

COVID-19: Il trattamento a domicilio

G. Munafò

La Pandemia COVID-19 rappresenta un'emergenza sanitaria globale di estrema gravità, quale non si era mai verificata dall'ultimo dopoguerra ad oggi. La risposta dei Sistemi Sanitari è stata disomogenea a livello globale e la risposta dei Sistemi Sanitari Nazionali europei e, in particolare, del SSN italiano, è stata fra le migliori a livello internazionale e tuttavia non sufficiente ad arrestare la Pandemia. A tutt'oggi, nel momento nel quale scriviamo, la Pandemia appare capace di creare ulteriori vittime tra la popolazione e gli stessi sanitari, con conseguenze in primis umane e, secondariamente, con gravi ricadute sulle economie nazionali.

L'arma migliore per arrestare questa patologia, si ritiene sia la capacità di produzione di efficaci vaccini.

D'altronde occorre sottolineare che le terapie finora praticate, hanno dimostrato scarsa efficacia e che molti farmaci, inizialmente utilizzati, sono attualmente sconsigliati.

Mancano inoltre, a livello internazionale, indicazioni chiare e Linee Guida efficaci soprattutto per quanto riguarda il trattamento delle prime fasi della malattia, trattamento che è cruciale. E su questo, in particolare, tratteremo nel presente articolo.

Infatti, se il trattamento delle prime fasi della malattia è inefficace, le complicanze si verificano nel giro di pochi giorni e il trattamento tardivo, una volta attivata la cascata citochinica, è purtroppo, con ogni evidenza di limitata utilità.

Per affrontare correttamente la gestione del paziente con COVID-19, bisogna partire

dalla successione temporale della patologia. Risulta evidente infatti che le complicanze maggiori, che iniziano a manifestarsi tra la settima e la decima giornata, sono legate non alla replicazione virale, ma alla tempesta citochinica.

Noi distinguiamo in questa patologia diverse fasi:

1. Fase presintomatica.

Va dal giorno dell'infezione fino al giorno dell'inizio dei sintomi. Dura in media 5 giorni.

2. Prima Fase.

Va dal giorno 1 (intendendosi per giorno 1, il giorno dell'inizio dei sintomi) fino al giorno 6 incluso. È la fase della replicazione virale. È caratterizzata da sintomi di entità variabile con Febbre, Tosse, Mialgie, Astenia, Anoressia, Diarrea, Ageusia, Anosmia. A volte il paziente, soprattutto se paucisintomatico, non è in grado di riferire il giorno esatto dell'inizio dei suoi disturbi. Pertanto, in questo caso, noi abitualmente definiamo come giorno 1, il giorno della positività del Tampone molecolare o del Test Antigenico Rapido.

È indispensabile l'automonitoraggio del paziente (e contatto telematico col MMG e con lo Pneumologo). Noi consigliamo di tenere un diario clinico, nel quale, oltre ai sintomi e ai farmaci assunti, registrare dalle 4 alle 6 volte al dì, Frequenza Cardiaca, Pressione Arteriosa, Temperatura Corporea, Saturazione (SpO₂) a riposo e durante il cammino.

In questa prima fase consigliamo di utilizzare farmaci sintomatici, quali il

Paracetamolo (500 mg, solo se febbre superiore a 38°C), associato a un FANS, quale ad esempio un derivato dell'Acido Fenilpropionico (Ibuprofene o simili) a basso dosaggio. Associamo anche NAC (N-Acetilcisteina, 200 mg x 3 per 20 giorni) e, in casi selezionati, ad esempio i BPCO, anche Azitromicina 500 mg die per os per 6 giorni. In questa fase il trattamento che noi proponiamo, è simile al Protocollo del Professor Giuseppe Remuzzi (Istituto Mario Negri. Dicembre 2020), che propone tuttavia l'utilizzo preferenziale di farmaci inibitori della COX-2, come il Celecoxib, in grado verosimilmente di prevenire la cascata citochinica, oltre che avere ovviamente un effetto sintomatico importante. Dubbio è l'utilizzo dell'Azitromicina. Noi valutiamo caso per caso, ma nei BPCO iniziamo comunque abitualmente l'Azitromicina 500 mg al dì per os, al mattino, per 6 giorni. Associamo preparati vitaminici, fermenti lattici, consigliamo attività motoria lieve in casa e decubito, se possibile, prono. Al momento non viene utilizzata l'Idrossiclorochina, che inizialmente aveva fatto sperare in un'utile azione antivirale e immunomodulatrice; non escludiamo tuttavia che in futuro questo farmaco possa nuovamente essere preso in considerazione.

