, se non indispensabile, è l'ecografia polmonare. La sua sensibilità e specificità sono elevatissime, per la capacità d'intercettare le sia pur minime alterazioni indotte dalla pneumopatia.

Praticabile a domicilio, prevalentemente di pertinenza delle USCA, è un'indagine di facile apprendimento e rapida esecuzione con apparecchi portatili di piccole dimensioni e costi contenuti.

Test diagnostici COVID-19

Ogni pandemia si combatte con l'identificazione e l'isolamento dei soggetti contagiati.

Fondamentale è la loro tempestiva e ampia individuazione secondo una strategia di testing organizzata in modo omogeneo sul territorio locale, regionale e nazionale.

Nel caso della malattia COVID-19, con l'attuale espansione rapida dei contagi e affanno della struttura organizzativa, i sistemi traccianti di tutti i Paesi europei hanno mostrato dei limiti, che sono anche concausa dell'aumento dei contagi in corso.

Al fine d'interrompere la catena di trasmissione del virus, va valutata una più efficace e razionale strategia organizzativa che porti in modo ancora più rapido a identificare il maggior numero di contagiati tra i soggetti sintomatici per COVID-19, nonché tra i contatti stretti di casi confermati (contatto diretto con un positivo confermato per almeno 15 minuti, a distanza minore di 2 metri).

Sulla macchina organizzativa grava anche la necessità di eseguire test diagnostici prima di ricoveri ospedalieri, per motivi di lavoro o di viaggio, per l'accesso a servizi territoriali (PUA, ecc.) e in comunità chiuse (RSA, carceri, collegi, strutture che ospitano soggetti con disabilità, ecc), su soggetti provenienti da Paesi a rischio, ma anche per screening a motivo di sanità pubblica (operatori sanitari, ecc).

La scelta appropriata dei test diagnostici deve tener conto:

- della specificità e sensibilità
- dei tempi di esecuzione e del costo
- della disponibilità di apparecchiature e personale specializzato (per i tamponi molecolari), di operatori addestrati alla corretta esecuzione dei tamponi oro-naso faringei (molecolari e antigenici).

I test per la diagnosi e lo screening d'infezione da SARS-CoV-2 attualmente disponibili sono: *tampone molecolare, tampone antigenico rapido e test sierologici*.

I tamponi, sia molecolare che antigenico, sono test di tipo diretto, perché valutano direttamente la presenza del virus nella mucosa del rinofaringe, quindi ci dicono solo se l'infezione è in atto o meno al momento della loro esecuzione; i test sierologici sono invece di tipo indiretto, perché rilevano la presenza nel sangue periferico di anticorpi prodotti dal sistema immunitario, specifici contro il virus, quale espressione di infezione in atto o pregressa.

Le indagini più attendibili per la diagnosi di COVID-19 sono quelle di tipo diretto, tampone molecolare e tampone antigenico, perché individuano la presenza del virus in un campione biologico di elezione, cioè quello delle vie respiratorie, dove elettivamente il patogeno si localizza.

Sia per il test molecolare che per il test rapido il campione biologico si raccoglie con un tampone oro-naso-faringeo: inserendo un bastoncino ovattato, simile a un cotton fioc (tamponi sintetici che trattengono molto più materiale organico rispetto ai tamponi di ovatta), attraverso il naso e/o la bocca si tampona la mucosa del rinofaringe, con lo scopo di prelevarne alcune cellule superficiali.

Sottovalutata e frequente la non corretta esecuzione della procedura, che inficia il risultato del test: la semplicità del prelievo non implica che esso possa essere praticato da chiunque, ma solo da personale addestrato, a garanzia che il campione non venga contaminato dalla saliva (il tampone non deve entrare in contatto con la lingua, le guance o le arcate dentarie), o raccolto nel solo tratto più esterno delle fosse nasali, senza che il tampone raggiunga il rinofaringe.

Il tampone molecolare ha sensibilità e quindi affidabilità maggiore rispetto a quello antigenico rapido, ma entrambi hanno sensibilità notevolmente superiore a quella dei test sierologici.

Tampone molecolare

Il tampone molecolare rileva, direttamente nel campione biologico prelevato, la presenza di materiale genetico (RNA) del virus SARS-CoV-2; la positività del test esprime solo una infezione in atto e non pregressa.

