Diagnosi precoce della malattia COVID-19:

l'esperienza sul campo ed il metodo dei medici omeopati italiani

Introduzione

Le epidemie fanno parte della storia dell'uomo e da secoli è consolidata la strategia precoce da mettere in campo in corso di malattia epidemica contagiosa, a livello individuale e sociale per
a) realizzare profilassi adeguate, b) identificare prima possibile i casi infetti sospetti, probabili ed accertati, c) isolarli, d) curarli efficacemente, e) trattare le forme scompensate in reparti di sicurezza dedicati.

La malattia COVID-19 era stata identificata quale una nuova forma patologica già alla fine del 2019 in Cina[1] ed ha cominciato a manifestarsi chiaramente in Italia nel mese di febbraio 2020. Uno dei primi problemi è stato quello di diagnosticare i casi confermati di COVID-19.
La WHO ha dato questa definizione di caso COVID-19 confermato "una persona con conferma di laboratorio di infezione da COVID-19, indipendentemente da segni e sintomi clinici[2] "; l'esame più usato è la tecnica della amplificazione dell'acido nucleico, nello specifico la RT-PCR. Questa impostazione dà importanza assoluta ai test di laboratorio, dando un ruolo del tutto marginale ai segni ed ai sintomi del paziente.

La letteratura scientifica ha però, sempre più nel tempo, evidenziato anche i limiti della RT-PCR:
"Le caratteristiche fondamentali dei test diagnostici clinici per l'infezione da COVID-19, tra cui la sensibilità, la specificità e i corrispondenti likelihood ratios, sono in gran parte sconosciuti. La sensibilità è particolarmente importante per comprendere il rischio di test falsi negativi.-La sensibilità diagnostica della reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) per altri virus è altamente variabile, ma i primi dati provenienti dalla Cina suggerivano una sensibilità relativamente scarsa dei primi test RT-PCR" (la sensibilità è del 71% in questo studio cinese citato)[3]: questo significa che attualmente la RT-PCR può identificare all'incirca solo 7 persone su 10 che in effetti hanno la COVID-19. Ed a proposito del miglioramento in corso della attendibilità del test, l'articolo di West CP prima riportato continua: "Anche con valori di sensibilità fino al 90%, l'entità del rischio di risultati di test falsi negativi sarà sostanziale man mano che i test si diffondono e la prevalenza dell'infezione da COVID-19 aumenta". Ancora, una review sul problema dell'uso appropriato dei test nel COVID-19 già in aprile 2020 affermava[4]: "Alla luce di questi risultati, quando un paziente ha un'alta probabilità di avere il COVID-19 prima di eseguire il test (RT-PCR, ndt), un test negativo non esclude la malattia. Di conseguenza, le politiche che presuppongono un'elevata accuratezza dei test RT-PCR sono pericolose. Per esempio, i datori di lavoro non dovrebbero usare un risultato negativo del test per decidere quando qualcuno dovrebbe tornare al lavoro"

[1]Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A, Petersen E. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020 Jan 14;91:264-266. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31953166

[2]World Health Organization. (2020). Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance, 20 March 2020. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. "A person with laboratory confirmation of COVID-19 infection, irrespective of clinical signs and symptoms"

[3]West CP, Montori VM, Sampathkumar P. COVID-19 Testing: The Threat of False-Negative Results. Mayo Clin Proc. 2020 Jun;95(6):1127-1129. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.004. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32376102; PMCID: PMC7151274
per chiarezza, abbiamo tradotto in italiano alcuni passi di questo ed altri articoli citati, ndt

[4]Zitek T. The Appropriate Use of Testing for COVID-19. West J Emerg Med. 2020 Apr 13;21(3):470-472. doi: 10.5811/westjem.2020.4.47370. PMID: 32302278
"Given these findings, when a patient has a high pretest probability for COVID-19, a negative test does not rule out the disease. Consequently, policies that assume a high accuracy of RT-PCR testing are perilous. For example, employers should not use a negative test result to decide when someone should return to work"

Per ovviare agli evidenti limiti diagnostici della RT-PCR si sono cercati altri approcci tramite la TAC toracica[5]; questa metodica, unita alla RT-PCR può aumentare la sensibilità diagnostica[6], però è difficilmente eseguibile a livello extra-ospedaliero in una situazione epidemica, presenta la possibilità di errori diagnostici con altre polmoniti virali (Fang Y. op cit.) ed ha problemi di sicurezza principalmente nei bambini e donne gravide (Hu L, op. cit.)

Più recentemente, ci si è posti il problema di valutare per quanto tempo una persona risultata positiva alla RT-PCR sia infettante. Chiaramente, questo aspetto è fondamentale sia per il controllo della malattia che dal punto di vista sociale ed economico. Un importante studio canadese ha usato una metodica innovativa: ha associato al tampone la coltura dei virus per valutare direttamente l'infettività del virus sulle cellule, ed ha collegato I dati derivanti dalla coltura dei virus al tempo trascorso dall'inizio dei sintomi del paziente[7]. Si è avuta crescita virale in meno di un terzo dei campioni (28,9%); inoltre non si è avuta crescita virale quando il tempo passato dall'inizio dei sintomi clinici è stato superiore ad 8 giorni. I risvolti pratici di questo studio sono stati sottolineati in un articolo dedicato ai medici canadesi in cui si afferma[8]: *"La positività del test non sempre implica l'infettività.* Sebbene le cariche virali RT-PCR diminuiscano lentamente man mano che i pazienti migliorano, i test di laboratorio riportano un risultato "sì/no" e non riportano regolarmente la carica virale. I risultati della RT-PCR possono rimanere positivi per molte settimane dopo che la malattia clinica si è risolta. Questi risultati positivi tardivi, dopo la risoluzione dei sintomi e 10 o più giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, è improbabile che siano associati alla replicazione del virus su coltura cellulare ed è improbabile che siano infettivi".

Questi ed altri studi che non riportiamo per sintesi, hanno recentemente portato ad un cambiamento piuttosto radicale della posizione della WHO[9]: nei criteri per la fine dell'isolamento dei pazienti COVID-19 la stessa WHO dà una importanza fondamentale al parametro dell'andamento temporale dei sintomi per decidere se e quando il paziente può finire la sua fase di isolamento.

Come si vede, mentre in una fase iniziale della diffusione della pandemia i test di laboratorio hanno avuto un ruolo quasi esclusivo nella conferma diagnostica, attualmente si suggerisce anche ufficialmente che i sintomi dei pazienti abbiano un ruolo chiave nella diagnosi e nel processo decisionale dei pazienti. Nella presente fase però si pone un ulteriore problema: *quali sono i sintomi patognomonici utili per fare diagnosi? Come mai i sintomi della COVID-19 non sono stati fin dall'inizio utilizzati in modo decisivo per il processo diagnostico ?*
Ed ancora: fra I molteplici studi pubblicati, vi sono studi che descrivono dettagliatamente I sintomi della maggioranza dei pazienti, cioè dei pazienti nelle prime fasi di malattia in situazione extra-ospedaliera ?

