

Semne și simptome

Simptome la momentul prezentării				
	Guan et al. NEJM Huang et al Xu et al BMJ (cea mai mare cohortă)	Shi et al. LANCET	Yang et al. LANCET (pacienți critici)	
Generale				
Febră	473/1051 (43%)	18/21(86%)	46/52(88%)	82/99(83%) 40/41(98%)
48/62(77%)				
Mialgii	164/1051 (15%)		6/52(12%)	11/99(11%)
Cefalee	150/1051 (14%)	2/21(10%)	3/52(6%)	8/99(8%) 2/38(8%)
21/62(34%)				
Căi aeriene sup				
Rinoree	53/1081(5%)	5/21(24%)	3/52(6%)	4/99(4%)
Durere în gât	153/1081(14%)			5/99(5%)
Căi aeriene inf				
Dispnee	205/1081(19%)	9/21(43%)	33/52(64%)	31/99(31%) 22/40(55%)
2/63(3%)				
Senzatie de apăsare toracică		5/21(24%)		
Tuse	745/1081(68%)	15/21(71%)	40/52(77%)	81/99(82%) 31/41(76%)
50/62(81%)				
Expectorație	370/1081(34%)	3/21(14%)		11/39(28%)
35/62(56%)				
Hemoptizii	10/1081(1 %)			2/39(5%)
2/62(3%)				
Gastrointestinale				
Greață/ vărsături	55/1081(5%)	2/21(10%)	2/52(6%)	1/99(1%)
Diaree	42/1081(4%)	5/21(4%)		2/99(2%) 1/38(3%)
3/62(8%)				

Semne și simptome

- COVID-19 poate determina simptome generale, respiratorii, legate de căile aeriene inferioare și superioare- în special febră și tuse, și, mai rar, simptome gastrointestinale.
- Febra:
 - Frecvența febrei este între 48% și 98%. Aceste diferențe se datorează metodelor de măsurare utilizate în studii, nivelului diferit de severitate al bolii sau tulpinilor virale din anumite zone.
 - Absența febrei **NU** exclude infecția cu COVID-19

- manifestările gastrointestinale: până la 10% dintre pacienți pot prezenta inițial simptome gastrointestinale **de tipul greață și vărsături, care preced de regulă febra și dispneea** ([Wang et al. 2/7/20](#))
- “hipoxemia silențioasă”: unii pacienți pot dezvolta hipoxemie și insuficiență respiratorie, fără dispnee, în special vârstnicii ([Xie et al. 2020](#))
- examenul clinic este nespecific: aproximativ 2% dintre pacienți pot avea faringită sau hipertrofie amigdaliană ([Guan et al 2/28](#))

Evoluția naturală a bolii

Caracteristici generale:

- Vârsta medie 55,5 ani (68% bărbați)
- Expunerea la piața de alimente din Huanan, China (49%)
- Comorbidități (51%)
- Admiși în TI (23%)

	Z4- secție clinica	Z5 secție clinica	Z6 secție clinica	Z7 secție clinica	Z8 secție clinica/TI	Z9 TI	Z10 TI	Z11 TI
Probe recoltate din nazofaringe și secreții traheale (la pacienții intubați) pt rRT-PCR - COVID-19	Inițial are loc o replicare virală importantă		Scade replicarea virală, uneori asociată cu o deteriorare respiratorie tranzitorie		Insuficiență respiratorie, creșterea replicării virale și a viremiei sau scăderea replicării virale și suprainfecție			Durata eliminării virale este necunoscută
Oxygenoterapie	Nu		Oxygenoterapie	Oxygenoterapie pe mască facială	Oxygenoterapie pe mască facială, urmată de VM	VM		VM
Disfuncție de organ	Febra, tuse, dispnee (15%), pneumonie bilaterală (75%), limfopenie 35%, trombocitopenie 12%, scăderea		Insuficiență respiratorie cu recuperare spontană în cele mai multe cazuri		ARDS Se ia în considerare suprainfecția dacă apar semne de soc IRA posibilă			DA

	timpului de protrombina 30%, citoliză hepatică 30%		Disfuncție neurologică-improbabilă Tulburări de coagulare	
Co-infecția/suprainfecția	Improbabil		HAP/VAP și alte infecții nosocomiale	Imunosupresi importanta cu debut tardiv al infecțiilor
Antibiotice	Nu		Se ia în considerare antibioterapia	
Antivirale	Nu		Terapie antivirală în caz de deterioare	Da