A oggi, il test molecolare è l'indagine di riferimento internazionale per specificità e sensibilità, perché capace d'individuare il patogeno già nelle prime fasi (giorni) d'infezione, anche in presenza di una bassa carica virale in soggetti sintomatici, pre-sintomatici o asintomatici.

Il tampone molecolare ha però lo svantaggio di essere un test costoso, di richiedere lunghi tempi d'esecuzione (3-5 ore per la processazione e 1 o più giorni per il referto, in relazione alle diverse situazioni logistiche e organizzative), nonché operatori esperti e laboratori specializzati individuati e/o accreditati dalle autorità sanitarie.

Nell'ambito dei test molecolari, più avanzata rispetto alla tecnica del tampone classico, è quella definita "a crudo", decisamente più vantaggiosa perché consente di semplificare, massimizzare e velocizzare la fase di processazione, con minima perdita della sensibilità, che in ogni caso rimane superiore a quella del tampone antigenico.

Tampone antigenico rapido

Come i tamponi molecolari, anche quelli antigenici rapidi, pur con differente modalità, valutano direttamente la presenza del virus nel campione biologico prelevato con tampone oro-naso faringeo e pertanto, se positivi, sono espressione d'infezione in atto.

Diversamente dai molecolari che rilevano la presenza del virus attraverso il suo acido nucleico, il test antigenico (attraverso anticorpi specifici presenti nel substrato del kit in dotazione) intercetta proteine (antigeni) presenti sulla superficie del virus SARS-CoV-2, ha il vantaggio della rapida esecuzione (da 15 a 30 min), è economico, non richiede laboratori e personale specializzato; il risultato viene letto direttamente, a occhio nudo, sul kit impiegato.

Tali vantaggi pagano un costo in termini di sensibilità: se la concentrazione degli antigeni SARS-CoV-2 nel campione biologico è inferiore a quella minima rilevabile dal test, il risultato è erroneamente negativo, pur con infezione in atto.

Le cause più frequenti di falsa negatività del test rapido sono dovute a un prelievo non corretto del campione biologico e, ancor più, a una troppo precoce esecuzione dell'indagine, nei primi giorni successivi al contagio, quando la carica virale/antigenica è ancora bassa.

Dall'esperienza maturata negli ultimi mesi, appare più probabile che i tamponi rapidi difettino più per false negatività che per false positività: un test rapido positivo, eseguito con tecnica e nei tempi giusti, quasi sempre trova conferma nel tampone molecolare.

In ogni caso, a fronte di un concreto sospetto di COVID-19, la negatività di un test rapido va sempre confermata da un test molecolare.

I tamponi molecolari sono più sensibili e appropriati per la diagnosi precoce di COVID-19 (anche prima della comparsa dei sintomi), ma nelle fasi immediatamente successive (in seconda e terza settimana dall'inizio del contagio) le due metodiche hanno sensibilità quasi simile.

Pur con i limiti di sensibilità, riscontrabili in particolare nelle fasi precoci di malattia, per il basso costo e la capacità di monitorare rapidamente la diffusione del virus, il tampone antigenico è estremamente utile nello screening dei passeggeri in aeroporto, nelle scuole, ecc.

Test salivari molecolari e antigenici

Proposti di recente e tra poco reperibili sul mercato, i nuovi test definiti "salivari" sono in grado di rilevare tracce del virus SARS-CoV-2 nella saliva.

Diversamente dai tamponi utilizzano la saliva come campione biologico, ma come i tamponi sono test di tipo diretto, espressione o meno di una infezione in atto (non pregressa), e seguono le stesse modalità d'individuazione del patogeno:

- *test salivare molecolare*: come il tampone molecolare, rileva materiale genetico del virus nella saliva; non di rapida esecuzione, non economico, richiede una sofisticata analisi, svolta per ora solo in laboratorio;
- *test salivare antigenico*: come il tampone antigenico rapido, identifica le proteine (antigeni) di superficie del virus presente nella saliva; di rapida esecuzione, economico, autovalutativo, ma verosimilmente di precisione inferiore a quella del tampone rapido oro-nasale.

Se ne prevede un largo uso per il basso costo e la possibilità di autovalutazione.