Vi sono molte risposte per queste domande. Noi discuteremo quanto abbiamo osservato direttamente. Il nostro team di lavoro ha iniziato la raccolta dei casi clinici forniti da medici omeopati italiani nel mese di febbraio 2020. Gli studi pubblicati fino ad aprile 2020 riguardavano in misura quasi totale solo i pazienti ospedalizzati (si veda ad esempio lo studio fondamentale pubblicato su Lancet[10]); in tal modo non sono stati

[5]Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. 2020 Feb 19:200432. doi: 10.1148/radiol.2020200432. Epub ahead of print. PMID: 32073353; PMCID: PMC7233365.
[6]Hu L, Wang C. Radiological role in the detection, diagnosis and monitoring for the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Apr;24(8):4523-4528. doi: 10.26355/eurrev_202004_21035. PMID: 32373990.
[7]Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, Boodman C, Bello A, Hedley A, Schiffman Z, Doan K, Bastien N, Li Y, Van Caeseele PG, Poliquin G. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. Clin Infect Dis. 2020 May 22:ciaa638. doi: 10.1093/cid/ciaa638. Epub ahead of print. PMID: 32442256.

[8]Boodman, Carl & Lagacé-Wiens, Philippe & Bullard, Jared. (2020). Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Canadian Medical Association Journal. cmaj.200858. 10.1503/cmaj.200858.https://www.cmaj.ca/content/early/2020/06/03/cmaj.200858
[9]WHO_Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation_Scientific brief_2020_06_17. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation
[10]Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.Lancet. 2020 Jan 30. pii: S0140-6736(20)30211-7. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32007143

descritti i primi sintomi della malattia (prima che i pazienti fossero ospedalizzati). Questo bias di selezione è ancora più grave in quanto, di fatto, non sono stati studiati la maggior parte dei pazienti, poichè la malattia è stata lieve nella maggioranza dei casi. In tal modo le fasi precoci della malattia sono rimaste quasi sconosciute.

I primi articoli che hanno evidenziato il problema sono due ricerche sul campo, una francese[11] ed una americana [12]. Dall'abstract della ricerca francese: "Le caratteristiche cliniche di COVID-19 sono state per lo più descritte in pazienti ospedalizzati con e senza ricovero in terapia intensiva. Tuttavia, fino all'80% dei pazienti è gestito in ambulatorio. Questa popolazione è scarsamente documentata".
Ecco una descrizione dello studio americano fatta dagli autori sulla piattaforma Research Gate[13]: "Nessuna delle centinaia di rapporti di ricerca pubblicati finora riguarda la cura dei pazienti infettati dalla SARS-CoV-2 in ambito ambulatoriale, ed è diventato chiaro che una delle prime sfide che abbiamo affrontato è stata quella di acquisire una comprensione della tipica presentazione e della storia naturale iniziale della COVID-19 lieve e moderata per guidare la nostra cura durante la pandemia. Dopo aver curato più di mille pazienti nella nostra clinica COVID, siamo arrivati a sospettare che durante la pandemia molti casi di COVID moderata e grave possano essere diagnosticati da un'accurata anamnesi."

Come si vede, la letteratura scientifica inizia a porsi il problema della diagnosi precoce extra-ospedaliera del COVID-19 in base ai sintomi ed ai segni presentati dal paziente, in aggiunta agli esami di laboratorio, od anche in assenza di questi se gli esami non danno risultati affidabili, e\o il loro risultato arriva in tempi eccessivi rispetto alle esigenze del paziente e della sanità pubblica. "Abbiamo avuto accesso ai risultati del laboratorio statale per la RT-PCR effettuata per il SARS-CoV-2 , ma i problemi riguardanti i falsi negativi ed i ritardi fino a 5 giorni [dei test, ndt] hanno reso i risultati inutilizzabili per la gestione clinica. Anche gli studi di laboratorio di routine non sono sembrati clinicamente utili" Coen Pa, op cit [14].

In questa situazione drammatica (che non consente la pianificazione di un intervento terapeutico in mancanza di una diagnosi chiara) e nel pieno di una grave pandemia, i medici italiani con competenza aggiuntiva in omeopatia hanno scelto la strada di studiare accuratamente I sintomi dei loro pazienti, ed integrarne i dati con I risultati del laboratorio, usando un metodo già precedentemente usato nelle epidemie[15]. Molti altri medici hanno affrontato problemi simili (Coen PA, op cit[16]). Questo metodo risulta particolarmente utile nel caso di una malattia epidemica che si manifesti per la prima volta.
Metodo

[11]Lapostolle F, Schneider E, Vianu I, Dollet G, Roche B, Berdah J, Michel J, Goix L, Chanzy E, Petrovic T, Adnet F. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: the COVID-call study. Intern Emerg Med. 2020 May 30:1–5. doi: 10.1007/s11739-020-02379-z. Epub ahead of print. PMID: 32474850; "Clinical features of COVID-19 have been mostly described in hospitalized patients with and without ICU admission. Yet, up to 80% of patients are managed in an outpatient setting. This population is poorly documented"
[12]Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. Mayo Clin Proc. 2020 Jun;95(6):1124-1126. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.010. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32451119
[13]https://www.researchgate.net/publication/340739418_The_Early_Natural_History_of_SARS-CoV-2_Infection_Clinical_Observations_From_an_Urban_Ambulatory_COVID-19_Clinic. "None of the hundreds of research reports published to date address caring for patients infected with SARS-CoV-2 in the ambulatory setting, and it became clear that one of the first challenges we faced was to gain an understanding of the typical presentation and early natural history of mild and moderate COVID-19 to guide our care during the pandemic. After caring for more than a thousand patients in our COVID clinic, we came to suspect that during the pandemic many moderate and severe cases of COVID can be diagnosed by a careful history"
[14]Cohen PA "While we had access to state laboratory real-time reverse transcription polymerase chain reaction diagnostic testing for SARS-CoV-2, concerns regarding false-negative results and delays of up to 5 days made the results impractical for clinical management. Routine laboratory studies, likewise, did not appear to be clinically useful."
[15]Per una bibliografia recente sulla profilassi omeopatica delle malattie virali: DìArpa_Pipitone_ValeriHOMEOPATHIC PROPHYLAXIS AND INTEGRATIVE CLINICAL TRIALS WITH TRADITIONAL CHINESE MEDICINE FOR THE COVID-19 EPIDEMIC? https://www.researchgate.net/publication/339935913_HOMEOPATHIC_PROPHYLAXIS_AND_INTEGRATIVE_CLINICAL_TRIALS_WITH_TRADITIONAL_CHINESE_MEDICINE_FOR_THE_COVID-19_EPIDEMIC/related
[16]"We focused, instead, on trying to discern patterns from a detailed history and limited physical exam that might distinguish COVID-19 from other similar illnesses"

In ogni epoca storica un accertamento della sintomatologia epidemica nei singoli casi è sempre stato possibile, ed anzi ha costituito per secoli l'unica possibilità di accertamento clinico di malattia.
L'applicazione del Metodo Osservazionale Scientifico allo studio delle epidemie per accertare clinicamente i quadri sintomatologici si è perfezionato a partire dal 1600 ed oggi costituisce uno dei patrimoni più importanti della Medicina moderna.

