

30/09/2022

# TERAPIA DOMICILIARE PRECOCE RAGIONATA

## SARS<sub>2</sub>-COV<sub>19</sub>

### "AD INTERIM"

VERSIONE 30.09.22



**Prof. Massimo Andreoni**

Direttore UOC Malattie Infettive, Policlinico Tor Vergata, Roma.

Direttore Scientifico Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali.

**Dr. Pier Luigi Bartoletti**

Medico di Medicina Generale, Roma.

## Premessa:

Da Marzo 2020 ad oggi abbiamo largamente migliorato le capacità di gestire la pandemia SARS2-Covid 19. Le vaccinazioni hanno aumentato le difese immunitarie contro un patogeno sconosciuto al nostro sistema immunitario, stanno evitando che persone fragili, immunosenescenti o con deficit immunologici possano correre il rischio di gravissime complicanze. Le terapie specifiche sono oggi validate da trials clinici di cui alcune, gli anticorpi monoclonali ed il Remdesevir, somministrabili per via parenterale in ambito ospedaliero, altre, prescrivibili dalla medicina generale e somministrabili per via orale, possono essere usate a domicilio dell'ammalato dopo averle ritirate nelle farmacie. Questa succinta pubblicazione vuole essere un supporto decisionale per tutti i medici che hanno e avranno la necessità di curare una persona affetta da SARS2-Covid19, indicando quali possano essere le molecole che si possono utilizzare in ambito domiciliare, sia i farmaci sintomatici che quelli specifici. Vista l'evoluzione del virus SARS2-Covid19 va intesa come una guida "ad interim", nel senso che sarà aggiornata in relazione alle nuove conoscenze che saranno acquisite relativamente alla gestione di questa malattia.

Le conoscenze e l'esperienza clinica italiana ed internazionale maturate sino ad oggi sull'infezione da SARS-CoV-2 e sul suo decorso evolutivo e le attuali varianti Omicron, hanno permesso di porre le basi per il razionale clinico e farmacologico di un approccio mirato, efficace e sicuro.

Lo scopo di questa Expert Opinion, sostenuta dalle evidenze presenti nella letteratura scientifica e dall'esperienza clinica maturata nel corso dell'epidemia, è quello di fornire solide indicazioni sulla gestione clinico-farmacologica del paziente COVID19 a domicilio.

N.B. ricordiamo che la prescrizione dei FANS e dei COXIB è a carico del SSN LIMITATAMENTE ALLE INDICAZIONI RIPORTATE NELLA NOTA 66 DELL'AIFA.

# Le fasi della patologia indotta dall'infezione da virus SARS2-COVID19.

Dal punto di vista patogenetico è importante ricordare che la malattia da COVID-19 presenta 2 fasi:

- Fase virale; iniziale, in cui la sintomatologia è sostenuta dal danno diretto del virus alle cellule dell'epitelio respiratorio.
- Fase successiva infiammatoria e prevalentemente polmonare dovuta ad uno stato iper infiammatorio che diventa preponderante in una parte dei soggetti affetti, dopo circa 7- 10 giorni.
- La possibile evoluzione verso una fase di iper Infiammazione, che determina la comparsa di fenomeni infiammatori generalizzati più frequente in soggetti fragili che presentano alcuni fattori di rischio quali obesità, diabete, età avanzata, patologie oncoematologiche in atto, terapie immunosoppressive in corso, ipertensione cardiovascolare con danno d'organo, patologie croniche respiratorie, insufficienza renale o immunosenescenza in relazione all'età.

In tutte le persone infettate da SARS-Cov-2, sia che abbiano presentato una malattia grave che, meno frequentemente paucisintomatica, si può presentare in circa il 40% dei casi una sindrome definita Long Covid caratterizzata principalmente da stanchezza cronica, insufficienza respiratoria, depressione e disturbi cognitivi.