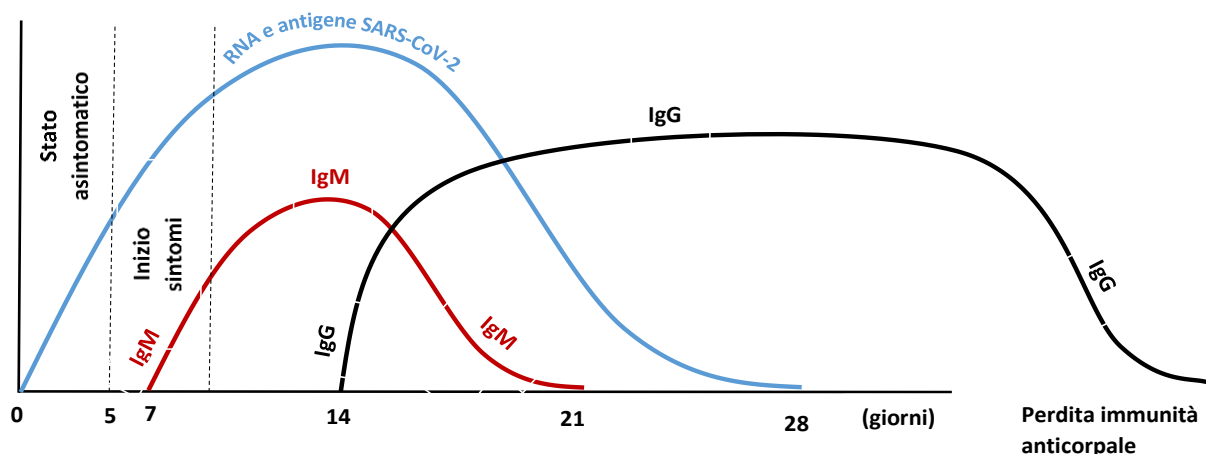
Test sierologico

Il sistema immunitario di pazienti affetti da COVID-19 sviluppa anticorpi IgM e IgG specifici contro il virus SARS-CoV-2:

IgM; *compaiono dopo la prima settimana dal contagio e tendono a scomparire al termine della terza. Quando dosabili, sono infatti espressione d'infezione recente;*

IgG; *abituamente compaiono dopo la seconda settimana dal contagio e persistono nel tempo, quale espressione della memoria immunologica e garanzia di protezione in successive esposizioni allo stesso patogeno.*

In realtà, sembra che, in alcuni contagiati che hanno superato la malattia, tali IgG scompaiono dopo pochi mesi: il paziente, non più protetto (scomparsa della memoria immunologica), può riammalarsi di COVID-19.



In presenza:

- delle sole IgM, il paziente potrebbe essere nella "fase attiva iniziale" d'infezione (seconda settimana);
- sia delle IgM che delle IgG, il paziente dovrebbe essere sempre nella "fase attiva" d'infezione, poco più avanti (terza settimana);
- delle sole IgG, il paziente potrebbe essere ancora nella "fase attiva" d'infezione (seconda/terza settimana) oppure aver superato l'infezione e guarito. Dirimente in questi casi l'esecuzione contestuale del tampone molecolare oppure del tampone rapido antigenico, che, se positivi, evidenziano la presenza del virus nel paziente e svelano l'infezione ancora in atto.

I test diagnostici "sierologici", impiegati fin dall'inizio della pandemia, sono test indiretti che si basano sulla determinazione qualitativa degli anticorpi IgM e IgG specifici per il SARS-CoV-2, in siero, plasma o sangue intero (venoso o capillare).

Dato che il sistema immunitario umano produce IgM/IgG contro il SARS-CoV-2 a partire da 1-2 settimane dopo l'inizio dell'infezione, i test sierologici sono praticamente di scarsa o nessuna utilità se eseguiti durante la prima/seconda settimana di malattia, cioè quando gli anticorpi specifici sono assenti o non dosabili, perché in quantità molto bassa.

I test sierologici, più attendibili nel rilevare le IgG e molto meno le IgM, quando risultano positivi (IgG dosabili) esprimono una situazione tardiva e non sono in grado di dirci se l'infezione è in atto oppure pregressa (paziente guarito).