Il nostro studio riprende le osservazioni di Hahnemann sulla ricerca del "complesso dei sintomi comuni a tutti i pazienti" in corso di epidemia. Questa individuazione è stata spesso indicata come *genus epidemicus*[17], malgrado l'Autore non usi mai questo termine.
La dottrina del *genus epidemicus* è stata introdotta in Medicina da Thomas Sydenham[18] nel XVII secolo[19].
Hahnemann riconosce a Sydenham (cfr. Organon, VI edizione, nota 2 al § 81) il contributo fondamentale di aver dimostrato che ogni epidemia ha sintomi diversi da ogni altra e va quindi trattata come entità distinta.
Il *genus epidemicus* è il complesso dei sintomi comuni a tutti i pazienti con quella data epidemia, ma non consiste in un elenco ordinato in senso statistico dei singoli sintomi (come si è visto nella quasi totalità degli articoli pubblicati sul COVID-19 che riguardano il problema della diagnosi), ma *nell'identificazione dei sintomi marcati, peculiari e caratteristici propri di quella epidemia*[20].

Il Metodo di Hahnemann, perfezionato nel corso degli ultimi due secoli, è quello adoperato correntemente dai medici con competenza aggiuntiva in omeopatia, in ogni parte del mondo.
Tali medici conducono sistematicamente la loro osservazione e la descrizione dei decorsi sintomatologiciggg dei singoli pazienti con un Metodo che attualmente è stato definito Biofenomenologico[21], e sinteticamente presenta queste caratteristiche principali: 1) ogni rilievo si riferisce sempre alla totalità dei sintomi presentati dal singolo paziente, osservati in prima, seconda e terza persona (sinteticamente: oggettivi e soggettivi); 2) i sintomi sono sempre "modalizzati", cioè rispecchianti le modalità individuali peculiari (oggettive e soggettive).
Tale Metodo è stato ampiamente e con successo adoperato in corso epidemico da diversi Autori[22].

MATERIALI E FINALITA'
In Italia, i medici con competenza aggiuntiva in omeopatia hanno subito cominciato a trattare i pazienti sintomatici che a loro si rivolgevano soprattutto telefonicamente.
Noi abbiamo chiesto ai curanti di annotare i loro casi consecutivi trattati descrivendone il decorso clinico e di trasmettere i riporti a prescindere dall'esito del trattamento.

[17]"the symptom complex common to all the patients [i.e. the genus epidemicus] Hahnemann S. Organon, VI ed, § 241.
[18] "**Thomas Sydenham**, (born 1624, Wynford Eagle, Dorset, Eng.—died Dec. 29, 1689, London), physician recognized as a founder of clinical medicine and epidemiology. Because he emphasized detailed observations of patients and maintained accurate records, he has been called "the English Hippocrates." https://www.britannica.com/biography/Thomas-Sydenham
[19]Baumann Hans, Dr. med,Geschichte der Heilkunde, WissenMediaVerlag, 2004, pag. 192 https://books.google.it/books?id=EcsZ90JfsSgC&pg=PA192&lpg=PA192&dq=genius+epidemicus+ursprung+begriff&source=bl&ots=qVjkwGrNO-&sig=ACfU3U3wzh6HOWOPdftcr2ug4MqeQJPKxw&hl=en&sa=X&ved=2ahUKEwjM4b-zrNzpAhWzSxUIHWjcAGAQ6AEwAnoECAoQAQ#v=onepage&q=genius%20epidemicus%20ursprung%20begriff&f=false
[20]Hahnemann S. Organon, VI edizione, § 102.
[21] Il Metodo Osservazionale e Sperimentale Scientifico è a fondamento di tutte le Scienze Mediche Tradizionali (in Area Cinese e Indiana ad esempio), i suoi principi in merito all'Osservazione Scientifica sono già ben definiti negli Yoga Sutras (Patanjali, IV secolo) ed adoperati in Occidente da Newton, Leonardo, Galileo, Paracelso, ecc. In epoca contemporanea la sua codificazione esaustiva è stata formulata per la prima volta in Medicina da S. Hahnemann ("Organo della Medicina Razionale", 1810). La sua interpretazione riduttiva (C. Bernard, 1845) è invece alla base della moderna Biomedicina. Di recente riproposto in Neuroscienze (F.Varela, Neurofenomenologia, 1997), è stato definito "Metodo Neurofenomelogico" da Fritjof Capra nel corso degli ultimi anni, in sede di diversi congressi italiani ed internazionali svolti in ambito medico omeopatico ed attualmente sviluppato dal gruppo internazionale "Autopoiesi".
[22]Hahnemann S. Heilung und Verhütung des Scharlachfiebers *[Pamphlet]*. Gotha: 1801 Hahnemann S. Cura e prevenzione della scarlattina, ndt. https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=LDtkAAAAcAAJ&oi=fnd&pg=PA1&ots=foYXlNBPtl&sig=M9bVV3Lzu2ZzQn5iqlWON9qodfw&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Citato in Chalmers I, Toth B. Nineteenth-century controlled trials to test whether belladonna prevents scarlet fever. J R Soc Med. 2009 Dec;102(12):549-50. doi: 10.1258/jrsm.2009.09k040. PMID: 19966132

Abbiamo già pubblicato un primo report sulla base dei primi 50 casi ricevuti, accertati COVID-19 positivi e probabili, riguardante specificatamente il tasso di ospedalizzazione osservato, che si è rivelato nullo[23].
In tale report è stato fondamentale ***fissare i criteri di "probabilità"***, definendo in itinere il quadro di malattia caratteristico sin dal suo esordio, a prescindere dall'accertamento diagnostico di laboratorio che, per motivi sociali, non sempre è stato possibile eseguire in tempi adeguati, e che non distingue tra i tipi di reagenti adoperati per l'estrazione in PCR, ognuno con diversa attendibilità statistica .

Il fine del presente studio è quello di ***definire ulteriormente l'aspetto sintomatologico complessivo della COVID-19, di ogni singolo sintomo presentato e dei suoi decorsi***, perché la malattia possa essere riconosciuta prima possibile (anche in sede di primo triage telefonico) e precocemente trattata, in modo da diminuire la possibilità di complicanze e di scompenso respiratorio e multiorgano che impone il ricovero in reparti specializzati.

La WHO distingue nella COVID-19 i casi "sospetti", "probabili" e "accertati"[24].
I criteri di accertamento attuali si limitano alla positività dell'estrazione virale con la PCR da tampone biologico. Poiché tale esame non ha una attendibilità assoluta e non è possibile venga sempre eseguito in tutti i pazienti sintomatici in tempi adeguati, il nostro scopo è stato di precisare i criteri di "probabilità" sino a renderli praticamente affidabili per porre una diagnosi di alta presunzione anche in pazienti non accertati o probabilmente falsamente negativi.
In pratica, proporre un criterio di accertamento diagnostico su base puramente sintomatologica.