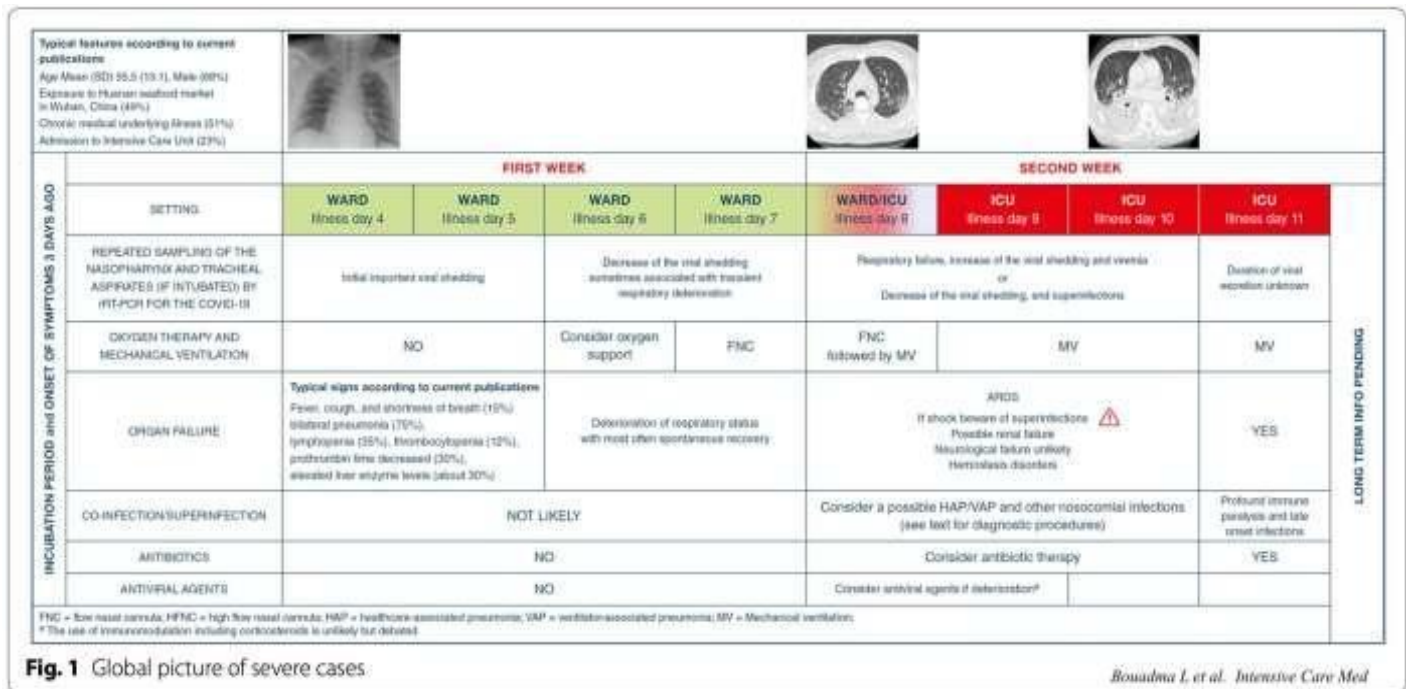


Fig. 1 Global picture of severe cases

Bouadma L, et al. Intensive Care Med

- Incubația este în medie de 4 zile, **cu variații între 2 și 7 zile**, cu un maxim de 14 zile ([Carlos del Rio 2/28](#)).
- Evoluția naturală a bolii severe (bazată pe analiza a multiple **cazuri** de către [Arnold Forest](#))

- Dispneea apare **la aproximativ 6 zile de la** expunere
- Admisia în spital după aproximativ 8 zile **de la** expunere
- **Admisie în TI după aproximativ 10 zile de la expunere.** Aceste perioade pot varia (unii pacienți pot fi stabili pentru câteva zile după admisie, pentru ca apoi starea lor să se **de**terioreze rapid)

Radiografie pulmonara & CT

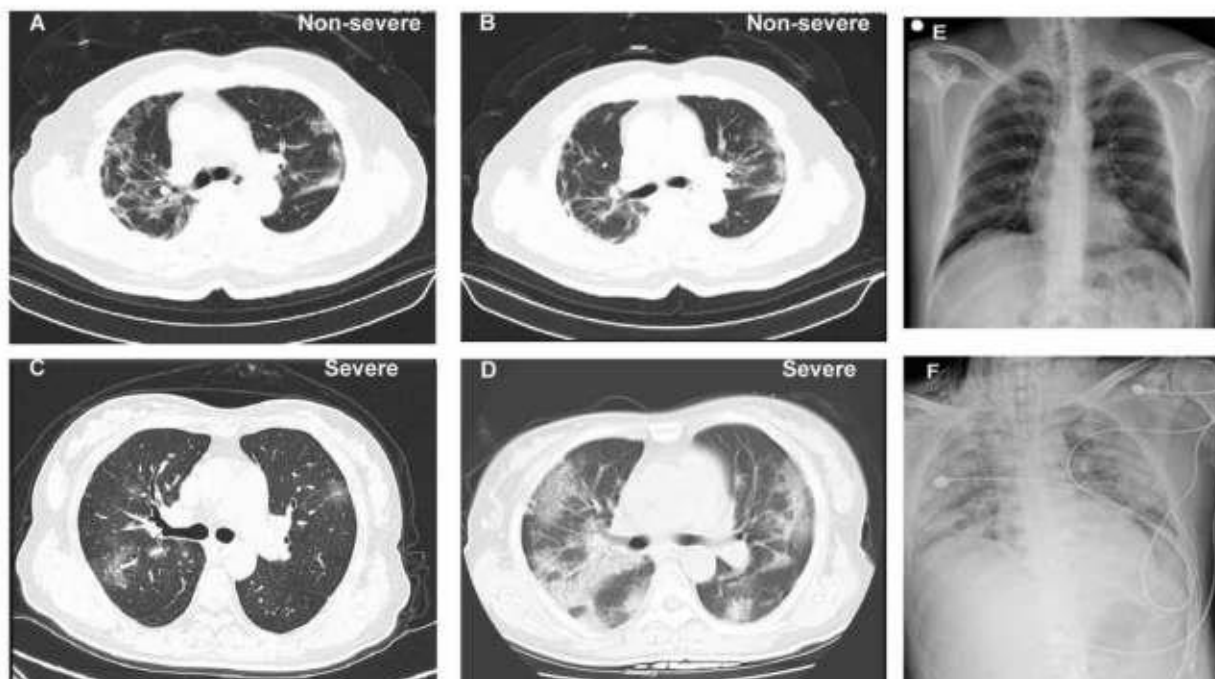
Descrierea generală a modificărilor imagistice pe radiografie și CT



Figure: First case of 2019 novel coronavirus in Canada
Chest x-ray shows bilateral, peribronchovascular, ill-defined opacities in all lung zones.