Per tale motivo, in caso di loro positività, al fine di accertare una infezione in atto oppure pregressa, va richiesto un test molecolare di conferma su tampone:

- test antigenico positivo e tampone molecolare positivo esprimono infezione in atto;
- test antigenico positivo e tampone molecolare negativo sono indicativi di pregressa infezione.

Decisamente meno sensibili rispetto ai tamponi molecolari e antigenici, i test sierologici, largamente ed erroneamente impiegati come test diagnostici d'infezione in atto nelle fasi iniziali della pandemia, sono ancora in via di valutazione per una corretta strategia d'uso.

Nonostante il loro basso costo, la facile esecuzione (su sangue capillare prelevato dal polpastrello tramite un pungidito) e la rapida risposta (15 minuti), vengono sempre meno utilizzati e come indagine di seconda scelta per mappare la diffusione dell'epidemia nella popolazione, anche a distanza di tempo.

In breve

Il tampone molecolare e quello rapido antigenico, capaci d'identificare direttamente il SARS-CoV-2, ci dicono solo se l'infezione è in atto o meno al momento della loro esecuzione.

Il tampone molecolare è il test di riferimento internazionale, perché il più preciso e appropriato per identificare l'infezione COVID-19 fin dai primi giorni d'infezione e addirittura anche prima della comparsa dei sintomi. Nonostante tutto, è opportuno praticare tale indagine non prima della seconda settimana successiva al contagio, quando massima è la sua attendibilità.

Se fosse economicamente sostenibile e di facile/rapida esecuzione, il test molecolare dovrebbe essere l'unico test da impiegare.

Il tampone rapido, anche se meno sensibile del tampone molecolare, specie in un momento in cui le capacità diagnostiche dei test molecolari sono sature, si rivela strategico e con un accettabile rischio di falsi negativi, perché di facile largo impiego nello screening di comunità, per la sostenibilità, la rapidità del risultato e la possibilità di ripeterlo se opportuno.

Per tali motivi, allo stato attuale, il test rapido antigenico trova valida indicazione come indagine di prima scelta:

- nello screening di comunità per motivi di sanità pubblica
- nei soggetti asintomatici provenienti da paesi a rischio
- prima del ricovero ospedaliero e per accesso ai servizi territoriali e in comunità chiuse
- per motivo di lavoro o di viaggio in soggetti asintomatici
- nei contatti stretti asintomatici di casi confermati
- per validare il termine della quarantena di 10 giorni nei contatti stretti asintomatici
- nei soggetti sospetti paucisintomatici senza link epidemiologico.

Maggiore è l'attendibilità del test antigenico se praticato durante la seconda/terza settimana dall'inizio del contagio.

I test sierologici, la cui strategia d'uso è ancora in via di valutazione, se positivi (IgG dosabili) non sono in grado di confermare una infezione in atto o pregressa, quindi richiedono un tampone molecolare di conferma. Attualmente, sempre meno utilizzati, vengono impiegati come seconda scelta negli screening di comunità.

Criteria di scelta dei test disponibili per la diagnosi di SARS-CoV-2 in relazione ai diversi contesti per un loro uso razionale e sostenibile in termini di risorse

Contesto	Tipo di test	
	Prima scelta	Alternativa
Sospetto sintomatico con o senza link epidemiologico	Test molecolare	Test rapido e se positivo conferma con test molecolare
Sospetto pauci-sintomatico senza link epidemiologico	Test rapido senza conferma con test molecolare per i casi positivi	Test molecolare
Contatto stretto asintomatico di caso confermato		
Asintomatico proveniente da paese a rischio		
Contatto stretto di caso confermato che vive o frequenta soggetti fragili a rischio di complicanze	Test molecolare	Test rapido e se positivo conferma con test molecolare
Asintomatico per ricovero programmato, ingresso in comunità chiuse dove previsto (RSA, carceri, ecc.)		
Screening operatori sanitari/personale in contesto ad alto rischio		
Screening di comunità (ricerca di persone con infezione in atto) per motivi di sanità pubblica	Test rapido + conferma con test molecolare per i casi positivi in assenza di link epidemiologico	Test sierologico e se positivo conferma con test molecolare
Soggetto positivo in isolamento per la conferma di guarigione	Test molecolare	Test rapido
Contatto stretto asintomatico per la chiusura a 10 giorni della quarantena	Test molecolare o test rapido	Test rapido
Soggetto asintomatico che effettua il test per motivo di lavoro o di viaggio, oppure su base volontaria senza esigenze cliniche o di salute pubblica	Test rapido e se positivo conferma con test molecolare	Test molecolare

Utilità della vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica

- a) riduce la mortalità e le ospedalizzazioni nei soggetti di età > 65 anni;
- b) in corso di pandemia, facilita la diagnosi differenziale tra sindrome influenzale e malattia COVID-19.