Per ottenere un controllo della nostra raccolta di casi annotati secondo il Metodo Biofenomenologico, abbiamo innanzitutto registrato un primo campione composto da 16 pazienti consecutivi COVID-19 accertati al tampone (nel periodo 25.1.2020-25.4.2020, in territorio italiano), i cui decorsi sono stati ricostruiti retrospettivamente attraverso intervista telefonica, entro un mese dalla loro remissione. Tali pazienti sono stati trattati farmacologicamente in modo convenzionale, alcuni in regime di ricovero ospedaliero ma senza ricorso a respirazione meccanica; ovvero non hanno ricevuto alcuna terapia. In nessun caso hanno seguito terapie omeopatiche. Tutti i pazienti hanno ottenuto una remissione del decorso. Non si è verificato alcun decesso.

Sono stati estratti tutti i sintomi presentati ed è stata valutata la ricorrenza statistica di ogni singolo sintomo. I risultati sono mostrati nella TABELLA 1.

Da questi dati è stato dedotto un primo algoritmo che ha costituito il criterio d'inclusione dei riporti del campione più vasto di pazienti consecutivi osservati con il Metodo Biofenomenologico, omogenei per periodo e territorio, trattati extra-ospedalieramente dai loro medici curanti, dei quali 59 sono stati inclusi nello studio[25]. I reports si riferiscono a pazienti residenti in 19 provincie, trasmessi da 23 curanti. Anche in

[23]D'Arpa_Pipitone_Pomposelli_Valeri_Pazienti sintomatici COVID-19 trattati da medici omeopati. Uno studio descrittivo italiano_2020_04_10 https://www.researchgate.net/publication/340594925_Pazienti_sintomatici_COVID-19_positivi_e_probabili_trattati_da_medici_omeopati_-uno_studio_descrittivo_italiano

https://www.researchgate.net/publication/340631586_Symptomatic_COVID-19_positive_and_likely_patients_treated_by_homeopathic_physicians_-_an_Italian_descriptive_study

[24]World Health Organization. (2020). Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance, 20 March 2020. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506

[25]Un report che ha riguardato i primi 50 di questi casi e riferentesi soprattutto al loro tasso di ospedalizzazione è già stato pubblicato su ResearchGate (D'Arpa, Pipitone, Popmposelli, Valeri, op cit). Tale campione è stato qui rivisto e ampliato; e sono stati considerati criteri di inclusione più precisi, al fine di ottimizzare la diagnosi su base sintomatologica.

questo campione tutti i pazienti hanno ottenuto una remissione di decorso del COVID-19 e non si è verificato alcun decesso.

Anche da questo secondo campione sono stati estratti tutti i sintomi presentati e valutata la ricorrenza statistica di ogni singolo sintomo. I risultati sono mostrati nella TABELLA 2.

La distribuzione statistica dei sintomi nei due campioni appaiono congruenti (l'analisi statistica è dettagliata nella APPENDICE); le differenze di frequenza riscontrata in due singoli sintomi è stata più avanti discussa.

Questo dato di concordanza è risultato rilevante sotto diversi aspetti:

1) Innanzitutto svela che la COVID-19 manifesta una sua ***tipicità sintomatologica*** indipendente dai trattamenti terapeutici adoperati.
2) In base ai dati cumulativi dei due campioni, ***è stato possibile perfezionare[26] un algoritmo per identificare la sintomatologia della COVID-19 in qualsiasi fase della malattia***.
3) In base alla descrizione biofenomenologica dei casi riportati, è stato inoltre possibile ***descrivere per ogni singolo sintomo, le caratteristiche semiologiche che esso presenta nella malattia in questione***.
4) Infine, dall'analisi dei singoli casi è stato possibile ottenere una ***descrizione delle fasi e dei decorsi*** della COVID-19.

Esporremo nel dettaglio questi aspetti.

1) TIPICITA' DELLA SINTOMATOLOGIA della COVID-19

La TABELLA 1 mostra la distribuzione statistica dei sintomi nel campione di n.16 casi COVID-19 accertati, trattati con farmaci convenzionali o non trattati.

La TABELLA 2 mostra la distribuzione statistica dei sintomi del campione di n.59 casi COVID-19 accertati (30%) e probabili, secondo l'algoritmo di inclusione, trattati da medici con competenza aggiuntiva in omeopatia

TABELLE 1 e 2, LEGENDA. Le due tabelle sono mostrate in successione per rendere facile la comparazione visiva. Nella tavola superiore (TABELLA 1) i cerchietti vuoti mostrano la distribuzione statistica dei singoli sintomi in una scala da 1 a 16, corrispondente in ordinate al numero effettivo dei pazienti nel primo campione di 16 casi. Nella tavola inferiore (TABELLA 2) sono riportati i cerchietti vuoti della tavola precedente ed, in aggiunta, i cerchietti barrati con x del secondo campione di 59 casi percentualmente corrispondenti, adattando la loro distribuzione alla scala 1:16.
Nelle tabelle i sintomi sono riportati con dizione sintetica, ognuno di essi è invece descritto in dettaglio nelle CARATTERISTICHE DEI SINGOLI SINTOMI DELLA COVID-19

[26]Esso era già stato descritto soltanto sulla base dei primi 50 casi pubblicati (vedi nota 7) ed è stato qui appunto perfezionato grazie alla estensione numerica del campione ed al confronto col gruppo di controllo.

COVID-19 ACCERTATI n.16 DECORSI

COVID-19 ACCERTATI + LIKE n.59 DECORSI

Le tavole forniscono una chiara evidenza grafica generale:
Entrambi i campioni mostrano una distribuzione dei sintomi che forma quattro analoghi raggruppamenti a frequenza statistica scalare, evidenziando le caratteristiche sintomatologiche proprie della malattia.
Primo raggruppamento statistico dei sintomi presentati (nei due campioni: 93-87% / 93-81%): febbre, astenia.
Secondo raggruppamento (56-43% / 68-31%): tosse, dispnea, anosmia, cefalea, dolori artro-muscolari, faringite, sensazioni toraciche, ageusia.
Terzo raggruppamento (31-18% / 31-12%): confusione mentale, sudori, congiuntivite, nausea, freddo-brividi, inappetenza, paura ed altri sintomi emotivi.
Quarto raggruppamento (6% o meno/ 12-6% o meno): ogni altro sintomo.

Le principali discordanze statistiche fra i due campioni riguardano i due sintomi seguenti: nei pazienti del secondo campione (TABELLA 2), trattati soltanto al livello extra-ospedaliero da medici con competenza aggiuntiva in omeopatia, si evidenzia
1) diminuzione della confusione mentale,
2) aumento delle manifestazioni emotive.

Una ragione per quest'ultimo dato può essere che la sintomatologia psichica è stata sempre rilevata dai curanti di questo campione e condivisa con i pazienti, mentre nell'altro campione non è stata attuata una metodica analoga. Da un punto di vista psicodinamico potrebbe essere comunque utile ipotizzare che la libera manifestazione dell'emergenza emotiva in una malattia acuta possa risultare prognosticamente utile.

Il riscontro di minori sintomi di "confusione mentale" nei pazienti del secondo campione trattati a livello extra-ospedaliero in confronto a quelli del primo campione, viene approfondito e discusso nella APPENDICE 1.