## Il quadro sintomatologico precoce.

I sintomi attualmente compatibili con l'infezione da SARS-CoV-2 sono: febbre (83-99%), tosse (59- 82%), affaticamento (44-70%), anoressia (40-84%), dispnea (31-40%), mialgie (11-35 %). Nelle ultime varianti (Omicron) sono sempre più accentuati altri sintomi non specifici, a carico dell'apparato respiratorio, come faringodinia, rinite, cefalea, diarrea, nausea e vomito, così come anosmia o ageusia prima della comparsa dei sintomi respiratori.

## L'approccio clinico e farmacologico con farmaci non specifici per il SARS2-Covid19.

Sappiamo dalla letteratura che l'importante quadro infiammatorio ed ipercoagulativo che si presenta nei casi più severi, è il risultato di una serie di eventi che si manifestano già a partire dalle fasi iniziali della malattia, e proprio in queste fasi precoci, entro le 72 ore dalla diagnosi e/o insorgenza di sintomi, è necessario intraprendere un adeguato trattamento farmacologico volto a limitare la cascata citochinica e tutti gli eventi ad essa associata.

Inoltre, è stato ampiamente dimostrato che, durante la “tempesta citochinica”, l’endotelio dei vasi sanguigni riduce la produzione di prostaciline e rilascia microvescicole con elevato potenziale protrombotico, portando ad un aumento dell’aggregazione piastrinica, con l’innesco delle microtrombosi diffuse.

In tale chiaro quadro clinico la sola “vigile attesa” non solo non è sufficiente, ma è sconsigliata. Nelle prime fasi va sempre attenzionato il malato, con particolare considerazione circa eventuali fattori di rischio, lo stato vaccinale, l’età, patologie concomitanti.

In considerazione delle molte variabili in gioco sul singolo malato, il ricorso al paracetamolo non è da considerarsi sempre e comunque la prima scelta, salvo in casi di febbre molto elevata, in persone con soglia epilettogena bassa o con problemi del ritmo cardiaco.

Il paracetamolo, infatti, seppur efficace nel dolore e nella febbre, non possiede dimostrata attività antinfiammatoria, né antiaggregante, e pertanto non risolve il quadro infiammatorio all’origine dell’infezione da Sars-Cov2. Inoltre, ai dosaggi spesso utilizzati, non è scevro da effetti collaterali. Infatti, a dosaggio pieno (3 g/die), seppur approvato, il paracetamolo è potenzialmente nefrotossico ed epatotossico, soprattutto in presenza di terapie concomitanti che possono interagire con il principio attivo.

Inoltre, le evidenze scientifiche confermano che l’utilizzo di paracetamolo può abbassare le difese immunitarie, rendendo il paziente maggiormente esposto e vulnerabile all’attacco del virus. Fatto questo legato anche alla diminuzione della temperatura corporea.

L’iperpiressia, infatti, determina un aumento dell’interferon alfa endogeno, una sostanza con caratteristiche protettive nei confronti degli agenti patogeni.

La prima scelta dovrebbe pertanto ricadere sui farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), che, come ampiamente dimostrato in letteratura, possiedono effetto antipiretico, analgesico, antinfiammatorio e determinano pertanto una positiva modificazione del decorso della malattia. L’immediata instaurazione, quindi di una terapia antinfiammatoria, non corticosteroidea, non va quindi vista come una terapia esclusivamente sintomatica, ma come una terapia che agisce su alcuni fattori determinanti la possibile evoluzione del SARS2-Covid 19 verso una forma più aggressiva.

Il ricorso ai FANS appare, inoltre, clinicamente ragionevole anche in virtù del corredo sintomatologico proprio delle ultime varianti del virus che è fortemente a carico del sistema respiratorio; è importante pertanto utilizzare molecole tra i FANS che abbiamo una specificità sulla gestione e il controllo della sintomatologia delle alte vie respiratorie.

