

Caratteristiche, valutazione e trattamento Coronavirus (COVID-19)

Marco Cascella ; Michael Rajnik ; Arturo Cuomo ; Scott C. Dulebohn ; Raffaella Di Napoli .

Informazioni sull'autore

Ultimo aggiornamento: 8 marzo 2020 .

introduzione

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), le malattie virali continuano a emergere e rappresentano un grave problema per la salute pubblica. Negli ultimi vent'anni, sono state registrate diverse epidemie virali come la coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV) nel 2002-2003 e l'influenza H1N1 nel 2009. Più di recente, la sindrome respiratoria del Medio Oriente coronavirus (MERS-CoV) è stata identificata per la prima volta in Arabia Saudita nel 2012.

In una cronologia che arriva ai giorni nostri, un'epidemia di casi con infezioni respiratorie basse inspiegabili rilevate a Wuhan, la più grande area metropolitana nella provincia cinese di Hubei, è stata segnalata per la prima volta all'Ufficio nazionale dell'OMS in Cina, il 31 dicembre 2019. Letteratura pubblicata possono risalire all'inizio di individui sintomatici all'inizio di dicembre 2019. Poiché non sono stati in grado di identificare l'agente causale, questi primi casi sono stati classificati come "polmonite di eziologia sconosciuta". Il Centro cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) e i CDC locali hanno organizzato un intenso programma di indagine sulle epidemie. L'eziologia di questa malattia è ora attribuita a un nuovo virus appartenente alla famiglia dei coronavirus (CoV), COVID-19.

L'11 febbraio 2020, il direttore generale dell'OMS, il dott. Tedros Adhanom Ghebreyesus, ha annunciato che la malattia causata da questo nuovo CoV era un "COVID-19", che è l'acronimo di "coronavirus disease 2019". Negli ultimi vent'anni si sono verificate altre due epidemie di coronavirus. La SARS-CoV ha provocato un'epidemia su larga scala che ha avuto inizio in Cina e ha coinvolto due dozzine di paesi con circa 8000 casi e 800 morti, e il MERS-CoV che è iniziato in Arabia Saudita e ha circa 2.500 casi e 800 morti e continua a causare casi sporadici.

Questo nuovo virus sembra essere molto contagioso e si è rapidamente diffuso a livello globale. In una riunione del 30 gennaio 2020, in base al Regolamento sanitario internazionale (IHR, 2005), l'OMS ha dichiarato l'OMS un'emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale (PHEIC) in quanto si era diffusa in 18 paesi con quattro paesi che riportavano trasmissione all'uomo. Un ulteriore punto di riferimento si è verificato il 26 febbraio 2020, poiché il primo caso della malattia, non importato dalla Cina, è stato registrato negli Stati Uniti.

Inizialmente, il nuovo virus era chiamato 2019-nCoV. Successivamente, il compito degli esperti del Comitato internazionale per la tassonomia dei virus (ICTV) lo ha definito il virus SARS-CoV-2 in quanto è molto simile a quello che ha causato l'epidemia di SARS (SARS-CoVs).

I CoV sono diventati i principali patogeni delle epidemie di malattie respiratorie emergenti. Sono una grande famiglia di virus RNA a singolo filamento (+ ssRNA) che possono essere isolati in diverse specie animali. [1] Per ragioni ancora da spiegare, questi virus possono attraversare le barriere delle specie e possono causare, nell'uomo, malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come MERS e SARS. È interessante notare che questi ultimi virus hanno probabilmente avuto origine da pipistrelli e poi si sono trasferiti in altri ospiti di mammiferi - lo zibetto di palma dell'Himalaya per SARS-CoV e il cammello dromedario per MERS-CoV - prima di saltare agli umani. Le dinamiche di SARS-Cov-2 sono attualmente sconosciute, ma si ipotizza che abbia anche un'origine animale.

Il potenziale per questi virus di crescere fino a diventare una pandemia in tutto il mondo sembra essere un serio rischio per la salute pubblica. Per quanto riguarda COVID-19, l'OMS ha elevato la minaccia all'epidemia di CoV al livello "molto elevato", il 28 febbraio 2020. Probabilmente, gli effetti dell'epidemia causata dal nuovo CoV non sono ancora emersi poiché la situazione si sta rapidamente evolvendo. I governi mondiali stanno lavorando per stabilire contromisure per arginare possibili effetti devastanti. Le organizzazioni sanitarie coordinano i flussi di informazioni e emanano direttive e linee guida per mitigare al meglio l'impatto della minaccia. Allo stesso tempo, gli scienziati di tutto il mondo lavorano instancabilmente e le informazioni sui meccanismi di trasmissione, lo spettro clinico della malattia, la nuova diagnostica e le strategie di prevenzione e terapia si stanno rapidamente sviluppando.

Al momento, le strategie terapeutiche per affrontare l'infezione sono solo di supporto e la prevenzione volta a ridurre la trasmissione nella comunità è la nostra arma migliore. Misure di isolamento aggressive in Cina hanno portato a una progressiva riduzione dei casi negli ultimi giorni. In Italia, nelle regioni geografiche del nord della penisola, le autorità politiche e sanitarie stanno facendo incredibili sforzi per contenere un'ondata d'urto che sta mettendo a dura prova il sistema sanitario.

Nel mezzo della crisi, gli autori hanno scelto di utilizzare la piattaforma "Statpearls" perché, nello scenario PubMed, rappresenta uno strumento unico che può consentire loro di effettuare aggiornamenti in tempo reale. Lo scopo, pertanto, è quello di raccogliere informazioni e prove scientifiche e fornire una panoramica dell'argomento che verrà continuamente aggiornato.