Caso accertato e caso sospetto

- caso accertato: soggetto con tampone molecolare o antigenico positivo;
- caso sospetto: soggetto con sintomi compatibili COVID-19, ma con tampone non ancora eseguito o paziente con tampone (molecolare o antigenico) negativo, ma con elevata probabilità pre-test (precoce esecuzione dell'indagine).

Contatto stretto, isolamento di soggetti infetti e quarantena

Contatto stretto: contatto diretto con un soggetto infetto COVID-19 confermato, a distanza minore di 2 metri e per almeno 15 minuti;

Isolamento di soggetti infetti da SARS-CoV-2: isolamento delle persone infette dal resto della comunità per la durata del periodo di contagiosità, in ambiente e condizioni tali da prevenire la trasmissione dell'infezione;

Quarantena: restrizione dei movimenti di persone sane per la durata del periodo di incubazione, che potrebbero essere state esposte a una malattia contagiosa o venuti a contatto di soggetti infetti, con l'obiettivo di monitorare l'eventuale comparsa dei sintomi e identificare tempestivamente nuovi casi.

Criteri per porre fine all'isolamento/quarantena

Casi positivi al SARS-CoV-2 asintomatici: possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa della positività, al termine del quale risulti eseguito un test molecolare con risultato negativo (10 giorni di isolamento + test);

Casi positivi al SARS-CoV-2 sintomatici: possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa dei sintomi (senza considerare anosmia e ageusia/disgeusia, che possono perdurare anche a lungo dopo la guarigione) accompagnato da un test molecolare negativo eseguito dopo almeno tre giorni senza sintomi (10 giorni di isolamento, di cui almeno 3 giorni senza sintomi, + test);

Casi positivi al SARS-CoV-2 a lungo termine: le persone che, pur non presentando più sintomi, continuano a risultare positivi al test molecolare, in assenza di sintomatologia da almeno una settimana (fatta eccezione per anosmia e ageusia/disgeusia), potranno interrompere l'isolamento dopo 21 giorni dalla comparsa dei sintomi. Questo criterio potrà essere modulato dalle autorità sanitarie, tenendo conto dello stato immunitario del paziente (nei soggetti immunodepressi il periodo di contagiosità può essere prolungato);

Contatti stretti asintomatici: i contatti stretti di malati per COVID-19 confermati da tampone molecolare e identificati dalle autorità sanitarie, devono osservare:

- un periodo di quarantena di 14 giorni dall'ultima esposizione al caso, senza la necessità di praticare un tampone molecolare;
oppure
- un periodo di quarantena di 10 giorni dall'ultima esposizione, cui segue un test antigenico o molecolare negativo effettuato al decimo giorno.

Approccio al paziente sintomatico con sospetta o accertata infezione da SARS-CoV-2