Di particolare rilevanza clinica, nella progressione della patologia, è la capacità antiaggregante di un FANS, che va considerata come uno dei fattori potenzialmente differenzianti nella scelta della molecola. Questo effetto non è comune a tutte le molecole, ad esempio, ketoprofene sale di lisina, da assumere al di sopra dei 6 anni, ha una capacità di inibire l’aggregazione piastrinica e la produzione di trombossano B sovrapponibile a quella ottenuta dall’aspirina, mentre ibuprofene ha un effetto antiaggregante piastrinico basso o, addirittura, trascurabile.

Il farmaco antinfiammatorio non steroideo di scelta nella gestione domiciliare del paziente con COVID, dovrebbe avere, oltre alle proprietà sopra citate, anche una buona liposolubilità tale da permettergli di venire assorbito facilmente nelle mucose e tessuti sede di infiammazione da COVID. Infatti, l’infiammazione del tessuto adiposo, come recentemente dimostrato, svolge un ruolo cardine della progressione della malattia ed è causa di embolie grasse responsabili dell’aggravamento del quadro clinico del paziente.

Inoltre, considerato che il SARS2 COVID 19 è una patologia che può coinvolgere il sistema cardiovascolare, va tenuta in considerazione la tollerabilità cardiovascolare dei FANS utilizzati nella gestione domiciliare, evidenziando che tra questi, naprossene e ketoprofene sale di lisina hanno un profilo migliore.

In merito alla tossicità gastrointestinale legata alla terapia con FANS, l'uso di gastroprotettore (PPI) è appropriato solo in pazienti con fattori di rischio; per tutti gli altri pazienti, dal momento che la terapia precoce per COVID-19 non è cronica, ma di breve durata, questi non sono necessari, in assenza di peculiari problematiche (ulcera gastrica, duodenale, esofagite da reflusso, Malattia di Barrett storia anamnestica di precedenti episodi di ulcera gastrica o duodenale, allergia a questa classe di farmaci). Ulteriori recenti studi hanno evidenziato i vantaggi di una terapia precoce, oltre che con i FANS, anche con gli inibitori della Cox2, sempre con l'attenzione di verificare la prescrizione in regime di concedibilità SSN in relazione alle indicazioni poste nella Nota 66 dell'AIFA.

In merito alla terapia steroidea, le evidenze scientifiche disponibili non dimostrano alcun beneficio sulla sopravvivenza nei pazienti che non necessitano di ossigenoterapia; l'uso nelle fasi lievi e precoci dei corticosteroidi non è raccomandato dalle principali Linee Guida (AIFA) ma anzi è controindicato aumentando il rischio di mortalità. L'uso dei corticosteroidi è raccomandato solo nei soggetti con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno.

## La gestione domiciliare dei sintomi a corredo della fase precoce dell'infezione da sars2-Covid19.

La tosse, secca, persistente, fastidiosa, raccontata dai pazienti come un fastidio molto importante, è uno dei sintomi più frequenti; in questo caso, avendo escluso una complicazione batterica od una infezione concomitante, consigliamo il ricorso a sedativi della tosse;

In accordo alle loro caratteristiche farmacologiche, i farmaci antitussivi vengono classificati in:

- centrali, che penetrando nel sistema nervoso centrale (destrometorfano, codeina), esercitano direttamente la loro azione sul centro della tosse,
- periferici (levodropropizina), che agiscono sul sistema nervoso centrale attraverso la soppressione di uno o più recettori vagali periferici,
- centrali con effetto periferico (cloperastina).

Tra gli antitosse ad azione centrale è importante sottolineare che, destrometorfano e codeina hanno un effetto di depressione sul centro del respiro essendo derivati dell'oppiaceo morfina; la cloperastina, insieme ad un'attività periferica, condivide, di contro, lo stesso meccanismo d'azione centrale.