Eziologia

I CoV sono virus dell'RNA a filamento positivo con un aspetto simile a una corona al microscopio elettronico (*coronam* è il termine latino per corona) a causa della presenza di glicoproteine a spillo sulla busta. La sottofamiglia *Orthocoronavirinae* della famiglia *Coronaviridae* (ordine *Nidovirales*) classifica in quattro generi di CoV: Alphacoronavirus (alphaCoV), Betacoronavirus (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV) e Gammacoronavirus (gammaCoV). Inoltre, il genere betaCoV si divide in cinque sottogeneri o lignaggi. [2] La caratterizzazione genomica ha dimostrato che probabilmente pipistrelli e roditori sono le fonti geniche di alfaCoV e betaCoV. Al contrario, le specie avicole sembrano rappresentare le fonti geniche di deltaCoV e gammaCoV.

I membri di questa vasta famiglia di virus possono causare malattie respiratorie, enteriche, epatiche e neurologiche in diverse specie animali, tra cui cammelli, bovini, gatti e pipistrelli. Ad oggi, sono stati identificati sette CoV umani (HCoV) in grado di

infettare l'uomo. Alcuni degli HCoV sono stati identificati a metà degli anni '60, mentre altri sono stati rilevati solo nel nuovo millennio.

In generale, le stime suggeriscono che il 2% della popolazione è portatore sano di un CoV e che questi virus sono responsabili di circa il 5% -10% delle infezioni respiratorie acute. [3]

- CoV umani comuni: HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 (betaCoV della linea A); HCoV-229E e HCoV-NL63 (alphaCoVs). Possono causare raffreddori comuni e infezioni respiratorie superiori autolimitanti in soggetti immunocompetenti. Nei soggetti immunocompromessi e negli anziani possono verificarsi infezioni del tratto respiratorio inferiore.
- Altri CoV umani: SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV (betaCoV della linea B e C, rispettivamente). Questi causano epidemie con gravità clinica variabile con manifestazioni respiratorie ed extra-respiratorie. Per quanto riguarda SARS-CoV, MERS-CoV, i tassi di mortalità sono rispettivamente del 10% e del 35%.

Pertanto, SARS-CoV-2 appartiene alla categoria betaCoVs. Ha forma rotonda o ellittica e spesso pleomorfa e un diametro di circa 60–140 nm. Come altri CoV, è sensibile ai raggi ultravioletti e al calore. Inoltre, questi virus possono essere effettivamente inattivati da solventi lipidici tra cui etere (75%), etanolo, disinfettante contenente cloro, acido perossiacetico e cloroformio ad eccezione della clorexidina.

In termini genetici, Chan et al. hanno dimostrato che il genoma del nuovo HCoV, isolato da un paziente a grappolo con polmonite atipica dopo aver visitato Wuhan, aveva un'identità nucleotidica dell'89% con il tipo SARS-CoVZXC21 di pipistrello e l'82% con quello del SARS-CoV umano [4]. Per questo motivo, il nuovo virus si chiamava SARS-CoV-2. Il genoma dell'RNA a singolo filamento contiene 29891 nucleotidi, codificanti per 9860 aminoacidi. Sebbene le sue origini non siano del tutto comprese, queste analisi genomiche suggeriscono che la SARS-CoV-2 probabilmente si è evoluta da un ceppo trovato nei pipistrelli. Il potenziale ospite di mammifero amplificatore, intermedio tra pipistrelli e umani, non è tuttavia noto. Poiché la mutazione nel ceppo originale avrebbe potuto innescare direttamente la virulenza verso l'uomo, non è certo che questo intermediario esista.

Trasmissione

Poiché i primi casi della malattia COVID-19 erano collegati all'esposizione diretta al mercato all'ingrosso di frutti di mare di Huanan di Wuhan, la trasmissione da animale a uomo era presunta come il meccanismo principale. Tuttavia, i casi successivi non sono stati associati a questo meccanismo di esposizione. Pertanto, si è concluso che il virus potrebbe anche essere trasmesso da uomo a uomo e che le persone sintomatiche sono la fonte più frequente di diffusione di COVID-19. La possibilità di trasmissione prima dello sviluppo dei sintomi sembra essere rara, sebbene non possa essere esclusa. Inoltre, ci sono suggerimenti che gli individui che rimangono asintomatici potrebbero trasmettere il virus. Questi dati suggeriscono che l'uso dell'isolamento è il modo migliore per contenere questa epidemia.

Come con altri agenti patogeni respiratori, inclusi influenza e rinovirus, si ritiene che la trasmissione avvenga attraverso le goccioline respiratorie da tosse e starnuti. La trasmissione di aerosol è anche possibile in caso di esposizione prolungata a elevate concentrazioni di aerosol in spazi chiusi. L'analisi dei dati relativi alla diffusione della SARS-CoV-2 in Cina sembra indicare che è necessario uno stretto contatto tra le persone. La diffusione, infatti, è limitata principalmente ai familiari, agli operatori sanitari e ad altri contatti stretti.

Sulla base dei dati dei primi casi a Wuhan e delle indagini condotte dal CDC cinese e dai CDC locali, il tempo di incubazione potrebbe essere generalmente compreso tra 3 e 7 giorni e fino a 2 settimane poiché il tempo più lungo dall'infezione ai sintomi è stato di 12,5 giorni (95% CI, da 9.2 a 18). [5] Questi dati hanno anche mostrato che questa nuova epidemia raddoppiava ogni sette giorni, mentre il numero di riproduzione di base (R_0 - R nulla) è 2,2. In altre parole, in media, ogni paziente trasmette l'infezione a ulteriori 2,2 individui. Da notare che le stime dell' R_0 dell'epidemia di SARS-CoV nel 2002-2003 erano circa 3. [6]

Va sottolineato che questa informazione è il risultato dei primi rapporti. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per comprendere i meccanismi di trasmissione, i tempi di incubazione e il decorso clinico e la durata dell'infettività.