- Modificările **radiologice** tipice sunt opacitățile “în sticlă mată”, cu tendința de a se localiza în periferie și bazal ([Shi et al 2/24](#)). Numărul segmentelor pulmonare afectate este direct proporțional cu severitatea clinică a bolii. Cu timpul opacitățile vor conflua, **formând** consolidări mai dense.
- Modificările pot fi discrete pe radiografie (**vezi** exemplul de mai sus din [Silverstein et al](#)).
- Modificări neobișnuite, care ar trebui să orienteze spre un **alt** diagnostic sunt următoarele:
 - Colecții pleurale - **rar** (aprox 5%)
 - COVID-19 nu pare să cauzeze efect de masă?, caverne sau limfadenopatie

Figure S1. Representative chest radiographic manifestations in a non-severe and a severe case with COVID-19



Transverse chest computed tomography imaging from a 50-year-old male with non-severe COVID-19, at 8 days after hospital admission (Panel A) and at 15 days after hospital admission (following the receipt of supportive treatment) (Panel B) showing multilobular and subpleural ground-glass opacity and consolidation. The transverse chest computed tomography imaging from a 60-year-old female with severe COVID-19 at 1 day after hospital admission (Panel C) showing multilobular ground-glass opacity and consolidation and at 4 days after hospital admission (following the receipt of supportive treatment) showing rapid radiologic progression, evidenced by multilobar subsegmental consolidation (Panel D).

Chest X-ray imaging from a 39-year-old male with non-severe COVID-19 after hospital admission demonstrating minor infiltrates in the right lower lobe (Panel E) and from 49-year-old male with severe COVID-19 after hospital admission demonstrating diffuse patchy shadowing and consolidation (Panel F).

W Guan Z et al, NEJM 2020

Sensibilitatea și întârzierea apariției modificărilor imagistice

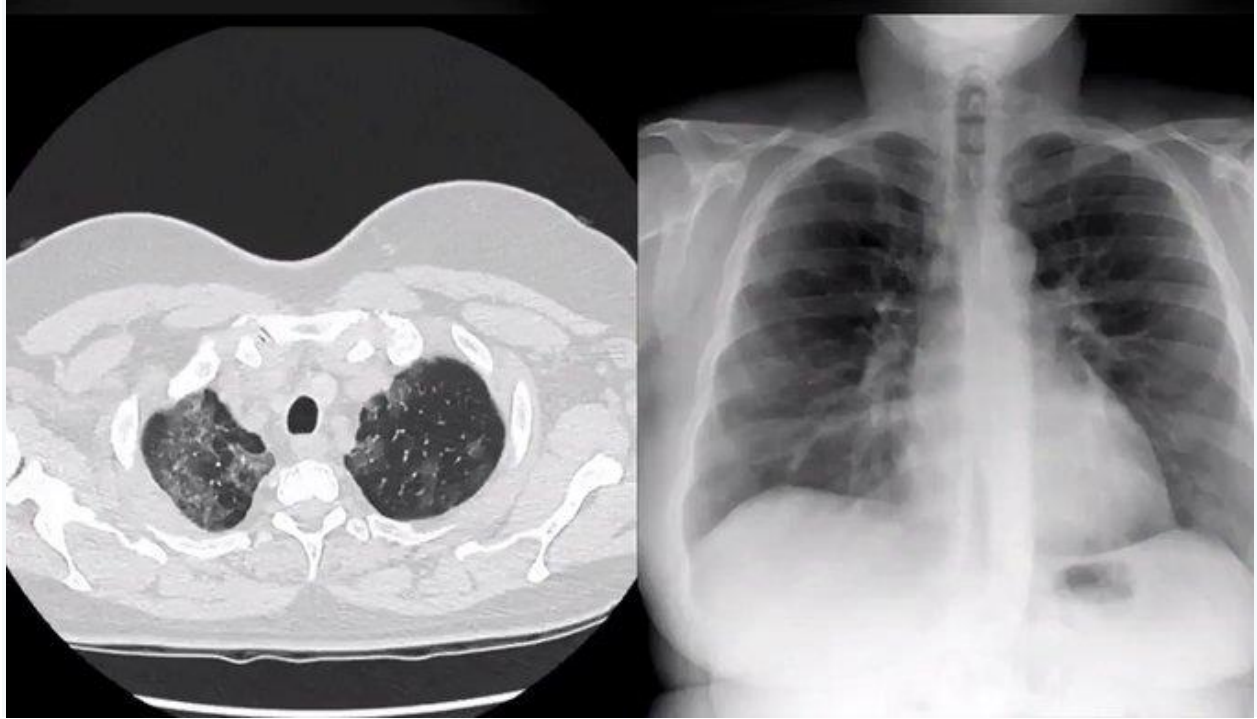
- Limite ale informațiilor disponibile
 - Neconcordanțe între datele existente, probabil explicabile prin nivele variate ale expunerii și ale severității bolii (cohortele, cu intensitate a expunerii și a severității bolii mai ridicate, sunt mai **probabil** să prezinte modificări radiologice).
- Sensibilitatea CT-ului?