La levodropropizina è un antitussivo non oppioide ad azione periferica che ha dimostrato di essere un valido trattamento in pazienti adulti e bambini sopra i 2 anni, supportata da una comprovata efficacia nel controllo della tosse ed un'evidente assenza di azione depressiva centrale.

La scelta dell'antitussivo dovrà essere valutata tenendo in considerazione che l'infezione da Sars-Cov-2 in una buona percentuale di casi dà dispnea e difficoltà respiratorie, anche lievi; in questo contesto quindi la scelta del sedativo della tosse dovrebbe propendere per antitussivi che non deprimono il centro del respiro, ad azione periferica. In caso di tosse poco frequente, meno invalidante, si possono prendere in considerazione anche prodotti di estrazione naturale.

## GESTIONE DOMICILIARE DELLA TERAPIA PRECOCE COVID CON FANS E FARMACI SPECIFICI.

TIPOLOGIA DI PAZIENTE	PRESENTAZIONE CLINICA	MONITORAGGIO	TERAPIA FARMACOLOGICA
<b>Paziente asintomatico</b>	Nessuno	Valutazione a 48 ore dalla diagnosi e se stabile monitoraggio ogni 72 ore fino a tampone di guarigione	Nessuno
<b>Paziente paucisintomatico</b>	Febbre (>37,5°C), tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea		<b>Trattamento sintomatico</b> con FANS (secondo tabella 1) in caso di febbre o dolori articolari o muscolari; sedativi della tosse ad azione periferica
<b>Paziente con sintomi lievi Età &lt; 65 anni</b>	Febbre (>37,5°C), tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie		<b>Trattamento sintomatico</b> con FANS (secondo tabella 1) in caso di febbre o dolori articolari o muscolari; sedativi della tosse ad azione periferica
<b>Paziente con sintomi lievi-moderati di età &lt;65 anni con fattori di rischio*</b>  <i>* Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva Insufficienza renale cronica, i Broncopneumopatia severa Immunodeficienza primitiva o acquisita BMI ≥30 kg/m2 Malattia cardiovascolare grave Diabete mellito non compensato</i>	Febbre (>37,5°C), tosse, dispnea da lieve a moderata		<b>Terapia antivirale:</b> Molnupinavir: 4 cp BID per 5 giorni (entro 5 gg dalla comparsa dei sintomi)  Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): 3 cp BID per 5 giorni (entro 5 gg dalla comparsa dei sintomi)  Remdesivir 1 fl ev die per 3 gg consecutivi (entro 7 gg dalla comparsa dei sintomi)  <b>Trattamento sintomatico</b> con FANS (secondo tabella 1) in caso di febbre o dolori articolari o muscolari; sedativi della tosse ad azione periferica
<b>Paziente con sintomi lievi-moderati età &gt;65 anni con fattori di rischio*</b>  <i>* BMI ≥30 kg/m2, oppure &gt;95° percentile per età e per genere Insufficienza renale cronica, i Diabete mellito non controllato o con complicanze croniche Immunodeficienza primitiva o secondaria Malattia cardio-cerebrovascolare BPCO e/o altra malattia respiratoria cronica (es. asma, fibrosi polmonare) Epatopatia cronica con compromissione epatica moderata o severa Emoglobinopatie Patologie del neuro-sviluppo e patologie neurodegenerative</i>			<b>Terapia antivirale:</b> Molnupinavir: 4 cp BID per 5 giorni (entro 5 gg dalla comparsa dei sintomi) Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): 3 cp BID per 5 giorni (entro 5 gg dalla comparsa dei sintomi) Remdesivir 1 fl ev die per 3 gg consecutivi (entro 7 gg dalla comparsa dei sintomi) <b>Trattamento sintomatico</b> con FANS (secondo tabella 1) in caso di febbre o dolori articolari o muscolari; sedativi della tosse ad azione periferica <b>Anticorpi Monoclonali</b> Per tutti i possibili trattamenti è prevista un'unica somministrazione entro 5 (max 10) giorni dalla diagnosi. La scelta dell'anticorpo monoclonale è in relazione alla sensibilità della variante di SARS-CoV-2 circolante.
<p><b>L'uso dei corticosteroidi a dosaggio pieno a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe ma solo in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.</b></p> <p><b>LA VALUTAZIONE CON IL PULSOSSIMETRO DIGITALE VA FATTA A RIPOSO E DOPO UN TEST DA SFORZO (WALKING TEST O SIT-UP PER UN MINUTO)</b></p>			