Epidemiologia

I dati forniti dal cruscotto dell'emergenza sanitaria dell'OMS (03 marzo, 10.00 CET) riportano 87.137 casi confermati in tutto il mondo dall'inizio dell'epidemia. Di questi, 2977 (3,42%) sono stati fatali. Circa il 92% (79.968) dei casi confermati è stato registrato in Cina, dove sono stati registrati anche quasi tutti i decessi (2.873, 96,5%). Da notare che i casi "confermati" segnalati tra il 13 febbraio 2020 e il 19 febbraio 2020 includono pazienti confermati in laboratorio e diagnosticati clinicamente dalla provincia di Hubei.

Al di fuori della Cina, ci sono 7169 casi confermati in 59 paesi tra cui la Repubblica di Corea (3736 casi), Italia (1128), trasporto internazionale (Diamond Princess, 705 casi), Repubblica islamica dell'Iran (593), Giappone (239), Singapore (102), Francia (100), Stati Uniti d'America (62), Germania (57), Kuwait (45), Spagna (45), Tailandia (42), Bahrain (40), Australia (25), Malesia (24), Regno Unito (23), Canada (19), Emirati Arabi Uniti (19), Svizzera (18), Vietnam (16), Norvegia (15), Iraq (13), Svezia (13), Austria (10), Croazia (7), Israele (7), Paesi Bassi (7), Oman (6), Pakistan (4), Azerbaigian (3), Danimarca (3), Georgia (3), Grecia (3), India (3), Filippine (3), Romania (3). Inoltre, sono stati registrati due casi rispettivamente in Brasile, Finlandia, Libano, Messico, Federazione Russa e un singolo caso ciascuno in Afghanistan, Algeria, Bielorussia,

La fonte più aggiornata dell'epidemiologia di questa pandemia emergente può essere trovata alle seguenti fonti:

- Il Consiglio di situazione del romanzo dell'OMS Coronavirus (COVID-19)
- Il sito Johns Hopkins Center for Systems Science and Engineering per Coronavirus Global Cases COVID-19, che utilizza apertamente fonti pubbliche per tracciare la diffusione dell'epidemia.

fisiopatologia

I CoV sono virus RNA avvolti, a filamento positivo con nucleocapsid. Per affrontare i meccanismi patogenetici della SARS-CoV-2, la sua struttura virale e il genoma devono essere considerati. Nei CoV, la struttura genomica è organizzata in un + ssRNA di circa 30 kb di lunghezza - i più grandi virus RNA conosciuti - e con una struttura a 5'-cap e una coda di 3'-poli-A. A partire

dall'RNA virale, si realizza la sintesi della poliproteina 1a / 1ab (pp1a / pp1ab) nell'ospite. La trascrizione funziona attraverso il complesso di replicazione-trascrizione (RCT) organizzato in vescicole a doppia membrana e attraverso la sintesi di sequenze di sottogeneri RNA (sgRNA). Da notare che la terminazione della trascrizione si verifica nelle sequenze regolatorie della trascrizione, situate tra i cosiddetti frame di lettura aperti (ORF) che funzionano come modelli per la produzione di mRNA subgenomici. Nel genoma atipico di CoV, possono essere presenti almeno sei ORF. Tra questi, un frame-shift tra ORF1a e ORF1b guida la produzione di entrambi i polipeptidi pp1a e pp1ab che vengono elaborati dalla proteasi simile alla chimotripsina codificata viralmente (3CLpro) o proteasi principale (Mpro), così come una o due proteasi simili alla papaina per la produzione di 16 proteine non strutturali (nsp). Oltre a ORF1a e ORF1b, altri ORF codificano per proteine strutturali, tra cui proteine di picco, membrana, involuppo e nucleocapside.[1] e catene proteiche accessorie. Diversi CoV presentano speciali proteine strutturali e accessorie tradotte da sgRNA dedicati.

I meccanismi di fisiopatologia e virulenza dei CoV e quindi anche della SARS-CoV-2 hanno collegamenti con la funzione della nsp e delle proteine strutturali. Ad esempio, la ricerca ha sottolineato che nsp è in grado di bloccare la risposta immunitaria innata dell'ospite. [7] Tra le funzioni delle proteine strutturali, l'involuppo ha un ruolo cruciale nella patogenicità del virus in quanto promuove l'assemblaggio e il rilascio virali. Tuttavia, molte di queste funzionalità (ad esempio quelle di nsp 2 e 11) non sono state ancora descritte.

Tra gli elementi strutturali dei CoV ci sono le glicoproteine a spillo composte da due subunità (S1 e S2). Gli omotrimeri delle proteine S compongono i picchi sulla superficie virale, guidando il collegamento con i recettori ospiti. [8] Da notare che in SARS-CoV-2, la subunità S2 - contenente un peptide di fusione, un dominio transmembrana e un dominio citoplasmatico - è altamente conservata. Pertanto, potrebbe essere un bersaglio per composti antivirali (anti-S2). Al contrario, il dominio di legame del recettore spike presenta solo un'identità di amminoacidi del 40% con altri SARS-CoV. Altri elementi strutturali su cui la ricerca deve necessariamente concentrarsi sono l'ORF3b che non ha omologia con quello dei SARS-CoV e una proteina secreta (codificata da ORF8), che è strutturalmente diversa da quelli dei SARS-CoV.

Nelle banche genetiche internazionali come GenBank, i ricercatori hanno pubblicato diverse sequenze geniche di Sars-CoV-2. Questa mappatura genica è di fondamentale importanza per consentire ai ricercatori di tracciare l'albero filogenetico del virus e, soprattutto, il riconoscimento di ceppi che differiscono in base alle mutazioni. Secondo recenti ricerche, una mutazione a picco, che probabilmente si è verificata alla fine di novembre 2019, ha provocato il salto agli umani. In particolare, Angeletti et al. ha confrontato la sequenza genica di Sars-Cov-2 con quella di Sars-CoV. Hanno analizzato i segmenti elicoidali transmembrana nell'ORF1ab codificato 2 (nsp2) e nsp3 e hanno scoperto che la posizione 723 presenta una serina anziché un residuo di glicina, mentre la posizione 1010 è occupata da prolina invece di isoleucina. [9] La questione delle mutazioni virali è la chiave per spiegare le potenziali ricadute della malattia.