- a) Segnalare agli enti preposti eventuali condizioni abitative e familiari del paziente non idonee a garantire l'isolamento e/o la quarantena domiciliare;
- b) Monitoraggio quotidiano della saturimetria percutanea (SpO₂) in aria ambiente, in particolare nei quadri di "ipossiemia silente" e in tutti i casi in cui si prospetti un'evoluzione della malattia;
- c) Adeguata idratazione orale e alimentazione prevalente a base di alimenti vegetali (pane, pasta, verdura, legumi e frutta fresca) e pesce magro, con moderato consumo di carne, latticini, uova e vino durante i pasti. Non esistono studi controllati che evidenziano l'efficacia di supplementi vitaminici e di integratori alimentari. La diarrea, di frequente riscontro nei pazienti con COVID-19, quasi sempre di modesta entità e durata, va trattata con fermenti lattici e alimentazione appropriata;
- d) L'uso del paracetamolo e dei FANS è indicato nella febbre (fino a 3g/die) e nei dolori muscolari o articolari;
- e) Anche se il decorso dell'infezione da SARS-CoV2 è spesso bifasico, la ripresa della febbre dopo defervescenza non è necessariamente da interpretare come una sovra-infezione batterica; in questi casi l'utilizzo degli antibiotici potrebbe causare incremento delle resistenze.
L'uso degli antibiotici andrebbe riservato ai quadri in cui la sintomatologia dura più di 3 giorni, come pure nei casi in cui la clinica, la diagnostica strumentale e di laboratorio orientino verso una probabile o certa sovrapposizione batterica;
- f) La terapia steroidea, razionalmente controindicata nella prima fase viremica della malattia, perché la esalterebbe, può trovare valido impiego nelle fasi successive, immunomediate, in particolare quando la febbre persiste per più di tre giorni, in presenza di peggioramento dei parametri pulsossimetrici (SpO₂ < 92%) che richiedono l'ossigenoterapia e se si prospetti o si acclari una progressione della malattia, valutata clinicamente e/o con ecografia polmonare. I farmaci più impiegati sono: desametasone a 6 mg/die, il prednisone a 40 mg/die e il prednisolone a 32 mg/die, con opportuno stretto monitoraggio della glicemia nei diabetici;
- g) La prevenzione tromboembolica venosa (considerate le frequenti complicanze tromboemboliche pluridistrettuali dei quadri più severi di COVID-19) appare ragionevole nei pazienti a rischio (età > 65 anni, BMI > 30, allettamento o immobilizzazione prolungata, pregressa trombosi venosa profonda e/o tromboembolia polmonare, ecc), con SpO₂ < 90%, indici di flogosi elevati e sospetto clinico di impegno polmonare (enoxaparina 4000UI s.c./die o 6000 UI s.c./die con peso > 90 Kg).
Nei soggetti che già assumono anticoagulanti orali (NAO o TAO) non è opportuno il concomitante uso di enoxaparina.
- h) Non modificare terapie in atto per altre patologie;
- i) Studi clinici randomizzati a oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia nella malattia COVID-19 dell'antimalarico/immunomodulante idrossiclorochina e dell'antiretrovirale lopinavir/ritonavir;

Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti, come riportato nelle schede informative AIFA.

Pertanto, applicare regole troppo stringenti in una patologia di cui si conosce ancora poco, con quadri che possono precipitare rapidamente, potrebbe a volte essere un errore.

Pur non avendo ampie opzioni terapeutiche: a) la tempestività di intervento, mettendo in atto tutte le armi diagnostiche e terapeutiche disponibili, è fondamentale; b) la terapia va sempre personalizzata, in particolare sulla base della comorbilità.

Certificazioni

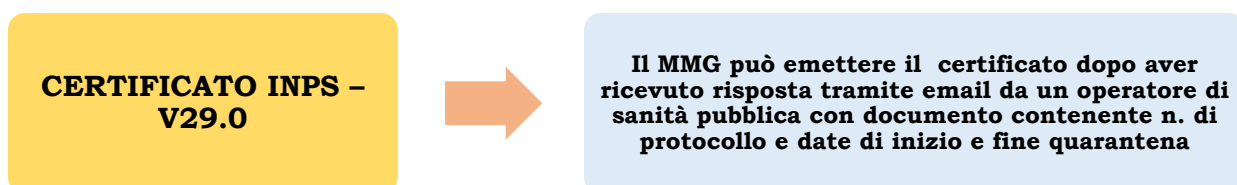
❖ Lavoratore pubblico o privato (non operatore sanitario) contatto stretto di caso probabile o confermato



Equiparazione della quarantena a malattia (art. 26, comma 1, DL 18/2020) ai fini del trattamento economico previsto dalla normativa, a fronte di un procedimento di natura sanitaria dal quale non è possibile prescindere.

Quarantena/sorveglianza precauzionale e lavoro agile: non è possibile ricorrere alla tutela previdenziale della malattia o della degenza ospedaliera nei casi in cui il lavoratore in quarantena (art. 26, comma 1) o in sorveglianza precauzionale perché soggetto fragile (art. 26, comma 2) continui a svolgere, sulla base degli accordi con il proprio datore di lavoro, l'attività lavorativa presso il proprio domicilio, mediante le citate forme di lavoro alternative alla presenza in ufficio.