Illustriamo in Tabella 1 le caratteristiche dei FANS necessarie per il trattamento domiciliare rispetto alle singole molecole.

TABELLA 1

	<b>KETOPROFENE SALE DI LISINA</b>	<b>IBUPROFENE</b>	<b>NAPROSSENE</b>	<b>DICLOFENAC</b>	<b>ASPIRINA</b>	<b>NIMESULIDE</b>
<b>INDICAZIONI TERAPEUTICHE AIFA (INFIAMMAZIONE ALTE VIE RESPIRATORIE)</b>	X				X	
<b>EFFETTO ANTIPIRETICO</b>	X	X	X	X	X	
<b>EFFETTO ANALGESICO</b>	XX	X	X	X	X	X
<b>EFFETTO ANTINFIAMMATORIO</b>	XX	X	X	X	XX	X
<b>EFFETTO ANTIAGGREGANTE PIASTRINICO</b>	XX		X		XX	
<b>LIPOSOLUBILITA'</b>	XX	X	X	X		
<b>SAFETY CARDIOVASCOLARE</b>	XX	X	XX		X	X
<b>ASSOCIAZIONE CON STATINE</b>	X	X	X	X	X	
<b>ASSOCIAZIONE CON CARDIOASPIRINA</b>	X			X	nd	
<b>SAFETY GASTROINTESTINALE</b>	X	X	X	X	X	X
<b>SAFETY EPATICA</b>	X	X	X		X	

Legenda: X attività presente; XX attività presente ed elevata

## **Alcune FAQ e relative risposte:**

**L'esordio paucisintomatico o asintomatico della patologia SARS2-Cov19 è predittivo circa l'evoluzione della malattia?**

NO. L'esordio della patologia, soprattutto nei soggetti con profili di rischio, NON E' predittivo circa l'evoluzione della malattia, anzi, spesso, il paziente tende a sottovalutare la patologia.

**La terapia antivirale specifica (Nirmatrelvir/Ritonavir, Ab monoclonali, Mornupinavir) è da considerare nelle persone con esordio della patologia più aggressivo (febbre alta, malessere generale, non vaccinati con ciclo primario)?**

NO. A prescindere dall'esordio della patologia e dall'intensità dei sintomi correlati, la valutazione del rischio va effettuata sui fattori esistenti sul SINGOLO paziente. Quindi, la prescrizione della terapia specifica va instaurata il prima possibile, dopo l'effettuazione del tampone rinofaringeo, in relazione alle indicazioni AIFA.

**L'antibioticoterapia di "copertura" è sempre indicata?**

NO. Il SARS2-Covid 19 è una patologia virale, come tale è indifferente alla terapia antibiotica. Non esistono studi in letteratura che dimostrano una efficacia degli antibiotici sulla replicazione del virus o sulla evoluzione della malattia. La terapia antibiotica va presa in considerazione caso per caso, a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente, e solo in caso di eventuali patologie che possano suggerire la presenza di una superinfezione batterica e non prescritta come terapia specifica.

**La terapia con farmaci antinfiammatori è sufficiente nelle persone senza fattori di rischio specifico?**

In linea generale una terapia PRECOCE con farmaci antinfiammatori in soggetti in a.b.s. senza fattori di rischio specifici, che abbiano completato il ciclo di vaccinazione primario è sufficiente nella gestione della patologia. Ma, va sempre valutato il singolo caso, non potendo escludere fattori di rischio non noti o non riferiti dal paziente all'esordio della malattia.