Saranno necessarie ricerche per determinare le caratteristiche strutturali di SARS-COV-2 che sono alla base dei meccanismi patogenetici. Rispetto alla SARS, ad esempio, i dati clinici iniziali mostrano un coinvolgimento respiratorio extra minore, sebbene a causa della mancanza di dati estesi, non è possibile trarre informazioni cliniche definitive.

Istopatologia

Tian et al. [10] e altri hanno riportato dati istopatologici ottenuti sui polmoni di due pazienti che sono stati sottoposti a lobectomie polmonari per adenocarcinoma e hanno scoperto retrospettivamente di aver avuto l'infezione al momento dell'intervento. Oltre ai tumori, i polmoni di entrambi i casi "accidentali" hanno mostrato edema e importanti essudati proteici come grandi globuli proteici. Gli autori hanno anche riportato congestione vascolare combinata con gruppi infiammatori di materiale fibrinoide e cellule giganti multinucleate e iperplasia dei pneumociti.

Storia e fisica

Lo spettro clinico di COVID-19 varia da forme asintomatiche o paucisintomatiche a condizioni cliniche caratterizzate da insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica e supporto in un'unità di terapia intensiva (ICU), a manifestazioni multiorganiche e sistemiche in termini di sepsi, shock settico e molteplici sindromi da disfunzione d'organo (MODS). In uno dei primi rapporti sulla malattia, Huang et al. ha illustrato che i pazienti (n. 41) soffrivano di febbre, malessere, tosse secca e dispnea. Le scansioni di tomografia computerizzata al torace (CT) hanno mostrato polmonite con risultati anormali in tutti i casi. Circa un terzo di questi (13, 32%) ha richiesto cure in terapia intensiva e ci sono stati 6 (15%) casi fatali. [11]

I casi studio di Li et al. pubblicato sul New England Journal of Medicine (NEJM) il 29 gennaio 2020, incapsula i primi 425 casi registrati a Wuhan. [5] I dati indicano che l'età media dei pazienti era di 59 anni, con un intervallo da 15 a 89 anni. Pertanto, non hanno riportato casi clinici in bambini di età inferiore ai 15 anni. Non ci sono state differenze significative tra i sessi (56% maschi). I dati clinici ed epidemiologici del CDC cinese e relativi a 72.314 casi (casi confermati, sospetti, diagnosticati e asintomatici) sono stati condivisi nel Journal of American Medical Association (JAMA) (24 febbraio 2020), fornendo un'illustrazione importante della curva epidemica dell'epidemia cinese. [12] Il 62% dei casi è stato confermato, incluso l'1% dei casi asintomatici, ma positivi al laboratorio (test dell'acido nucleico virale). Inoltre, il tasso complessivo di mortalità per caso (su casi confermati) è stato del 2,3%. Da notare che i casi fatali erano principalmente pazienti anziani, in particolare quelli di età ≥ 80 anni (circa il 15%) e da 70 a 79 anni (8,0%). Circa la metà (49,0%) dei pazienti critici e affetti da comorbilità preesistenti come malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie croniche e malattie oncologiche, sono decedute. Mentre l'1% dei pazienti aveva 9 anni o meno, in questo gruppo non si sono verificati casi fatali.

Gli autori del rapporto CDC cinese hanno diviso le manifestazioni cliniche della malattia per gravità:

- Malattia lieve: non polmonite e polmonite lieve; ciò si è verificato nell'81% dei casi.
- Malattia grave: dispnea, frequenza respiratoria ≥ 30 / min, saturazione di ossigeno nel sangue (SpO2) $\leq 93\%$, rapporto PaO2 / FiO2 [il rapporto tra la pressione sanguigna dell'ossigeno (pressione parziale dell'ossigeno, PaO2) e la percentuale di ossigeno fornita (frazione di ossigeno inspirato, FiO2)] <300 e / o infiltrati polmonari $> 50\%$ entro 24-48 ore; ciò si è verificato nel 14% dei casi.
- Malattia critica: insufficienza respiratoria, shock settico e / o disfunzione multipla d'organo (MOD) o insufficienza (MOF); ciò si è verificato nel 5% dei casi. [12]

I dati ottenibili dai rapporti e dalle direttive forniti dalle agenzie di politica sanitaria, consentono di dividere le manifestazioni cliniche della malattia in base alla gravità dei quadri clinici. Il COVID-19 può presentare una malattia lieve, moderata o grave. Tra le manifestazioni cliniche gravi, ci sono polmonite grave, ARDS, sepsi e shock settico. Il decorso clinico della malattia sembra prevedere una tendenza favorevole nella maggior parte dei pazienti. In una percentuale ancora da definire dei casi, dopo circa una settimana c'è un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche con insufficienza respiratoria in rapido peggioramento e MOD / MOF. Come riferimento, è possibile utilizzare i criteri di gravità dell'insufficienza respiratoria e i criteri diagnostici di sepsi e shock settico. [13]

Malattia semplice (lieve)

Questi pazienti di solito presentano sintomi di infezione virale del tratto respiratorio superiore, tra cui lieve febbre, tosse (secca), mal di gola, congestione nasale, malessere, mal di testa, dolore muscolare o malessere. Segni e sintomi di una malattia più grave, come la dispnea, non sono presenti. Rispetto alle precedenti infezioni da HCoV, i sintomi non respiratori come la diarrea sono difficili da trovare.

Polmonite moderata

Sintomi respiratori come tosse e mancanza di respiro (o tachipnea nei bambini) sono presenti senza segni di polmonite grave.

Polmonite grave

La febbre è associata a dispnea grave, difficoltà respiratoria, tachipnea (> 30 respiri / min) e ipossia ($SpO_2 < 90\%$ sull'aria ambiente). Tuttavia, il sintomo della febbre deve essere interpretato attentamente come anche nelle forme gravi della malattia, può essere moderato o addirittura assente. La cianosi può verificarsi nei bambini. In questa definizione, la diagnosi è clinica e l'imaging radiologico viene utilizzato per escludere complicanze.

Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)

La diagnosi richiede criteri clinici e ventilatori. Questa sindrome è indicativa di una grave insufficienza respiratoria di nuova insorgenza o per il peggioramento di un quadro respiratorio già identificato. Diverse forme di ARDS si distinguono in base al grado di ipossia. Il parametro di riferimento è PaO_2 / FiO_2 :

- ARDS lievi: $200 \text{ mmHg} < PaO_2 / FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$. In pazienti non ventilati o in quelli gestiti mediante ventilazione non invasiva (NIV) utilizzando una pressione espiratoria fine positiva (PEEP) o una pressione delle vie aeree positiva continua (CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.
- ARDS moderate: $100 \text{ mmHg} < PaO_2 / FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$.
- ARDS gravi: $PaO_2 / FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$.

Quando PaO_2 non è disponibile, un rapporto $SpO_2 / FiO_2 \leq 315$ è indicativo di ARDS.

L'imaging del torace utilizzato include la radiografia del torace, la TAC o l'ecografia polmonare che dimostrano opacità bilaterali (infiltrazioni polmonari $> 50\%$), non completamente spiegate da versamenti, lobare o collasso polmonare. Sebbene in alcuni casi, lo scenario clinico e i dati del ventilatore possano essere indicativi di edema polmonare, l'origine respiratoria primaria dell'edema è dimostrata dopo l'esclusione dell'insufficienza cardiaca o altre cause come il sovraccarico di liquidi. L'ecocardiografia può essere utile per questo scopo.

Sepsi

Secondo le International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), la sepsi rappresenta una disfunzione d'organo potenzialmente letale causata da una risposta disregolata dell'ospite a infezione sospetta o accertata, con disfunzione d'organo. [14] I quadri clinici dei pazienti con COVID-19 e sepsi sono particolarmente gravi, caratterizzati da un'ampia gamma di segni e sintomi di coinvolgimento multiorgano. Questi segni e sintomi includono manifestazioni respiratorie come dispnea grave e ipossiemia, insufficienza renale con ridotta produzione di urina, tachicardia, alterazione dello stato mentale e alterazioni funzionali degli organi espressi come dati di laboratorio di iperbilirubinemia, acidosi, alto lattato, coagulopatia e trombocitopenia. Il riferimento per la valutazione del danno multiorgano e il relativo significato prognostico è il punteggio Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), che prevede la mortalità in terapia intensiva in base ai risultati di laboratorio e ai dati clinici. [15] Anche una versione pediatrica del punteggio ha ricevuto la convalida. [16]**Shock settico**

In questo scenario, che è associato ad un aumento della mortalità, sono presenti anomalie circolatorie e cellulari / metaboliche come il livello di lattato sierico maggiore di $2 \text{ mmol} / \text{L}$ ($18 \text{ mg} / \text{dL}$). Poiché i pazienti di solito soffrono di ipotensione persistente nonostante la rianimazione volumetrica, è necessaria la somministrazione di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media (MAP) $\geq 65 \text{ mmHg}$.

Valutazione

La maggior parte dei paesi sta utilizzando alcuni tipi di informazioni cliniche ed epidemiologiche per determinare chi dovrebbe sottoporsi ai test. Negli Stati Uniti, sono stati sviluppati criteri per le persone sotto inchiesta (PUI) per COVID-19. Secondo il CDC statunitense, la maggior parte dei pazienti con COVID-19 confermato ha sviluppato febbre e / o sintomi di malattia respiratoria acuta (ad es. Tosse, difficoltà respiratoria). Se una persona è una PUI, si raccomanda che i professionisti mettano immediatamente in atto misure di prevenzione e controllo delle infezioni. Inizialmente, raccomandano il test per tutte le altre fonti di infezione respiratoria. Inoltre, raccomandano l'uso di fattori epidemiologici per aiutare nel processo decisionale. Ci sono fattori epidemiologici che aiutano nella decisione su chi testare.

L'OMS raccomanda di raccogliere campioni sia dal tratto respiratorio superiore (campioni nasali e orofaringei) sia dal tratto respiratorio inferiore come espettorato espettorato, aspirato endotracheale o lavaggio broncoalveolare. La raccolta di campioni BAL deve essere eseguita solo in pazienti ventilati meccanicamente poiché i campioni del tratto respiratorio inferiore sembrano rimanere positivi per un periodo più lungo. I campioni devono essere conservati a quattro gradi Celsius. In laboratorio, l'amplificazione del materiale genetico estratto dal campione di saliva o muco avviene attraverso una reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR), che comporta la sintesi di una molecola di DNA a doppio filamento da uno stampo di RNA. Una

volta che il materiale genetico è sufficiente, la ricerca è per quelle parti del codice genetico del CoV che vengono conservate. Le sonde utilizzate si basano sulla sequenza genica iniziale rilasciata dal Centro clinico di sanità pubblica di Shanghai e dalla School of Public Health, Università di Fudan, Shanghai, Cina su Virological.org e sulla successiva valutazione di conferma da parte di altri laboratori. Se il risultato del test è positivo, si consiglia di ripetere il test per la verifica. Nei pazienti con diagnosi confermata di COVID-19, la valutazione di laboratorio deve essere ripetuta per valutare la clearance virale prima di essere rilasciata dall'osservazione.

La disponibilità dei test varierà in base al paese in cui vive una persona e la disponibilità crescente si verifica quasi quotidianamente.

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, nella fase iniziale della malattia, può essere dimostrata una conta dei globuli bianchi normale o ridotta e una diminuzione della conta dei linfociti. La linfopenia sembra essere un fattore prognostico negativo. È possibile trovare valori aumentati di enzimi epatici, LDH, enzimi muscolari e proteine C-reattive. Esiste un normale valore di procalcitonina. Nei pazienti critici, il valore del D-dimero è aumentato, i linfociti nel sangue sono diminuiti in modo persistente e si riscontrano alterazioni di laboratorio dello squilibrio multiorganico (alta amilasi, disturbi della coagulazione, ecc.).