❖ Lavoratore pubblico o privato (non operatore sanitario) con tampone positivo asintomatico



Equiparazione della quarantena a malattia (art. 26, comma 1), come sopra

❖ Lavoratore pubblico o privato (non operatore sanitario) affetto da COVID-19 accertato e curato a domicilio



Malattia per COVID-19 (art. 26, comma 6): ... il lavoratore deve farsi rilasciare il certificato di malattia dal proprio medico curante senza necessità di alcun provvedimento da parte dell'operatore di sanità pubblica. [...]

❖ **Operatore sanitario contatto stretto di caso probabile o confermato**

NON VIENE POSTO IN QUARANTENA FINCHÉ NON SI MANIFESTANO SINTOMI RESPIRATORI O TAMPONE POSITIVO



NESSUN CERTIFICATO

❖ **Lavoratore affetto da disabilità o patologie croniche, oncologiche o immunodepressi: pazienti fragili**

CERTIFICATO ANAMNESTICO, SU CARTA INTESTATA, ATTESTANTE LA PATOLOGIA DEL LAVORATORE SENZA ESPRIMERE GIUDIZI SOGGETTIVI SULLO STATO IMMUNOLOGICO



Il MMG dovrà redigere il certificato anamnastico. Il lavoratore dovrà inviarlo al medico competente (settore pubblico) o al medico del lavoro (settore privato) o alla medicina legale

Tutela per i lavoratori con patologie di particolare gravità (art. 26, comma 2): Il medico curante è tenuto a precisare, nelle note di diagnosi, l'indicazione dettagliata della situazione clinica del suo paziente, tale da far emergere chiaramente la situazione di rischio, riportando altresì i riferimenti del verbale di riconoscimento dello stato di handicap ovvero della certificazione rilasciata dai competenti organi medico legali delle Autorità sanitarie locali.

❖ **Lavoratore pubblico o privato o operatore sanitario che presenta sintomi simil-influenzali**

CERTIFICATO INPS PER PATOLOGIA (ES. TRACHEITE ACUTA, FARINGITE ACUTA FEBBRILE, ECC..)



IL CERTIFICATO È REDATTO DAL MMG, SENZA L'AUTORIZZAZIONE DA PARTE DEL SISF

Considerazioni sulle evidenze

Il tampone molecolare è l'indagine più sensibile e appropriata per la diagnosi precoce di COVID-19. Sebbene i test antigenici rapidi mostrino una sensibilità sub-ottimale nei soggetti paucisintomatici e variabile con la fase di malattia, in condizioni di elevata circolazione virale e di affanno delle strutture traccianti pubbliche, la loro performance è accettabile e quasi sovrapponibile a quella del tampone molecolare, al fine d'identificare il maggior numero di contagiati nel minor tempo possibile.

Peraltro, di fronte a un concreto sospetto clinico di COVID-19, con negatività del test rapido, è opportuna la conferma con tampone molecolare.

Non va sottovalutata la frequente non corretta esecuzione del tampone oro-naso faringeo, che, inficiando il risultato del test, è tra le concause dell'aumento dei contagi e del dispendio economico e di energie del sistema sanitario.

I tamponi molecolari e antigenici:

- sono test tempo dipendenti: vanno eseguiti nei tempi giusti, preferibilmente dalla seconda settimana d'infezione (nei contatti stretti non prima di 7-10 giorni dall'ultimo contatto con un positivo certo, nei pazienti sintomatici da 2 a 4 giorni dopo la comparsa dei sintomi). I tamponi molecolari, sensibili anche per cariche virali relativamente basse, possono anticipare la diagnosi di pochi giorni rispetto a quelli antigenici.
- come per ogni indagine diagnostica, vanno eseguiti in modo appropriato, secondo le indicazioni precedentemente considerate.

Sarebbe auspicabile che, come per i test molecolari, anche il tampone antigenico venga sempre eseguito su prescrizione medica.