- Sensibilitatea este ridicată în rândul pacienților cu test RT-PCR pozitiv. Cifrele exacte sunt variabile datorită lipsei criteriilor la momentul **actual**, care definesc exact când un CT poate fi considerat **sugestiv**
 - Sensibilitate de 86% (840/975) în [Guan et al.](#).
 - **??? Specificitate** de 97% (580/601) în [Ai et al.](#) **??? (3% din pacienții pozitivi au CT normal)**
- În cazul pacienților cu simptome generale, dar fără simptome respiratorii, CT-ul este mai puțin sensibil (probabil 50%) ([Kanne 2/27](#)).
- Apariția modificărilor CT înaintea simptomelor?
 - [Shi et al](#) au investigat prin CT toracic 15 membri ai personalului medical, care au fost expuși infecției cu COVID-19, înainte ca aceștia să dezvolte simptome.
 - Consolidările în “sticlă mată” au fost vizibile în 14/15 cazuri. 9/15 pacienți au avut modificări pulmonare periferice (unii bilateral, alții unilateral).
 - Apariția modificărilor CT înaintea dezvoltării simptomelor este compatibilă cu starea de purtător asimptomatic (discutată anterior).
- Radiografia toracică
 - Sensibilitatea este mai slabă pentru opacități discrete. În [Guan et al.](#) sensibilitatea a fost de 59%, față de 86% pentru CT.



[Martin Schranz](mailto:martinpschranz)@martinpschranz

Quality CT/XR images on proven COVID-19 provided by Prof. Dr. Filippo Cademartiri,
Chairman of Radiology , Marche - Italy.



484

[10:45 PM - Mar 5, 2020](#)

[Twitter Ads info and privacy](#)

273 people are talking about this

Ecografia pulmonară

[\(back to contents\)](#)

Tehnica

- Pentru a crește rata de succes, este necesară o examinare amănunțită (se examinează întreg câmpul **pulmonar**, “**din aproape in aproape**” pentru a vizualiza cât mai mult parenchim). Ecografia pulmonară simplă, punctuală va rata leziunile focale “în sticlă mată”.
- COVID-19 produce modificări focale pe CT. Acestea vor fi ratate dacă nu este vizualizat/ investigat țesutul anormal.

Modificări

- Modificările ultrasonografice par să fie în corelație perfectă cu modificările CT și anume:
 - Modificările în sticlă mată produc linii Kerley B (izolate sau grupate).
 - Zonele cu modificări de consolidare periferică din CT apar și pe examinarea ultrasonografică.
 - A se vedea lucrarea [Huang et al](#) pentru exemplificarea corelațiilor între ecografie și CT.
- Atât pe CT cât și ultrasonografic, modificările sunt mai frecvente în segmentele pulmonare posterobazale.

Performanța

- Sensibilitatea ecografiei pulmonare nu este clar determinată.
 - Variabilă în funcție de severitatea bolii, gradul de obezitate și rigurozitatea investigației.
 - Statistic pare să se situeze între cea a **radiografiei** și a **CT-ului** (probabil ~70%?). La momentul actual nu exista date clare, însă se poate extrapola, corelând cu experiența ultrasonografică din alte forme de pneumonie.
- Specificitate **este** foarte redusă. Liniile Kerley B și consolidările “în sticlă mată” sunt vizibile în orice boală interstițială sau pneumonie. Așadar, sunt necesare corelații clinice și comparații cu examinările anterioare (dacă acele modificări erau deja prezente și sunt de tip cronic **etc.**)

Abordarea generală a imagisticii

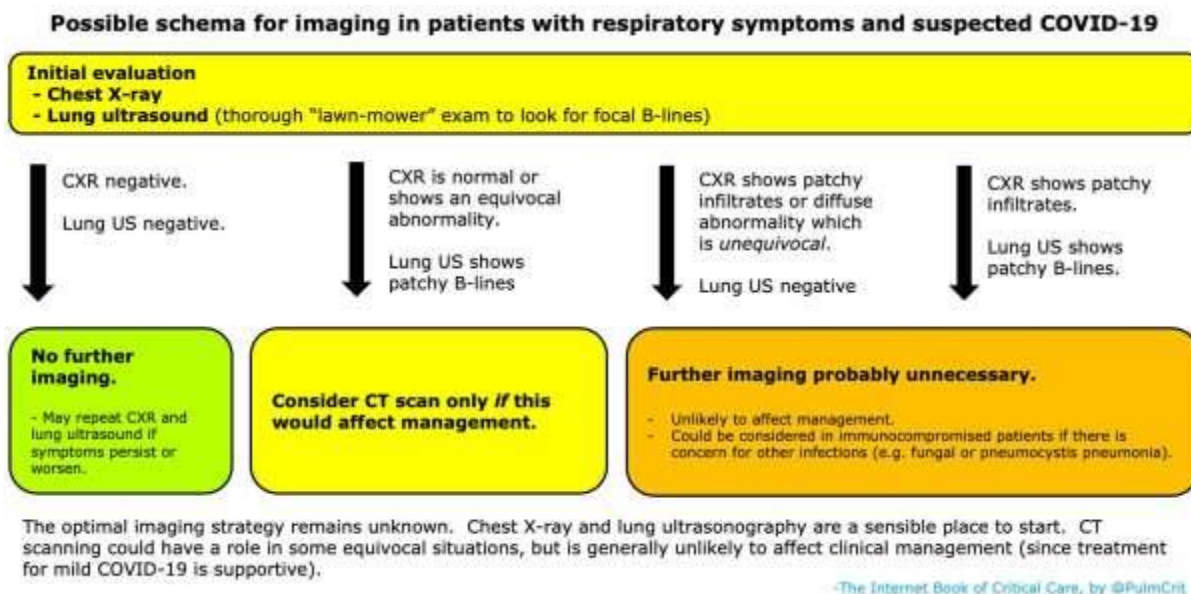
[\(back to contents\)](#)