2) DEFINIZIONE SINTOMATOLOGICA DELLA COVID-19

In base ai dati congiunti dei nostri due campioni, abbiamo considerato ***patognomonica di un'affezione COVID-19 in atto, la sindrome composta dalla presenza contemporanea di***
a) febbre,
b) astenia,
c) tosse e/o faringite e/o dispnea-sentori toracici.
In mancanza di uno soltanto di questi tre sintomi, dev'essere allora presente cefalea e/o anosmia-ageusia.
Raramente (circa nel 3% dei casi) la malattia può essere sintomatologicamente presunta alla presenza di anosmia anche in assenza di altri sintomi staticamente rilevanti.

La definizione sintomatologica sopradetta soddisfa il 100% dei pazienti COVID-19 positivi "accertati" e "probabili" dei nostri due campioni.

A nostro parere, questo raggruppanento diagnostico è patognomonico e quindi indispensabile per la diagnosi precoce di COVID-19. La maggioranza degli studi fin qui pubblicati ha sottolineato la febbre e la tosse come sintomi caratteristici ed indispensabili per iniziare a fare diagnosi di COVID-19, tralasciando il sintomo astenia pur segnalato in diversi studi. Una recente importante review mette questo sintomo secondo come frequenza, subito dopo la febbre[27]. Anche nella nostra casistica l'astenia compare in seconda posizione statistica subito dopo la febbre. Anticipiamo che si tratta anche di una astenia peculiare, particolarmente marcata (vedi dopo, nella descrizione dei singoli sintomi)

[27]Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. PLoS Pathog. 2020 May 22;16(5):e1008536. doi: 10.1371/journal.ppat.1008536. PMID: 32442210. tabella 2

Il principale problema di diagnosi differenziale consiste nel fatto che questi 3 sintomi congiunti possono essere confusi con sindromi influenzali.
Sottolineiamo che un ulteriore aumento della probabilità diagnostica si ottenga dalla attenta osservazione delle modalità di ognuno dei sintomi (vedi in seguito), integrata dagli esami di laboratorio quando disponibili e dai dati epidemiologici[28]

Gli Autori ritengono che questo algoritmo possa essere adoperato come strumento clinico diagnostico aggiuntivo ai test di laboratorio disponibili (estrazione dell'RNA virale per PCR da tampone biologico, e dosaggio delle Ig specifiche). Può anche contribuire all'accertamento diagnostico precoce (anche soltanto telefonico) dei casi sospetti in attesa di accertamento, in modo che i pazienti sintomatici possano precocemente essere isolati e trattati.

3) CARATTERISTICHE DEI SINGOLI SINTOMI DELLA COVID-19

I sintomi che abbiamo riportato nelle tavole NON sono da intendersi nel loro significato generico, ma nelle modalità con cui ognuno di essi si esprime tipicamente nella malattia in questione.
È stato possibile descrivere per ogni singolo sintomo, le caratteristiche che esso presenta nella COVID-19.

- Primo raggruppamento statistico (93-87% / 93-81%): febbre, astenia.

FEBBRE. La febbre (t.c. > 37) è il sintomo più comune della malattia (93%) e quasi sempre d'esordio. Più raramente è tardiva.
Può essere fugace o persistente, non presentando caratteri evidenti di tipicità.
La media dell'elevazione febbrile massima presente nel primo campione è stata di 37,9°, nel secondo campione di 38,2°. In ogni fase dei decorsi osservati, la maggiore elevazione febbrile NON appare indice di maggiore gravità.
Nei casi a lenta insorgenza la febbre appare bassa o modica, in genere sino a 37,5-37,7 e di durata da 2 a 10 giorni. Nei casi in cui l'esordio febbrile è sostenuto (38,5-38,9 di media) si è osservato un decorso extra-ospedaliero più breve.
Nei *casi di apparente remissione*, la febbre può poi riprendere in forma sia lieve che elevata.

ASTENIA. *Altamente caratteristica e rilevante per il paziente*. Descritta come debolezza, talvolta prostrazione, *tipicamente impone al paziente la posizione sdraiata o seduta*. Accompagna lungamente il decorso, *può presentarsi anche e sovente in esordio* e residuare in convalescenza.

- Secondo raggruppamento(56-43% / 68-31%): tosse, dispnea, anosmia, cefalea, dolori artro-muscolari, faringite, sensazioni toraciche, ageusia.

TOSSE. *Altamente caratteristica è la tosse secca senza espettorazione o con scarso espettorato chiaro*.
Tende a divenire maggiormente produttiva in fase di risoluzione. Molto raramente l'espettorato è giallo o abbondante. Si presenta tipicamente in colpi singoli, ripetuti o a carattere accessuale. Talvolta è insistente o continua. Facilmente evocata alla fine dell'ispirazione profonda e modicamente dolorosa.

CEFALEA. CONGESTIONE CONGIUNTIVALE. AGEUSIA-AGNOSIA.
La cefalea è sintomo comune, e di tipo congestivo.
Spesso si associa a congestione oculare, per quanto *la congiuntivite possa presentarsi anche da sola.*
Non sempre la cefalea è associata alla febbre ed alla sua intensità.

[28]Il problema della diagnosi del COVID-19 è molto dibattuto anche fra gli esperti. Si veda il dibattito Diagnose COVID infections? in corso su Researchgate: https://www.researchgate.net/post/Diagnose_COVID_infections

La ageusia (o disgeusia) e/o anosmia (o disosmia), sono probabilmente patognomoniche e non appaiono associate ad una forte congestione nasale che le giustifichi. Possono facilmente residuare in convalescenza, apparirebbero completamente reversibili, ma possono persistere anche per più di un mese (mancano conferme definitive per difetto nei tempi di follow-up).

SINTOMI ORL. *Il mal di gola ("faringite") è frequente*, in associazione o meno alla tosse. Da differenziare con la tracheite (vedi sotto).
Meno frequente la congestione nasale secca o debolmente produttiva di muco chiaro, più produttiva in fase di risoluzione, che sembra aspecifica.
Raro l'interessamento otitico, che sembra aspecifico.

SINTOMI DI INTERESSAMENTO TORACICO.
I sintomi di dispnea e dei disturbi toracici sono risultati indispensabili, in sede extra-ospedaliera, per ipotizzare un interessamento polmonare. Sono sempre da mettere in relazione con il rilievo del numero di atti respiratori al minuto e saturimetrico, perché in alcuni casi può esservi desaturazione con scarsa o nulla dispnea percepita.
La dispnea è descritta il più sovente come "fiato corto" soprattutto al piccolo sforzo, sino alla fame d'aria.
Può essere presente in ogni fase di decorso ed è tipicamente presente nella seconda fase.
La nostra raccolta non comprendeva casi di grave scompenso respiratorio che abbiano necessitato di respirazione assistita.
Le sensazioni toraciche sono frequenti: si può trattare di dolori in qualsiasi parte del torace (anteriore o posteriore); spesso si tratta di sensazioni di peso (come un masso od una mano posati) o di costrizione (come un corsetto). Il più spesso non costanti, molto raramente intollerabili.
La loro comparsa è in genere associata alla dispnea, ma *sono differenziabili da essa*.
Il dolore tracheale retrosternale, spesso un bruciore, quando presente dev'essere differenziato dalla faringite ed ha un significato differente.
La tachicardia è rara, perlopiù durante la dispnea acuta. Dev'essere differenziata da un interessamento pericardico.