Controllo, nei primi giorni, degli esami con prelievo a domicilio (PCR, Emocromo e FL, Azotemia, Glicemia, Creatinina, Transaminasi, LDH, Amilasi, Lipasi, Esame urine e, se possibile Protidogramma, Elettroliti, Calcemia, Sideremia, D-Dimero etc.). Se possibile eseguire Radiografia del Torace a domicilio ed Elettrocardiogramma a domicilio.

3. Seconda Fase.

Dalla settima alla decima giornata. È questa la fase critica, in quanto qui si riduce la replicazione virale e si ha l'inizio della tempesta citochinica. Noi riteniamo necessario, nei casi selezionati, iniziare una terapia di prevenzione e modulazione della

cascata citochinica. È opportuno selezionare i pazienti in base ai fattori di rischio e alla sintomatologia. I fattori di rischio sono noti e sono la BPCO, l'Obesità, l'Ipertensione arteriosa, il Diabete mellito, il sesso maschile, l'età, l'immunosoppressione e le patologie croniche in generale. Se a questi fattori di rischio si aggiunge la persistenza, peraltro quasi costante, dei sintomi, quali febbre o febbricola, tosse, astenia, diarrea etc. noi proponiamo di iniziare la terapia.

La terapia che proponiamo dalla settima giornata è con Prednisone (Deltacortene) 25 mg una compressa al mattino, dopo colazione, per 3 giorni; quindi Prednisone (Deltacortene) 25 mg ½ compressa al mattino, dopo colazione, per ulteriori 3 giorni. Questo nel caso che i sintomi regrediscano dopo gli iniziali tre giorni di trattamento, in caso contrario la terapia per i casi lievi e lievemente desaturanti, prevede di proseguire Prednisone (Deltacortene) 25 mg una compressa al mattino, a giorni alterni, fino alla cessazione dei sintomi.

Considerata anche la scarsa mobilità di questi pazienti e le complicazioni microemboliche polmonari pressoché costanti nei casi sintomatici, consigliamo inoltre profilassi con eparina a basso dosaggio (Clexane- Enoxaparina- 4000 Unità UID s.c.).

Se la Saturazione (SpO₂) a riposo e durante il cammino, scende sotto il 94% consigliamo, essendo di facile reperibilità, l'utilizzo di Ossigeno gassoso, da somministrare con occhiali nasali. In genere è sufficiente l'utilizzo di un basso flusso di Ossigeno, circa 2 litri al minuto, per tenere la SpO₂ a valori superiori al 90%, valore che rimane, a nostro avviso, accettabile.

Nei BPCO ripetiamo abitualmente l'Azitromicina 500 mg al dì per os, al mattino, per 3 giorni, per più cicli, intervallati da 7 giorni di sospensione. Associamo NAC, preparati vitaminici, fermenti lattici.

Consigliamo attività motoria lieve in casa e decubito, se possibile, prono.

I nostri consigli terapeutici sono schematizzati nella Tab. 1.

La carenza di Linee Guida, alla quale abbiamo accennato all'inizio, in particolare per quanto riguarda il trattamento delle fasi iniziali della malattia, ci induce a sottolineare alcuni punti di riflessione:

1. Le evidenze sulla terapia della COVID-19 sono limitate.
2. La difficoltà di eseguire Studi Randomizzati e Controllati in corso di Pandemia, crea una carenza di indicazioni chiare e scarsità di Linee Guida.
3. Questo in particolare è evidente nel caso dei pazienti in terapia domiciliare (la maggioranza e spesso gravi).
4. D'altronde la difficoltà della EBM (Evidence Based Medicine) di creare utili Linee Guida in casi come questo, è un evidente problema della Medicina attuale, da tempo basata sulle evidenze.
5. Il Medico pratico, il clinico, sono soli davanti al quesito come affrontare la Malattia?

Le considerazioni provvisorie che ci sentiamo di trarre sono le seguenti: La Medicina Basata sulle Evidenze, negli ultimi decenni ha cambiato (sottolineerei giustamente cambiato) l'approccio moderno alla Medicina e l'impostazione del Medico Pratico e del Clinico. Il nostro approccio alla pratica quotidiana è certamente più scientifico rispetto all'approccio in uso alcuni decenni orsono. L'approccio allora, era certamente altrettanto rigoroso, ma spesso non privo di pecche sotto l'aspetto scientifico, in particolare riguardo alla terapia specie farmacologica.

Tuttavia, come in ogni attività umana, l'approccio fideistico e cieco a principi di per

sé corretti, crea dei problemi (nella religione, in politica, e anche nel nostro campo, quello della medicina).