Toate mijloacele sunt nespecifice

- Toate metodele imagistice de mai sus sunt nespecifice. Modificările “în sticlă mată” pot fi cauzate de un spectru larg de patologii – pneumonii interstițiale, bacteriene, idiopatice. De exemplu, la momentul actual, un pacient din SUA cu modificări pulmonare de tipul “sticla mată” pe CT, are un risc mai mare să aibă o pneumonie cu virus Influenta sau Virus Respirator Sincizial decât o pneumonie cu COVID-19.
- Din punct de vedere imagistic pneumonia cu COVID-19 nu poate fi diferențiată de alte forme de pneumonie.
- Imagistica poate ajuta în diferențierea COVID-19 de alte afecțiuni non-pulmonare (ex. sinuzită, boală virală non-pulmonară).
- Metodele imagistice doar adaugă informații despre pacient și trebuie obligatoriu integrate în contextul clinic.

Abordare imagistică posibilă a COVID-19

- Mai jos este prezentat un algoritm pentru pacienții care se prezintă cu simptome respiratorii și au probabilitate **de** infecției cu COVID-19.
- Trebuie descurajată tentația de a efectua CT tuturor acestor pacienți. În majoritatea cazurilor, examinarea CT nu va aduce un plus semnificativ de informații, comparativ cu radiografia și ecografia.
- Din perspectiva specialiștilor de terapie intensivă, informațiile aduse de o eventuală examinare CT la acești pacienți, foarte puțin probabil pot schimba management-ul terapeutic al acestora (toți vor avea infiltrate pulmonare difuze)



more information:

- [RSNA focus page on coronavirus](#)

Bronchosopia

[\(back to contents\)](#)

-
- Riscurile bronhoscopiei:
 - Poate cauza o agravare a stării clinice la acești pacienți (prin instilare de soluție salină sau sedare)
 - Risc **ENORM** de transmitere către personalul medical.
 - Consumatoare de resurse (măști N95, personal medical) – resurse ce pot lipsi în caz de epidemie majoră.
 - Beneficii:
 - Beneficiu discutabil având în vedere natura strict suportivă a tratamentului actual.

- Concluzii:
 - Poate fi luată în considerare la pacienții cu indicație anterioară certă de bronhoscopie (ex. pacienți imunocompromiși bănuți de infecție cu *Pneumocystis carinii* sau pneumonie fungică).
 - Nu se recomandă a fi efectuată **doar** în scopul explicit al diagnosticării COVID-19 ([Bouadma et al.](#)).

Analize de laborator

[\(înapoi la cuprins\)](#)

Admission laboratory pattern in patients with COVID-19

	Guan et al NEJM (largest cohort)	Shi et al Lancet	Chen et al Lancet	Huang et al. Lancet	Xu et al. BMJ
WBC count	4.7 (3.5-6)	7.8 (2.5)	7.5 (4)	6.2 (4-10.5)	4.7 (3.5-5.8)
Platelet count	168 (132-207)	213 (100)	214 (79)	164 (132-263)	176 (136-215)
Lymphocyte count (normally >1)	1 (0.7-1.3)	1 (0.3)	0.9 (0.5)	0.8 (0.6-1.1)	1 (0.8-1.5)
Hemoglobin	13.4 (12-15)	12.7 (1.3)	13 (1.5)	12.6 (11.8-14)	13.7 (12.9-15.2)
ALT (U/L)		51 (25)	39 (22-53)	32 (21-50)	22 (14-34)
AST (U/L)		48 (21)	34 (26-48)	34 (26-48)	26 (20-32)
Bilirubin uM/L (normal range 5-22 uM/L)		14 (4)	15 (7)	12 (10-14)	
Creatinine (normal range up to ~80-100 uM)		68 (15)	76 (25)	74 (58-86)	72 (61-84)
Prothrombin time (normal range ~12.7-15.4)		10.5 (0.4)	11 (2)	11 (10-12.4)	
APTT (normal range ~21-37 seconds)		34 (7)	27 (10)		
Thrombin time (normal range ~15-18.5)		32 (8)			
Fibrinogen mg/dL		192 (350)			
D-dimer (mg/L) – (NI range seems to vary?)		6.9 (1.1)	0.9 (0.5-2.8)	0.5 (0.3-1.3)	0.2 (0.2-0.5)
Creatinine kinase			85 (51-184)		
LDH (normal range up to 250 U/L)			336 (260-447)	286 (242-408)	205 (184-260)
C-Reactive Protein mg/L		61 (40)	51 (42)		
Procalcitonin	<0.5 in 95% patients		0.5 (1)	0.1 (0.1-0.1)	0.04 (0.03-0.06)
Erythrocyte sedimentation rate (ESR)			50 (23)		
Ferritin			808 (490)		

Laboratory findings are generally nonspecific. Substantial *deviation* from these values might argue *against* a diagnosis of COVID-19. However, in most cases, laboratory findings are unlikely to be tremendously helpful.