DOLORI OSSEI e/o MUSCOLARI e/o ARTICOLARI. Frequenti, facilmente riferiti "come ossa rotte", quali talvolta avvertiti in altre forme influenzali. Il più spesso agli arti inferiori ed alla schiena.

- Terzo raggruppamento (31-18% / 31-12%): confusione meniale, sudori, congiuntivite, nausea, freddo-brividi, inappetenza, paura ed altri sintomi emotivi.

CONFUSIONE. È trattato in dettaglio nella APPENDICE 1

SENSO DI FREDDO O DI CALDO, BRIVIDI. *Non caratteristici*, spesso assenti.

SUDORI. *Non caratteristici*, talvolta profusi notturni.

DIARREA. Non frequente, non caratteristica, e di breve durata. Spesso sembra comparire all'inizio della fase di risoluzione. (Non indicativa in sede di terapie ospedaliere, specie se in associazione ad antivirali). Talvolta alternata a breve periodo di stipsi.

NAUSEA, INAPPETENZA. La nausea è spesso aggravata dall'odore o dalla vista del cibo, causa inappetenza, facile saziabilità, raramente vomito. Sembrerebbe di carattere neurosensoriale piuttosto che gastrico.

SINTOMI EMOTIVI. Frequente la paura-preoccupazione per la malattia e di poter contagiare i congiunti. In fase di acuzie dispnoica è facile che emerga la paura di morire, spesso inespressa, e la "paura di essere intubato". Talvolta: lamentosità, infastidimento, inquietudine, isolamento o ricerca di compagnia.

SINTOMI CUTANEI. È stato raramente presente dolore cutaneo. In pochi casi, in fase di risoluzione, si sono manifestati rush cutanei di scarsa rilevanza clinica.

- Quarto raggruppamento (6% o meno/ 12-6% o meno): ogni altro sintomo.

DISTURBI DEL SONNO. Sonno notturno agitato a prescindere dalla presenza di sintomi febbrili o locali che lo giustifichino, *spesso associato a sonnolenza diurna nelle fasi di astenia*.

BOCCA. Caratteristica la secchezza delle fauci. Talvolta aftosi o fissurazione linguale.

ORECCHIO. Congestione auricolare, rara otite.

SINTOMI ADDOMINALI. Dolori addominali non legati a diarrea. Talvolta periodi di stipsi insolita, alternata alla diarrea.

LARINGITE. Associata talvolta alla faringite, che determina ipofonia con voce bassa.

DIMAGRIMENTO. In pochi casi, forte dimagrimento durante il decorso.

VERTIGINE. Senso di sbandamento, mai crisi vertiginose severe.

UROGENITALE. Casi isolati di uretrite, uno di vulvite.

LIPOTIMIA. Casi isolati di lipotimia, più facilmente senso di svenimento in periodi di astenia febbrile.

NOTA

Spesso il paziente avverte i sintomi della nuova malattia come strani, “mai provati” in precedenti stati influenzali, ovvero sintomi per lui usuali (come ad esempio la cefalea o la rino-faringite) sono percepiti con caratteristiche differenti. Ciò può essere diagnosticamente indicativo.

La sintomatologia è sempre sistemica e non riguarda un singolo organo o apparato.

Pertiene allo stato del singolo paziente la eventuale emersione, durante il decorso, di sintomi cronici o latenti o dovuti alla suscettibilità individuale. Si sono talvolta ripresentati sintomi passati (ad esempio una lombo-sciatalgia) o l’emersione di un forte contenuto emotivo rimosso.

4) DECORSI E FASI SINTOMATOLOGICHE DELLA COVID-19

Tutti i sintomi descritti possono presentarsi in ogni fase della malattia ed alcuni perdurare nella convalescenza.
L’interessamento contemporaneo e precoce di più organi ed apparati farebbe ipotizzare un tropismo multi-organo della malattia.

I sintomi si sono sempre manifestati in varie associazioni, dando luogo a sindromi (cioè ad “insiemi di sintomi che compaiono insieme”). ***Ogni paziente presenta all’esordio una sua propria sindrome individuale ed essa ha una sua propria evoluzione di decorso.***

L'esordio sintomatologico della COVID-19 non è univoco, in quanto può variare in intensità, gradualità, modalità di insorgenza e tipo di sintomi. Analoghe diversità si osservano nei tipi di decorso.

In confronto ai dati sin qui pubblicati in letteratura, la nostra raccolta conferma genericamente la presenza dei sintomi principali riscontrati in ogni parte del mondo, ma essi si presentano con una loro propria distribuzione statistica. Poiché, come in ogni epidemia, la sintomatologia può assumere caratteri differenti in diverse popolazioni ed aree geografiche, riteniamo importante che essa venga caratterizzata per aree omogenee e siano successivamente confrontati i dati provenienti da Regioni differenti.

L'esordio della malattia è di regola febbrile; e la febbre è concomitante o preceduta o rapidamente seguita dai sintomi iniziali.

In caso di esordio lento sono più facilmente presenti tosse e/o sintomi ORL piuttosto che di interessamento polmonare.

I sintomi di interessamento polmonare possono tuttavia presentarsi sin dall'esordio, ovvero comparire in una seconda fase di decorso. Se tali sintomi sono presenti all'inizio, il decorso tende ad essere più brusco.

Il decorso può esaurirsi in una prima fase o evolvere nella fase successiva.

In circa il 10% dei casi si è osservata una apparente remissione del decorso fra le due fasi, in genere in apiressia, della durata da 1-2 a 8 giorni, con ripresa sintomatologica solitamente caratterizzata da sintomi di interessamento polmonare.

Nella grande maggioranza dei decorsi è stato possibile registrare una fase di ingravescenza, ed un punto di svolta da cui inizia la remissione sintomatologica avvertita soggettivamente dal paziente.

La febbre è stata sempre assente alla fine del decorso ed in convalescenza.
La risoluzione finale del quadro può apparire completa o pressoché completa, ovvero possono persistere nel paziente dei sintomi residui anche a distanza accertata maggiore di un mese.
I sintomi residui più frequenti sono stati: astenia, tosse, ageusia-agnosia, dispnea lieve, sentori toracici, rinite.
Da ciò può facilmente desumersi che la procedura consigliata dalla WHO di sospendere l'isolamento di un ammalato di COVID-19 dopo "tre giorni senza sintomi" rischia di risultare incongrua se tale valutazione non venga condotta da un medico che adotti corretti parametri di definizione sintomatologica come quelli da noi proposti. Più che fissare a "tre giorni" il periodo di asintomaticità, si tratterà di attenersi alla competenza di valutazione clinica.

A causa della variabilità del genere e della durata dei sintomi residui, in molti casi non è stato possibile definire i tempi complessivi di decorso della malattia (sommariamente, in media 23 giorni nei nostri riporti), poiché tale valutazione può includere in vario modo il periodo di convalescenza. Riteniamo che il follow-up dei pazienti convalescenti debba essere seguito lungamente (almeno 2 mesi), a prescindere dalla loro negatività al tampone.

È certa la presenza di pazienti positivi asintomatici nella nostra casistica[29].
Resta del tutto aperta la questione dei pazienti sintomatici, alcuni anche con massimo indice di gravità, negativi al tampone.