**I farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti vanno sempre prescritti nei pazienti all'esordio della patologia nei pazienti ad alto rischio?**

NO. I farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti piastrinici non hanno alcun effetto nella fase di replicazione virale, possono essere utili, valutando il singolo caso, nei pazienti allettati od ipomobili per effetto dell'infezione, secondo le indicazioni in scheda tecnica. La posologia in questi casi è quella indicata per la profilassi della TEV.

**Per la prescrizione dei farmaci specifici antivirali attualmente approvati è necessario che il paziente abbia almeno 3 fattori di rischio noti per instaurare prontamente la terapia? Ad esempio età maggiore di 65 anni, diabete, obesità?**

NO. La sola presenza di un fattore di rischio tra quelli indicati dall'AIFA motiva la prescrizione di un farmaco specifico.

**Un paziente che non ha effettuato o completato il ciclo di vaccinazione primario e che non ha mai contratto il SARS2-COVID 19 è più a rischio di chi invece è immunizzato?**

SI'. I dati confermano che la mancata vaccinazione e quindi immunizzazione nei confronti di SARS-CoV-2 aumenta il rischio di malattia severa e di mortalità



## BIBLIOGRAFIA:

Ministero della Salute "Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2" 30/11/2020.

Gulmez SE et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Sep;80(3):599-6062015

Sestili P et al., Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? *Front Pharmacol.* 2020 Oct 7;11:579944

Kelleni et al., Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes *Biomedicine & Pharmacotherapy* 133 (2021) 110982

Scheda AIFA Corticosteroidi:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi\\_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc)

Bruce, E. et al., Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020, 9(8), 2586.

Parrella R et al., Corticosteroids and Delayed Conversion of SARS-CoV-2 RNA Nasopharyngeal Swabs in Hospitalized Patients With COVID 19 Pneumonia *Arch Bronconeumol* 2022 Apr;58:55-58.

Yang, C.; Liu, J.; Zhou, Y. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020, 10, 1-10.

Scaglione F. Utilizzo dei FANS nelle infezioni virali respiratorie, incluso COVID-19 Focus su ketoprofene sale di lisina *Clinical Practice Anno IV | n. 05 | 2022* <https://doi.org/10.36160/03112020.14>

Van Solingen R M et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin. *Am J Med.* 2001;111:285-289.

Stichtenoth DO et al., Effects of ketoprofen and ibuprofen on platelet aggregation and prostanoid formation in man *Eur J Clin Pharmacol* (1996) 51: 231–234

Colleluori G et al. Visceral fat inflammation and fat embolism are associated with lung's lipidic hyaline membranes in subjects with COVID-19. *Int J Obes (Lond).* 2022;26:1-9.

Kokki H et al. Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children. *Paediatr Anaesth.* 2002;12:313-316.

Sestili P and Fimognari C Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? *Front. Pharmacol.* 11:579944, 2020.doi: 10.3389/fphar.2020.579944

Canrong Wu et al., Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods *Acta Pharmaceutica Sinica B Volume 10, Issue 5, May 2020, Pages 766-788*

Arfè A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.

Masclee G M C et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One* 2018;13:e0204746

Hohlfeld T et al., High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance *Thromb Haemost* 2013; 109: 825–833

Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *NEJMed.* 2001;365(6):433-42.

*Redatto dal Centro Studi FIMMG Roma*

*Si ringrazia per il fondamentale contributo a questa semplice guida il Prof. Massimo Andreoni.*

*Si ringraziano, altresì, la Dr.ssa Maria Corongiu e la Dr.ssa Lara Morelli per il contributo alla revisione della parte relativa alla medicina generale, e la segreteria FIMMG Roma per l'elaborazione grafica.*