Il comune cittadino, che non ha piena conoscenza del problema, emotivamente provato, troppo spesso considera il test diagnostico alla stregua di una cura. Come Medico si ha difficoltà a rispondere a quel paziente: "pur non avendo alcun disturbo sono risultato positivo, se non lo avessi fatto non me ne sarei accorto". Converrebbe informarlo che i tamponi esprimono solo la situazione del momento e che tutto potrebbe cambiare dopo pochi giorni.

In assenza di chiare indicazioni e di una strategia di testing organizzata da parte della struttura pubblica, sarebbe opportuno che i laboratori e tutti i medici che li eseguono, per correttezza deontologica, li sconsigliassero se inappropriati, per limitarne l'autoprescrizione incontrollata. È possibile che una parte dei test praticati su larga scala in asintomatici e contatti non stretti risulti positiva, ma ciò non giustifica l'esecuzione non controllata di migliaia di indagini non tracciabili dal Sistema Sanitario.

Ci scusiamo per eventuali imperfezioni scientifiche contenute in questo lavoro. Con la massima umiltà abbiamo voluto rendere partecipi i Colleghi interessati delle nostre esperienze di studio e professionali.

G. Berardi, D. Castaldi, A. Tomaciello, L. Petrella

Il presente lavoro sarà sottoposto a continua revisione e aggiornamento in base all'evolversi delle conoscenze.

Bibliografia

1. National Institutes of Health. *COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19*. Bethesda, MD NIH; 2020. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
2. Ministero della salute. *Pandemia di COVID-19 – Aggiornamento delle indicazioni sui test diagnostici e sui criteri da adottare nella determinazione delle priorità. Aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio (0011715-03/04/2020)*. Roma: Ministero della Salute; 2020.
3. World Health Organization (WHO). *Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts Interim guidance. 2020 [updated 12 August 2020]*.
4. Zhou F, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. *Lancet* 395:1054–1062.
5. Jutzeler CR, et al. *Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Aug 4:101825.
6. Richardson S, et al. *Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area*. *JAMA* 2020; 323: 2052-2059.
7. Luks AM, et al. *Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance*. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17: 1040-1046.
8. National Health Service UK. *Pulse oximetry to detect early deterioration of patients with COVID19 in primary and community care settings*. Publications approval reference: 001559 (11 June 2020, updated 7 October 2020).
9. Chen T, et al. *Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Apr 11: glaa089.
10. Crook S, et al. *A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD*. *Eur. Respir. J*. 2017; 49: 1601871. 16
11. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d’Onofrio G. *Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19*. *Am J Hematol*, 2020 Apr 12
12. Mehmet H, et l. *What is the optimal chair stand test protocol for older adults? A systematic review*. *Disabil Rehabil*. 2020; 42: 2828-283.
13. Frater JL, Zini G, d’Onofrio G, Rogers HJ. *COVID-19 and the clinical hematology laboratory*. *Int J Lab Hematol*. 2020 Apr 20. Review
14. Mitra A, Dwyre DM, Schivo M, Thompson GR, Cohen SH, Ku N, Graff JP. *Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection*. *Am J Hematol*. 2020 Mar 25.
15. World Health Organization. *Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.1.0*. Geneva: WHO; 2020
16. European Commission. *Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria (16 April 2020)*. Brussels: EC; 2020. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>.
17. Mancini F, Barbanti F, Scaturro M, et al. *Laboratory management for SARS-CoV-2 detection: a user-friendly combination of the heat treatment approach and rt-Real-time PCR testing*. *Emerg Microb Infect*. 2020;9(1):1393-1396. DOI: 10.1080/22221751.2020.1775500.
18. Centers for Disease Control and Prevention. *Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19)*. Atlanta, GA: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
19. Russo A, Minichini C, Starace M, et al. *Current status of laboratory Diagnosis for COVID-19: a narrative review*. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2657-2665. doi:10.2147/IDR.S264020

20. SARS-CoV-2 Diagnostic pipeline. <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>
21. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeflang MMG, Spijker R, Van den Bruel A. *Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD013705. DOI: 10.1002/14651858.CD013705
22. European Commission. *COVID-19 in vitro diagnostic devices and test methods database*. Brussels: EC; 2020. <https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/>).
23. World Health Organization. *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance*. Geneva: WHO; 2020.
24. <https://riskcalc.org/COVID19Hospitalization/>
25. <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>