[29]La nostra raccolta retrospettiva in pazienti sintomatici ha potuto avere evidenza certa di positivi asintomatici fra i conviventi, ma nulla sulla loro frequenza nella popolazione è ovviamente stimabile nel presente studio condotto soltanto su sintomatici.

Ribadiamo che la negatività al tampone non corrisponde affatto alla scomparsa della sintomatologia residua. Resta da indagare se nei convalescenti sintomatici sia ancora presente una carica virale potenzialmente infettante.

Nei rari casi insorti in età pediatrica il decorso ha avuto caratteristiche differenti che in età adulta, in particolare è stato più breve. Occorrerà considerare un numero maggiore di casi perché i decorsi in questa fascia d'età vengano precisati nelle loro tipicità.

CONCLUSIONI

I dati raccolti sono sembrati agli Autori sufficienti per individuare e descrivere le caratteristiche sintomatologiche ed il decorso della COVID-19, in particolare nelle sue fasi iniziali, in modo da poter precocemente precisare la diagnosi, isolare i malati, trattarli terapeuticamente, valutare le prognosi individuali e l'insorgenza di segni di scompenso che necessitino di ospedalizzazione. Conseguentemente diminuire potenzialmente l'accesso ai reparti di terapia intensiva.

I dati esibiti in questo report risultano indicativi per l'identificazione dei sintomi caratteristici della malattia. *Essi dovrebbero essere ritenuti importanti da verificare con test immunologico anche in presenza di tampone negativo.*

Per ulteriormente perfezionare il quadro sintomatologico patognomonico indicato della malattia occorrerebbero ulteriori raccolte nella stessa area geografica numericamente più ampie, ed esse dovrebbero essere confrontate con quelle analoghe di altre Regioni.

Gli Autori dichiarano la loro totale assenza di conflitti d'interesse.
Il presente lavoro è stato svolto in regime di volontariato.
Gli Autori di scusano per le difformità di layout e per eventuali imprecisioni di impaginazione dovuti ai tempi brevi in cui si è voluto rilasciare questo report in pieno periodo epidemico.

Ciro D'Arpa, medico esperto in Omeopatia, Dipartimento di Epistemologia ed Etica della Società Italiana di Medicina Omeopatica. cirodarpa@gmail.com (autore per la corrispondenza)

Laura Ferla, specialista in Neurologia, Asl TO4 e Inail Centro Diagnostico Polispecialistico Regionale Piemonte.

Alberto Lombardo, Dipartimento Ingegneria Università di Palermo.

Raffaella Pomposelli, medico esperto in Omeopatia, Direzione Fondazione Belladonna.

Andrea Valeri, medico esperto in Omeopatia, Presidenza e Dipartimento di Ricerca della Società Italiana di Medicina Omeopatica.

APPENDICE

IL SINTOMO "CONFUSIONE" NEI PAZIENTI COVID-19

È già stata segnalata in letteratura la comparsa di sintomi confusionali in pazienti COVID-19.
Uno studio pubblicato in aprile 2020 su pazienti ospedalizzati provenienti da Wuhan in Cina, segnala che oltre il 36% dei pazienti ha avuto problemi neurologici, e che il 14.8% dei pazienti ha manifestato "stato di coscienza alterato"[30].
La prima survey nazionale inglese sulle complicanze neurologiche acute della COVID-19 segnala 39 pazienti che presentavano "stato mentale alterato", il 59% dei quali senza evidenza di encefalopatia[31] .
Limitatamente a pazienti COVID-19 ammessi in terapia intensiva, un lavoro francese ha evidenziato confusione mentale fino al delirio in elevata percentuale [32]; ed un recentissimo studio che raccoglie l'esperienza di centri di terapia intensiva negli USA segnala in questi pazienti la drammatica percentuale di delirio del 73.6%[33].

Nella nostra raccolta, il sintomo "confusione"[34] era presente in 6 pazienti (31%) del primo campione (pazienti accertati), ed in 3 pazienti (6%) del secondo gruppo (pazienti accertati e probabili, trattati a livello extra-ospedaliero).
Anche considerando l'esiguità dei campioni studiati, occorre notare che la confusione mentale sia presente nel secondo campione meno di cinque volte che nel primo. Come già fatto rilevare, questo è l'unico dato statisticamente discordante nella distribuzione percentuale dei sintomi nei due campioni, necessita pertanto di un approfondimento.

In tutti casi si è trattato di un sintomo fugace, non evolutivo, cessato senza terapie specifiche e senza reliquati, evidenziando la piena possibilità di una sua risoluzione spontanea quando intercettato precocemente in decorsi risolti soddisfacentemente.

Nei 6 casi del primo campione la confusione era sempre (100%) associata ad astenia (e ciò è statisticamente normale), e NON associata in maniera statisticamente significativa ad un altro sintomo (nemmeno di tipo neurologico come cefalea, sonnolenza, vertigini, ageusia-agnosia).
In tutti i casi (100%), la presenza di confusione è risultata invece associata all'assunzione di terapie farmacologiche sintomatiche continuative durante la degenza.
Inoltre, in tutti i casi presentanti "confusione" (100%) la reazione febbrile era NON ben modulata: febbre minima e fugace ovvero alta e continuativa.
La dispnea era presente solo in due casi (33%): modica in uno e tardiva nell'altro. Due pazienti (33%) hanno obbiettivato, in corso di ricovero ospedaliero, una polmonite interstiziale bilaterale.

[30]Mao L et al_Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020 Apr 10;77(6):1–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. Epub ahead of print. PMID: 32275288

[31]VARATHARAJ, Aravinthan, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. The Lancet Psychiatry, 2020.

[32]Helms J et al_neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32294339

[33]Khan, Sikandar & Lindroth, Heidi & Perkins, Anthony & Jamil, Yasser & Roberts, Scott & Farber, Mark & Rahman, Omar & Gao, Sujuan & Marcantonio, Edward & Boustani, Malaz & Machado, Roberto & Khan, Babar. (2020). Delirium Incidence, Duration and Severity in Critically Ill Patients with COVID-19. DOI 10.1101/2020.05.31.20118679.

[34] Preferiamo qui conservare la dizione "confusione mentale" poiché è il termine che più frequentemente ricorre nei nostri riporti per indicare uno "stato mentale alterato" (ASM, Alteret Mental Status).

Nei 3 casi del **secondo** campione *si ritrovano le stesse caratteristiche nei pazienti che accusavano il sintomo "confusione": 1) presenza (100%) di astenia, 2) non associazione obbligatoria con altri sintomi, 3) presenza (100%) di terapia farmacologica sintomatica continuativa e 4) presenza (100%) di febbre non modulata.* Nessuno di questi tre casi ha presentato dispnea, malgrado due abbiano obbiettivato una leggera desaturazione.

In tutti i casi, i sintomi confusionali sono insorti in concomitanza o successivamente alle terapie farmacologiche assunte.