In particolare l'attesa di Linee Guida sulla questione cruciale del trattamento iniziale e domiciliare della COVID-19, Linee Guida che non sono mai arrivate, per i motivi ai quali accennavamo prima, ha portato a una sorta di paralisi terapeutica, all'assenza pressoché totale di indicazioni propositive e non ostative. Non mancano certamente poco utili, a nostro avviso, indicazioni ostative, che non definirei Linee Guida (farmaci da non utilizzare, spesso ostracizzati senza reale motivo), ma viceversa, mancano totalmente indicazioni propositive (farmaci e terapie da utilizzare).

Alla mancanza di supporto per il clinico e il medico pratico, c'è qualche lodevole eccezione:

1. Il Protocollo Giuseppe Remuzzi, tuttavia giunto solo a dicembre 2020, a quasi un anno dall'inizio della COVID-19 in Italia,
2. Protocollo Gennaro D'Amato (su Multidisciplinary Respiratory Medicine 2021 Volume 16-748).

Questi protocolli sono simili al protocollo che noi proponiamo. In particolare nel Protocollo Remuzzi, la terapia domiciliare prevede l'utilizzo di FANS fin dal 1° giorno dei sintomi (Ibuprofene o Inibitori COX-2), Steroidi anche in fase iniziale, se sintomi importanti, quali febbre elevata, Eparina a basso dosaggio se Dimero D elevato, Ossigeno in caso di Desaturazione.

Certamente non mancheranno nel prossimo futuro ulteriori, necessari apporti a questo indirizzo, più che protocollo che abbiamo voluto fornire, rivolto principalmente al Medico di Medicina Generale e allo Pneumologo clinico.

Tab. 1. TERAPIA DOMICILIARE COVID-19

Schema (da far valutare al Medico Curante e da praticare sotto suo controllo).

Valutare i giorni di malattia a partire da inizio sintomi. Autocontrollo di Temperatura, Saturazione (Acquisire un Saturimetro, controllare valori anche durante il cammino in casa), Pressione (con apparecchio automatico da polso) e Frequenza più volte al giorno.

Controllo, nei primi giorni, degli esami con prelievo a domicilio (PCR, Emocromo e FL, Azotemia, Glicemia, Creatinina, Transaminasi, LDH, Amilasi, Lipasi, Esame urine e, se possibile Protidogramma, Elettroliti, Calcemia, Sideremia).

Terapia:

- A. Dal 1° giorno al 6° Azitromicina 500 mg cs, al mattino dopo colazione (con Fermenti lattici).
- B. NAC (Fluimucil o analoghi) bustine da 200 mg dopo colazione, pranzo e cena per 20 giorni, bevendo molta acqua oligominerale non gassata.
- C. Paracetamolo solo 500 mg al bisogno (se TC >38°C o cefalea), eventualmente associabile a Ibuprofene (Moment o analoghi) 200 mg al bisogno.
- D. Vitamina C 500 mg x 2 per 20 giorni.
- E. Dal 7° giorno, nei soggetti a rischio (persistenza di febbre o sintomi oppure età, sesso maschile, ipertensione etc.), iniziare Enoxaparina (Clexane o analoghi) 4000 die s.c. salvo controindicazioni, per 10/20 giorni.
- F. Negli stessi soggetti, dal 7° o 8° giorno, Deltacortene 25 mg die, dopo colazione per 3 giorni, poi Deltacortene 25 mg die 1/2 compressa per ulteriori giorni 3 (si prosegue in caso di persistenza dei sintomi, passando a Deltacortene 25 mg a giorni alterni); valutare associazione di gastroprotezione con Pantoprazolo 20 mg.
- G. Decubito Prono nei limiti del possibile.
- H. Ossigeno gassoso con occhiali nasali se SpO₂ < 94% in AA.

Dopo 2 tamponi o 2 rapidi negativi, TAC Torace ad Alta risoluzione e Consulenza Pneumologica.
In base al quadro, Deltacortene per 3/6 mesi.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with COVID-19. MedRxiv 2020; 06.19.20135095.

Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabete, 2018. Consensus report by the American

Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2020; 63: 221-8.

Crouse AB, Tiffany G, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. Front Endocr 2021; <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600439>.

Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 458-64.

Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcome of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574-81.

Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet*. 2020; 396: 874.

Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220-32.

Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 2020; 21: 163.

Marra A, Pandharipande PP, Girard TD, et al. Co-occurrence of post-intensive care syndrome problems among 406 survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2018; 46: 1393-401.

Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature* 2020; 585: 339-41.

Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2020; 17: 46-64.

Porrini E, Ruggerenti P, Luis-Lima S, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 177-90.

Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91-5.

Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020; 8: 8.

Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020; 25. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.

Prof. Giuseppe Munafò, Pneumologo. Già Direttore Dipartimento di Pneumologia, Ospedale Santa Maria Goretti, Latina. Già Docente della Scuola di Specializzazione in Pneumologia, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:
giuseppe.munaf@gmail.com