Trattamento / Gestione

Non esiste un trattamento antivirale specifico raccomandato per COVID-19 e attualmente non è disponibile alcun vaccino. Il trattamento è sintomatico e l'ossigenoterapia rappresenta l'intervento di trattamento principale per i pazienti con infezione grave. La ventilazione meccanica può essere necessaria in caso di insufficienza respiratoria refrattaria all'ossigenoterapia, mentre il supporto emodinamico è essenziale per la gestione dello shock settico.

Il 28 gennaio 2020, l'OMS ha pubblicato un documento che riassume le linee guida dell'OMS e le prove scientifiche derivate dal trattamento di precedenti epidemie da HCoV. Questo documento affronta le misure per il riconoscimento e l'ordinamento dei pazienti con grave malattia respiratoria acuta; strategie per la prevenzione e il controllo delle infezioni; terapia di supporto precoce e monitoraggio; una linea guida per la diagnosi di laboratorio; gestione dell'insufficienza respiratoria e delle ARDS; gestione dello shock settico; prevenzione delle complicanze; trattamenti; e considerazioni per le pazienti in gravidanza.

Tra queste raccomandazioni, riportiamo le strategie per affrontare l'insufficienza respiratoria, compresa la ventilazione meccanica protettiva e l'ossigeno nasale ad alto flusso (HFNO) o la ventilazione non invasiva (NIV).

Intubazione e ventilazione meccanica protettiva

Precauzioni speciali sono necessarie durante l'intubazione. La procedura deve essere eseguita da un operatore esperto che utilizza dispositivi di protezione individuale (DPI) come maschera FFP3 o N95, occhiali protettivi, impermeabile monouso a maniche lunghe, guanti doppi monouso e guanti. Se possibile, deve essere eseguita l'intubazione rapida (RSI). La preossigenazione (100% O₂ per 5 minuti) deve essere eseguita mediante il metodo della pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP). Lo scambiatore di calore e umidità (HME) deve essere posizionato tra la maschera e il circuito del ventilatore o tra la maschera e il palloncino di ventilazione.

La ventilazione meccanica dovrebbe essere con volumi di marea più bassi (da 4 a 6 ml / kg di peso corporeo previsto, PBW) e pressioni inspiratorie inferiori, raggiungendo una pressione al plateau (P_{plat}) <28-30 cm H₂O. Il PEEP deve essere il più alto possibile per mantenere la pressione di guida (P_{plat}-PEEP) il più bassa possibile (<14 cm H₂O). Inoltre, è necessario evitare disconnessioni dal ventilatore per prevenire la perdita di PEEP e atelettasia. Infine, l'uso di paralitici non è raccomandato a meno che PaO₂ / FiO₂ <150 mmHg. La ventilazione incline per > 12 ore al giorno e l'uso di una strategia conservativa di gestione dei fluidi per i pazienti con ARDS senza ipoperfusione tissutale (forte raccomandazione) sono enfatizzati.

Ventilazione non invasiva

Per quanto riguarda l'HFNO o la ventilazione non invasiva (NIV), il gruppo di esperti sottolinea che questi approcci eseguiti da sistemi con una buona interfaccia di interfaccia non creano una dispersione diffusa dell'aria espirata e il loro uso può essere considerato a basso rischio di trasmissione nell'aria. [17] In pratica, tecniche non invasive possono essere utilizzate in forme non gravi di insufficienza respiratoria. Tuttavia, se lo scenario non migliora o addirittura peggiora entro un breve periodo di tempo (1-2 ore), la ventilazione meccanica deve essere preferita.

Altre terapie

Tra le altre strategie terapeutiche, i corticosteroidi sistemici per il trattamento della polmonite virale o della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) non sono raccomandati. Inoltre, la somministrazione non selettiva o inappropriata di antibiotici dovrebbe essere evitata. Sebbene non siano stati approvati trattamenti antivirali, sono stati suggeriti l'interferone alfa (ad es. 5 milioni di unità per inalazione di aerosol due volte al giorno) e lopinavir / ritonavir. Studi preclinici hanno suggerito che remdesivir (GS5734) - un inibitore dell'RNA polimerasi con attività in vitro contro più virus RNA, incluso l'Ebola - potrebbe essere efficace sia per la profilassi che per la terapia delle infezioni da HCoV. [18] Questo farmaco è stato testato positivamente in un modello di macaco rhesus di infezione da MERS-CoV. [19]

Quando la malattia si traduce in quadri clinici complessi di MOD, è obbligatorio il supporto della funzione d'organo oltre al supporto respiratorio. L'ossigenazione extracorporea della membrana (ECMO) per i pazienti con ipossiemia refrattaria nonostante la ventilazione protettiva polmonare deve essere presa in considerazione dopo un'analisi caso per caso. Può essere suggerito a chi ha scarsi risultati la ventilazione in posizione prona.

Prevenzione

Le misure preventive sono l'attuale strategia per limitare la diffusione dei casi. Poiché un'epidemia aumenterà fino a quando R₀ è maggiore di 1 (COVID-19 è 2,2), le misure di controllo devono concentrarsi sulla riduzione del valore a meno di 1.

Le strategie preventive si concentrano sull'isolamento dei pazienti e un attento controllo delle infezioni, comprese le misure appropriate da adottare durante la diagnosi e la fornitura di assistenza clinica a un paziente infetto. Ad esempio, le gocce, il contatto e le precauzioni aerotrasportate devono essere adottate durante la raccolta dei campioni e deve essere evitata l'induzione dell'espettorato.