-The Internet Book of Critical Care, by @PalmCrt

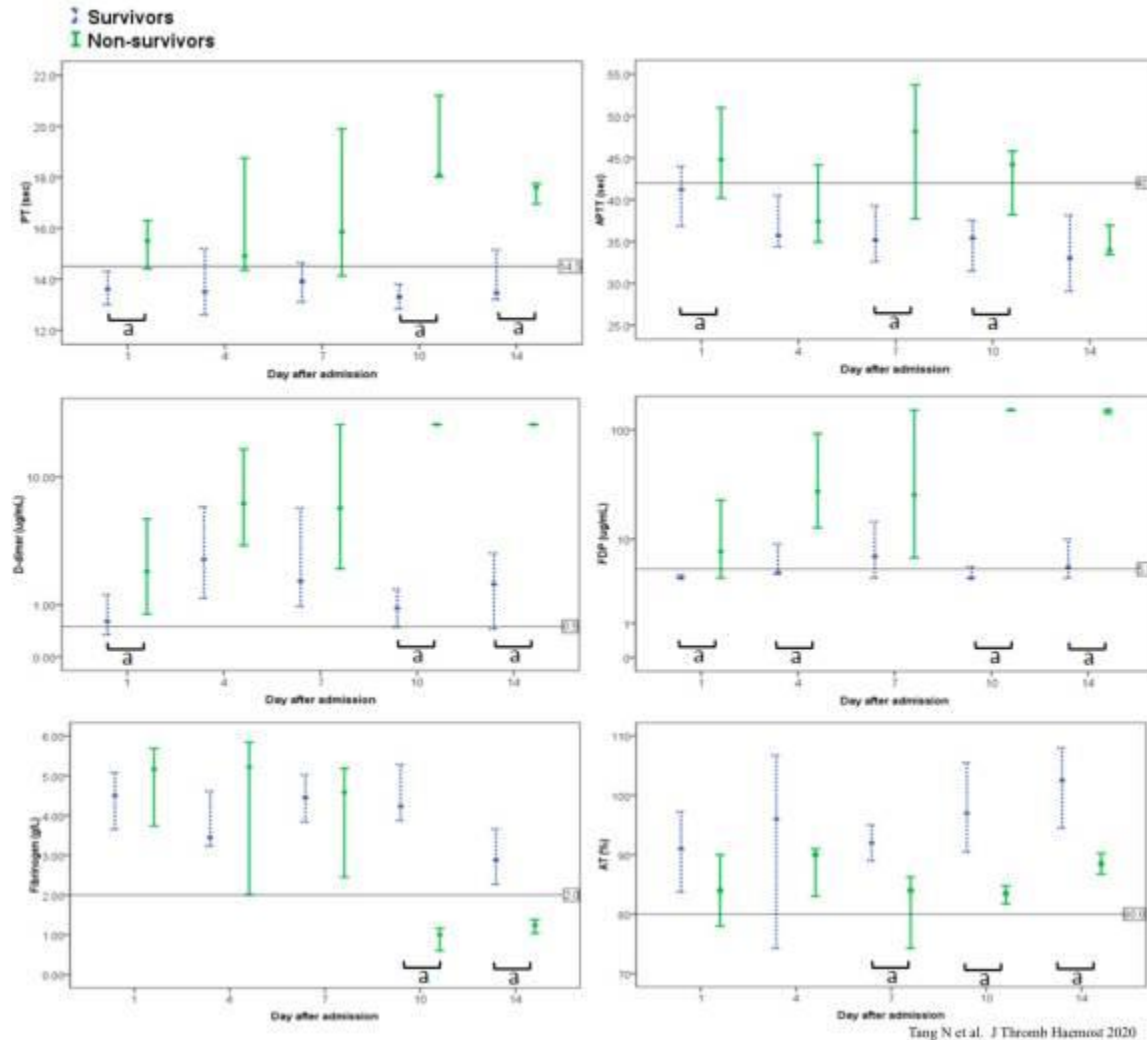
Hemograma

- **numărul de leucocite** este în limite normale
- limfopenia este comună, apare la **aproximativ 80%** din pacienți ([Guan et al 2/28](#), [Yang et al 2/21](#)).
- trombocitopenie ușoară (**rar scad sub 100.000 / mm³**)
- trombocitopenia severă este un semn de prognostic rezervat ([Ruan et al 3/3](#))

Coagularea

- Probele de coagulare sunt în general în limite normale, cu nivele crescute de D-dimeri (table above).
- CID în evoluție, cu un prognostic rezervat (figura alaturata)([Tang et al. 2020](#)).

Disseminated intravascular coagulation seems to be a common finding in patients who do not survive COVID-19.



Markeri inflamatori

Procalcitonina

- COVID-19 nu se asociază cu creșteri ale procalcitoninei. La 95% din pacienți nivelul de procalcitonină este sub 0,5 ng/ml. ([Guan et al 2/28](#)).
- Nivelele crescute de procalcitonină pot sugera prezența unei pneumonii bacteriene. Pentru pacienții confirmați cu COVID-19, creșterea procalcitoninei în dinamică poate sugera o infecție bacteriană suprapusă.