Segnaliamo che il farmaco più frequentemente assunto dai pazienti che hanno presentato confusione mentale è stato il paracetamolo/acetaminofene, sia nel primo che nel secondo campione.
Una recentissima rassegna sul delirio in fase post-operatoria nei bambini, che ha cercato l'associazione con i farmaci somministrati, scrive[35]: "il delirio emergente è stato presente nel 10% dei pazienti che hanno assunto solo paracetamolo".
La relazione temporale tra comportamento delirante e l'uso di antipiretici è stata anche riconosciuta in bambini in corso di malattia febbrile[36]; gli Autori dello studio scrivono "Ciò suggerisce che gli antipiretici possono essere un fattore scatenante del delirio". Inoltre, un recente case report italiano descrive un caso di delirio propriocettivo dopo paracetamolo[37] somministrato a dosi pediatriche in un bambino di 7 anni,per una febbre da infezione delle prime vie aeree. L'articolo segnala altri 4 casi di allucinazione insorta in bambini sempre dopo paracetamolo e discute un possibile meccanismo d'azione collegato alla alterazione del sonno.

L'importanza dell'argomento e la necessità di analizzare i molteplici fattori coinvolti, implicano un ulteriore approfondimento.

[35]Aldakhil SK, Salam M, Albelali AA, Alkanhal RM, Alnemer MJ, Alatassi A. The prevalence of emergence delirium and its associated factors among children at a postoperative unit: A retrospective cohort at a Middle Eastern hospital. Saudi J Anaesth. 2020 Apr-Jun;14(2):169-176. doi: 10.4103/sja.SJA_573_19. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32317870; "ED was observed in 10% of participants who received paracetamol alone"

[36]Okumura A, Fukumoto Y, Hayakawa F, Nakano T, Higuchi K, Kamiya H, Watanabe K, Morishima T. Antipyretics and delirious behavior during febrile illness. Pediatr Int. 2006 Feb;48(1):40-3. doi: 10.1111/j.1442-200X.2006.02171.x. PMID: 16490068. "A temporal relationship between antipyretics and delirious behavior was observed in some patients with febrile delirium. This suggests that antipyretics can be a trigger of delirium"

[37] Carnovale C, Pozzi M, Nisic AA, Scrofani E, Perrone V, Antoniazzi S, Clementi E, Radice S. Sleep Disruption and Proprioceptive Delirium due to Acetaminophen in a Pediatric Patient. Case Rep Pediatr. 2013;2013:471294. doi: 10.1155/2013/471294. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23573447

ESAME STATISTICO COMPARATIVO FRA I SINTOMI PRESENTATI NEI DUE CAMPIONI MOSTRATI NELLE TABELLE DEL TESTO

	A	B	f1	f2	z	P		Fisher
FEBBRE	15	54	0,9375	0,915254	0,32	0,753	*	1
DEBOLEZZA	14	47	0,875	0,79661	0,8	0,423	*	0,72
TOSSE	9	41	0,5625	0,694915	-0,96	0,336		0,375
DISPNEA	9	21	0,5625	0,355932	1,49	0,137		0,159
ANOSMIA	9	22	0,5625	0,372881	1,36	0,173		0,252
CEFALEA	8	29	0,5	0,491525	0,06	0,952		1
DOLORI MM	8	23	0,5	0,389831	0,79	0,432		0,568
FARINGITE	7	23	0,4375	0,389831	0,34	0,732		0,778
SENSAZIONI TORACE	7	17	0,4375	0,288136	1,09	0,277		0,365
AGEUSIA	7	20	0,4375	0,338983	0,71	0,477		0,56
CONFUSIONE	6	3	0,3750	0,050847	2,61	0,009	* SIGN	0,002
SUDORI	5	10	0,3125	0,169492	1,14	0,255		0,289
CONGIUNTIVITE	4	13	0,25	0,220339	0,25	0,806	*	0,749
RINITE	4	20	0,25	0,338983	-0,71	0,475	*	0,562
NAUSEA	4	8	0,25	0,135593	0,98	0,328	*	0,271
FREDDO-BRIVIDI	4	15	0,25	0,254237	-0,03	0,972	*	1
INAPPETENZA	4	16	0,25	0,271186	-0,17	0,863	*	1
PAURA	3	24	0,1875	0,40678	-1,88	0,06	*	0,145
CUTE	3	2	0,1875	0,033898	1,53	0,126	*	0,062
DIARREA	3	10	0,1875	0,169492	0,17	0,869	*	1
DIMAGRIMENTO	1	1	0,0625	0,016949	0,73	0,468	*	0,383
SONNO	1	9	0,0625	0,152542	-1,18	0,239	*	0,679
VERTIGO	1	5	0,0625	0,084746	-0,32	0,753	*	1
TRACHEITE	1	6	0,0625	0,101695	-0,54	0,587	*	1
PIEDI	0	5	0	0,084746	-2,34	0,019	*	0,578
BOCCA	0	7	0	0,118644	-2,82	0,005	*	0,334
LIPOTIMIA	0	1	0	0,016949	-1,01	0,313	*	1
ORECCHIO	0	7	0	0,118644	-2,82	0,005	*	0,334
TACHICARDIA	0	5	0	0,084746	-2,34	0,019	*	0,578

STIPSI	0	2	0	0,033898	-1,44	0,15	*	1
LARINGITE	0	2	0	0,033898	-1,44	0,15	*	1
UROGENITALE	0	3	0	0,050847	-1,78	0,075	*	1
ADDOME	0	2	0	0,033898	-1,44	0,15	*	1
Totale	16	59						

(*) Il test parametrico z potrebbe essere inaccurato per campioni così piccoli con questa frequenza

Nella tabella si riportano le frequenze assolute osservate di ciascuno dei sintomi presi in considerazione sui 16 casi A e i 59 casi B e le rispettive frequenze relative.

Pur tenendo presente che i due campioni sono viziati da un difetto di casualità, in quanto appartenenti a popolazioni entrate a far parte della rilevazione in maniera scelta a priori, le relazioni che si possono leggere tra i due campioni (differenza tra proporzioni) possono comunque essere assoggettate a test di significatività, sebbene le frequenze non possono essere estrapolate come rappresentative dell'incidenza nelle popolazioni.

Nelle colonne successive si riportano:

- il risultato del test parametrico z in cui le due proporzioni sono stimate separatamente, in quanto le numerosità campionarie sono molto difformi;

- il relativo livello di significatività;

- il corrispondente test non parametrico di Fisher per tabelle dicotomiche

Come si osserva, tranne che per qualche caso, il test parametrico z non può essere considerato accurato a causa ella bassa frequenza osservata e quindi è più opportuno far riferimento al test esatto di Fisher per tabelle dicotomiche.

Qui siamo in presenza di una batteria di test che tra l'altro non sono indipendenti e quindi si dovrebbe condurre una batteria di test con un livello di rischio di I specie programmato molto più basso del nominale, per garantire un family wise error rate pari al 5% (per esempio seguendo la procedura conservativa di Bonferroni). Ma anche senza voler prendere questa precauzione, esponendosi al rischio di falso rigetto, tutti i test sono caduti in regione di accettazione (P-value del Fisher > 0,05).

Se invece già la soglia individuale di rigetto del singolo test viene portata all'1%, tutti i test cadono nella regione di accettazione, non smentendo l'ipotesi che le proporzioni siano uguali nelle due popolazioni.

View publication stats