L'OMS e altre organizzazioni hanno emesso le seguenti raccomandazioni generali:

- Evitare il contatto ravvicinato con soggetti affetti da infezioni respiratorie acute.
- Lavarsi spesso le mani, soprattutto dopo il contatto con persone infette o il loro ambiente.
- Evitare il contatto non protetto con animali da fattoria o selvatici.
- Le persone con sintomi di infezione acuta delle vie aeree devono mantenersi a distanza, coprire la tosse o starnutire con tessuti o vestiti monouso e lavarsi le mani.
- Rafforzare, in particolare, nei dipartimenti di medicina d'urgenza l'applicazione di severe misure igieniche per la prevenzione e il controllo delle infezioni.
- Gli individui immunocompromessi dovrebbero evitare le riunioni pubbliche.

La strategia più importante che i popolani devono intraprendere è lavarsi frequentemente le mani e usare un disinfettante per mani portatile ed evitare il contatto con il viso e la bocca dopo aver interagito con un ambiente potenzialmente contaminato.

Gli operatori sanitari che si prendono cura delle persone infette dovrebbero utilizzare le precauzioni di contatto e di volo per includere DPI come maschere N95 o FFP3, protezioni per gli occhi, abiti e guanti per impedire la trasmissione dell'agente patogeno.

Nel frattempo, la ricerca scientifica sta crescendo per sviluppare un vaccino contro il coronavirus. Nei giorni scorsi la Cina ha annunciato i primi test sugli animali e alcuni ricercatori dell'Università del Queensland in Australia hanno anche annunciato che, dopo aver completato lo studio in vitro di tre settimane, stanno passando ai test sugli animali. Inoltre, negli Stati Uniti, l'Istituto nazionale per le allergie e le malattie infettive (NIAID) ha annunciato l'avvio di uno studio di fase 1 per una nuova immunizzazione del coronavirus nello stato di Washington.

Diagnosi differenziale

I sintomi delle prime fasi della malattia non sono specifici. La diagnosi differenziale dovrebbe includere la possibilità di una vasta gamma di comuni disturbi respiratori infettivi e non infettivi (ad es. Vasculite, dermatomiosite).

- adenovirus
- Influenza
- Metapneumovirus umano (HmPV)
- parainfluenza
- Virus respiratorio sinciziale (RSV)
- Rhinovirus (raffreddore comune)

Per casi sospetti, è necessario adottare una rilevazione rapida dell'antigene e altre indagini per valutare i comuni agenti patogeni respiratori e le condizioni non infettive.

Studi pertinenti e prove in corso

Numerosi studi a livello globale stanno studiando l'uso di remdesivir, un antivirale ad ampio spettro.

Prognosi

Dati preliminari suggeriscono che il tasso di mortalità riportato varia dall'1% al 2% a seconda dello studio e del paese. La maggior parte dei decessi si è verificata in pazienti di età superiore ai 50 anni. I bambini piccoli sembrano essere leggermente infetti ma possono fungere da vettore per la trasmissione aggiuntiva.

complicazioni

Non sono ancora disponibili complicanze a lungo termine tra i sopravvissuti all'infezione da SARS-CoV-2 con malattia COVID-19 clinicamente significativa. I tassi di mortalità per i casi a livello globale rimangono tra l'1% e il 2%.

Deterrenza ed educazione del paziente

I pazienti e le famiglie devono ricevere istruzioni per:

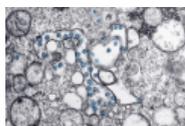
- Evitare il contatto ravvicinato con soggetti affetti da infezioni respiratorie acute.
- Lavarsi spesso le mani, soprattutto dopo il contatto con persone malate o l'ambiente.
- Evitare il contatto non protetto con animali da fattoria o selvatici.
- Le persone con sintomi di infezione acuta delle vie aeree devono mantenersi a distanza, coprire la tosse o starnutire con tessuti o vestiti monouso e lavarsi le mani.
- I pazienti immunocompromessi dovrebbero evitare l'esposizione pubblica e gli incontri pubblici. Se un individuo immunocompromesso deve trovarsi in uno spazio chiuso con più individui presenti, come un incontro in una piccola stanza; maschere, guanti e igiene personale con sapone antisettico dovrebbero essere intrapresi da chi è in stretto contatto con l'individuo. Inoltre, prima dell'esposizione è necessario eseguire ed eseguire una pulizia preliminare della stanza con agenti antisettici. Tuttavia, considerando il pericolo connesso a questi individui, l'esposizione dovrebbe essere evitata a meno che una riunione, un evento di gruppo, ecc. Non sia una vera emergenza.
- Sono necessarie rigorose misure di igiene personale per la prevenzione e il controllo di questa infezione.

Miglioramento dei risultati del team sanitario

Dal primo focolaio di coronavirus (COVID-19) a Wuhan, in Cina, la malattia si sta diffondendo in tutto il mondo. Gli individui all'estremo delle età e quelli immunocompromessi sono a rischio più significativo. Tutti gli operatori sanitari devono comprendere la presentazione della malattia, l'allenamento e le cure di supporto. Inoltre, gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli delle precauzioni necessarie per evitare la contrazione e la diffusione della malattia. [Livello 5]

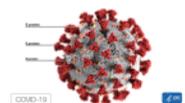
Domande

Per accedere a domande a scelta multipla gratuite su questo argomento, [fai clic qui](#).



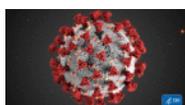
figura

Immagine microscopica elettronica di trasmissione di un isolato dal primo caso statunitense di COVID-19, precedentemente noto come 2019-nCoV. Le particelle virali sferiche, colorate di blu, contengono sezioni trasversali attraverso il genoma virale, viste come punti neri. Coronavirus, COVID-19. (Di Più...)



figura

Questa illustrazione, creata presso i Centers for Disease Control and Prevention (CDC), rivela la morfologia ultrastrutturale esibita dai coronavirus. Nota i picchi che ornano la superficie esterna del virus, che conferiscono l'aspetto di una corona circostante (altro ...)



figura

Questa illustrazione, creata presso i Centers for Disease Control and Prevention (CDC), rivela la morfologia ultrastrutturale esibita dai coronavirus. Nota i picchi che ornano la superficie esterna del virus, che conferiscono l'aspetto di una corona circostante (altro ...)



figura

I Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) hanno attivato il proprio Centro operativo di emergenza (COE) per coordinarsi con l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), i partner sanitari pubblici federali, statali e locali e i medici in risposta alla malattia del coronavirus (altro ...)



figura

Mappa dell'epidemia COVID-19 a partire dal 2 marzo 2020. Tenere presente che, poiché si tratta di una situazione in rapida evoluzione, i nuovi casi potrebbero non essere immediatamente rappresentati visivamente. Fare riferimento all'articolo primario 2019-20 al focolaio di coronavirus o all'Organizzazione mondiale della sanità (altro ...)