Proteina C reactivă (PCR)

- COVID-19 crește CRP. Aceasta pare **să se coreleze** severitatea și prognosticul bolii. La un pacient cu insuficiență respiratorie severă și o PCR normală se iau în considerare **alte etiologii** (cum ar fi insuficiența cardiacă).
- [Young și colab. 3/3](#) au găsit niveluri scăzute de PCR la pacienții care nu necesită oxigenoterapie (medie 11 mg /L, interval interquartil 1-20 mg / L) comparativ cu pacienții care au devenit hipoxemici (medie 66 mg / L, interval interquartil 48-98 mg / L) .
- [Ruan și colab. 3/3](#) au descoperit că **nivelele de PCR se corelează** cu riscul de mortalitate (pacienții supraviețuitori aveau o PCR **cu valoare mediană** de ~ 40 mg / L, cu un interval interquartil de ~ 10-60 mg / L, în timp ce pacienții care au murit aveau o medie de 125 mg / L, cu un interval interquartil de ~ 60-160 mg / L) (figura de mai jos în secțiunea despre [prognostic](#)).

Utilitatea PCR în diagnosticul diferențial

- PCR **poate fi utilă pentru diagnosticul gripei și al altor viroze** respiratorii (de ex. RSV). Detectarea altor virusuri respiratorii nu **excluează coinfectia cu virusul COVID-19**. Cu toate acestea, o explicație alternativă pentru simptomele pacientului ar putea reduce substanțial indiciile de suspiciune pentru COVID-19.
- Panourile virale convenționale disponibile în unele spitale vor testa „coronavirus”.
 - Acest test nu funcționează pentru COVID-19!
 - Acest test PCR pentru „coronavirus” este conceput pentru a evalua patru coronavirusuri care cauzează de obicei boli ușoare.
 - În mod ironic, un test convențional pozitiv pentru „coronavirus” face de fapt mai puțin probabil ca pacientul să aibă COVID-19.

Culturile de sânge??? trebuie efectuate conform indicațiilor obișnuite.

Testare specifică pentru COVID-19

[\(înapoi la cuprins\)](#)

În prezent în Statele Unite, toate testările sunt efectuate de către laboratoarele de referință ale statului. Colectarea și testarea eșantioanelor trebuie coordonate cu departamentul de sănătate.

Specimene

- (1) Tamponul nazofaringian trebuie trimis.???
- (2) Dacă pacientul este intubat, trebuie efectuat aspirat traheal.

- (3) Opțiunile pentru un pacient care nu este intubat pot fi lavajul bronhoalveolar sau sputa indusă. Totuși, obținerea acestor probe poate prezenta un RISC substanțial de transmitere.
 - Este discutabilă efectuarea acestor teste în scopul unic de a diagnostica infecția cu coronavirus (vezi secțiunea de mai jos despre [bronhoscopie](#)).

Limitări în determinarea performanței RT-PCR

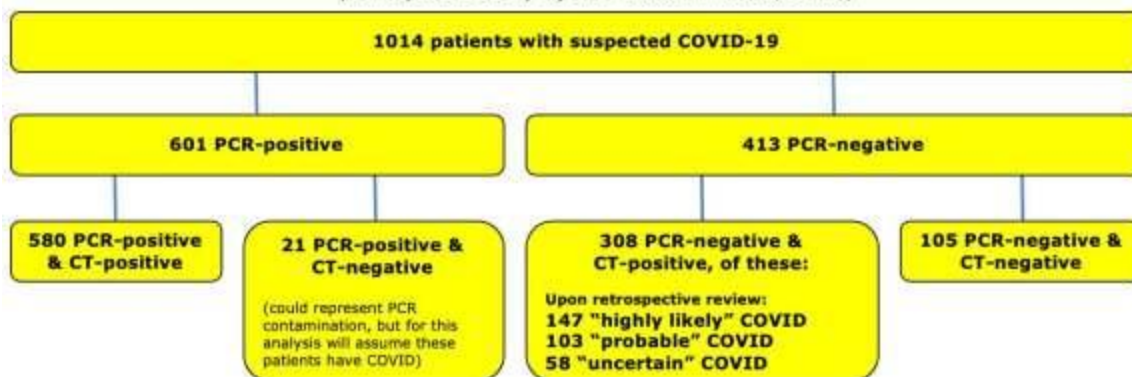
- Există câteva limitări majore, ceea ce face dificilă cuantificarea cu exactitate a performanței RT-PCR.
- (1) RT-PCR efectuat pe tamponare nazale depinde de obținerea unui eșantion suficient de adânc. Tehnica slabă va determina performanța analizei PCR.
- (2) COVID-19 nu este o boală binară, ci mai degrabă există un spectru de boală. Pacienții bolnavi cu sarcină virală mai mare pot fi mai susceptibili să aibă un test pozitiv. De asemenea, prelevarea timpurie a probelor poate evidenția o sensibilitate mai mică decât prelevarea ulterioară.
- (3) Majoritatea studiilor actuale nu indică un „standard de aur” pentru diagnosticul COVID-19. De exemplu, la pacienții cu tomografie pozitivă și RT-PCR negativă, este frustrant dacă acești pacienți au cu adevărat COVID-19 (este o scanare CT falsă-positivă sau o RT-PCR fals-negativă?).
- (Serologiile convalescente ar putea rezolva această problemă, dar aceste date nu sunt încă disponibile.)