Riferimenti

1. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: aggiornamento su replicazione e patogenesi. *Nat. Rev. Microbiol.* Giugno 2009; 7 (6): 439-50. [[Articolo gratuito PMC: PMC2830095](#)] [[PubMed: 19430490](#)]
2. Chan JF, a KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Trasmissione interspecie e comparsa di nuovi virus: lezioni da pipistrelli e uccelli. *Trends Microbiol.* Ottobre 2013; 21 (10): 544-55. [[PubMed: 23770275](#)]
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronavirus emergenti: struttura del genoma, replicazione e patogenesi. *J. Med. Virol.* 2020 aprile; 92 (4): 418-423. [[PubMed: 31967327](#)]
4. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, a KK, Yuan S, Yuen KY. Caratterizzazione genomica del romanzo coronavirus umano-patogeno 2019 isolato da un paziente con polmonite atipica dopo aver visitato Wuhan. *I microbi emergenti infettano.* 2020 dic; 9 (1): 221-236. [[PubMed: 31987001](#)]
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Li M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JTK, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Dinamiche di trasmissione precoce a Wuhan, in Cina, della nuova polmonite infettata da coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 29 gennaio 2020; [[PubMed: 31995857](#)]
6. Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP. Modellazione dinamica della SARS e di altre malattie respiratorie emergenti: passato, presente e futuro. *Epidemiologia.* 2005 Nov; 16 (6): 791-801. [[PubMed: 16222170](#)]
7. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 di coronavirus: strutture e funzioni di una grande proteina multi-dominio. *Res. Antivirale* Gennaio 2018; 149 : 58-74. [[PubMed: 29128390](#)]
8. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. La struttura Cryo-EM del coronavirus SARS picchia glicoproteina in complesso con il suo recettore ACE2 delle cellule ospiti. *PLoS Pathog.* Agosto 2018; 14 (8): e1007236. [[PubMed: 30102747](#)]
9. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: il ruolo di nsp2 e nsp3 nella sua patogenesi. *J. Med. Virol.* 21 febbraio 2020; [[PubMed: 32083328](#)]
10. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Patologia polmonare della polmonite coronavirus romanzo fase iniziale 2019 (COVID-19) in due pazienti con carcinoma polmonare. *J Thorac Oncol.* 27 febbraio 2020; [[PubMed: 32114094](#)]
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Caratteristiche cliniche dei pazienti infetti dal nuovo coronavirus del 2019 a Wuhan, Cina. *Lancetta.* 15 febbraio 2020; 395 (10223): 497-506. [[PubMed: 31986264](#)]

12. Wu Z, McGoogan JM. Caratteristiche e importanti lezioni dall'insorgenza della malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19) in Cina: sintesi di un rapporto di 72 314 casi del Centro cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie. JAMA. 24 febbraio 2020; [PubMed: 32091533]
13. Kogan A, Segel MJ, Ram E, Raanani E, Peled-Potashnik Y, Levin S, Sternik L. Sindrome da distress respiratorio acuto a seguito di cardiocirurgia: confronto tra la definizione della Conferenza di consenso americano-europea e la definizione di Berlino. Respirazione. 2019; 97 (6): 518-524. [PubMed: 30650409]
14. Cantante M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. La terza definizione di consenso internazionale per sepsi e shock settico (sepsi-3). JAMA. 23 febbraio 2016; 315 (8): 801-10. [Articolo gratuito PMC: PMC4968574] [PubMed: 26903338]
15. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H, Huang DT, Kellum JA, Mi Q, Opal SM, Talisa V, van der Poll T, Visweswaran S, Vodovotz Y, Weiss JC, Yealy DM, Yende S, Angus DC. Derivazione, convalida e potenziali implicazioni terapeutiche di nuovi fenotipi clinici per la sepsi. JAMA. 28 maggio 2019; 321 (20): 2003-2017. [PubMed: 31104070]
16. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adattamento e convalida di un punteggio pediatrico di valutazione dell'insufficienza d'organo sequenziale e valutazione delle definizioni di sepsi-3 in bambini in condizioni critiche. JAMA Pediatr. 02 ott 2017; 171 (10): e172352. [Articolo gratuito PMC: PMC6583375] [PubMed: 28783810]
17. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, Gin T, Chan MTV. Dispersione dell'aria espirata durante la terapia della cannula nasale ad alto flusso *rispetto alla CPAP tramite* diverse maschere. Euro. Respir. J. 2019 apr; 53 (4) [PubMed: 30705129]
18. Gordon CJ, EP Tchesnokov, Feng JY, Porter DP, Gotte M. Il composto antivirale remdesivir inibisce potentemente l'RNA polimerasi RNA-dipendente dalla coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale. J. Biol. Chem. 24 febbraio 2020; [PubMed: 32094225]
19. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H. Profilattico e terapeutico remdesivir (GS-5734) nel modello macaco rhesus di infezione da MERS-CoV. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2020 13 febbraio; [PubMed: 32054787]

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Questo libro è distribuito secondo i termini della licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la duplicazione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione in qualsiasi supporto o formato, fintanto che si dà credito adeguato all'autore o agli autori originali e alla fonte, viene fornito un collegamento alla licenza Creative Commons e vengono indicate eventuali modifiche apportate.

ID libreria: NBK554776 PMID: 32150360