Specificitate

- Specificitatea pare a fi ridicată (deși contaminarea poate duce la rezultate fals pozitive).

Relative performance of PCR vs. CT scan?

(Retrospective study by Ai T et al. in Wuhan, China)



		If probable & uncertain pts DON'T have COVID	If probable & uncertain pts DO have COVID
PCR assay			
	Sensitivity	601/748 = 80%	601/909 = 66%
	Specificity	(Assumed 100% for this analysis)	
CT scan			
	Sensitivity	727/748 (97%)	888/909 (98%)
	Specificity	727/888 (82%)	888/888 (100%)

Attempts to sort out sensitivity & specificity in the largest radiographic series. Lack of a gold-standard diagnosis makes this ambiguous. Depending on what assumptions we make, performance of PCR & CT may vary somewhat.

-The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

Sensibilitatea pare să nu fie foarte crescută

Sensibilitatea comparativ cu scanările CT

- Într-o serie de cazuri diagnosticate pe baza criteriilor clinice și a scanărilor CT, sensibilitatea RT-PCR a fost de numai ~ 70% (Kanne 2/28).
- Sensibilitatea variază în funcție de presupunerile făcute în cazul pacienților cu rezultate discordante (de exemplu, între 66-80%; vezi figura de mai sus) ([Ai și colab.](#)).

Printre pacienții cu COVID-19 suspectat și un RT-PCR inițial negativ, RT-PCR repetat a fost pozitiv la 15/64 pacienți (23%). Acest lucru sugerează o sensibilitate la RT-PCR sub 80%. Conversia de la RT-PCR negativ la pozitiv pare să dureze câteva zile, scanarea CT aducând adesea dovezi ale bolii cu mult înaintea pozitivizării RT-PCR ([Ai și colab.](#)).

Concluzii

- **RT- PCR** pare să aibă o sensibilitate **medie de 75%**.
- O singură **probă RT-PCR negativă nu exclude o infecție cu COVID-19** (mai ales dacă este obținută dintr-o sursă nazofaringiană și dacă este luată relativ timpuriu în cursul bolii).
- Dacă RT-PCR este negativ, dar suspiciunea pentru COVID-19 **rămâne, atunci izolarea continuă și se repetă prelevarea de probe câteva zile mai târziu**

Principiu cheie: tratament suportiv pentru pneumonia virală

[\(inapoi la cuprins\)](#)



Principiu general: de evitat COVID-19

- Știm cum să tratăm o pneumonia virală severă, **cu ARDS**. Am făcut asta de ani întregi
- Nu exista încă nicio dovadă convingătoare că **principiile** de tratament ale COVID-19 sunt substanțial diferite de tratarea altor forme de pneumonii virale (de ex gripa)
- Strategia esențială a tratamentului pentru COVID-19 este **cea suportivă**, fiind efectuată în același mod în care ar beneficia orice pacient cu pneumonie virală severă. De exemplu, dacă ar fi necesar să se **trateze ca o gripă (fără oseltamivir)**, s-ar face o **treabă excelentă**.
- În următoarele rânduri vă prezentăm mici ajustări în tratamentul pe **care trebuie să îl asigurăm**, care ar putea aduce beneficii în **vindecarea COVID-19**. Cu toate acestea, tratamentul este în mare același ca cel al oricărei pneumonii virale.

Informații despre terapia antivirală

[\(inapoi la cuprins\)](#)

Limitele terapiei antivirale

- Nicio terapie antivirală nu s-a dovedit a fi eficientă pentru tratarea COVID-19 la oameni. Există multiple studii randomizate controlate (RTC) în desfășurare, în **speranța** că vor aduce mai multe **informații / dovezi**
- Oricând există ocazia, pacienții ar trebui înrolați în **astfel de trialuri**

Câteva informații despre **medicamentele** mai des utilizate:

- Includerea în acest capitol NU este o recomandare de folosire a unuia sau mai multora dintre aceste medicamente. Aceasta precizare este adusă cu scopul de a ne ajuta să înțelegem cum funcționează aceste terapii medicamentoase.
- Se pune **accentul** pe lopinavir/ ritonavir și pe chloroquină, deoarece aceste medicamente sunt disponibile la momentul actual.
- Medicii sunt încurajați să **evaluateze** dovezile disponibile și să tragă propriile concluzii în legătură cu utilizarea acestor medicamente în tratamentul pacienților.
- Dacă aveți experiență, dovezi noi sau opinii despre terapia antivirală, vă rugăm să le **expuneți** pe forumul de discuții COVID-19 [aici](#).

Terapie unică vs asocieri medicamentoase??

- O altă întrebare este **dacă un singur medicament ar funcționa sau dacă este necesară o combinație de mai multe preparate antivirale.**
- Analog terapiei **anti- HIV**, este posibil ca doua sau trei antivirale lucrând sinergic **să fie mai eficiente.** Totuși asocierile de agenți antivirali ar putea crește toxicitatea (în special cardiacă).

Indicații pentru terapia **antivirală: când și cui ???**

Când ??

- **Datele** retrospective despre SARS sugerează că tratamentul precoce (de ex: în primele 1-2 zile de la admisie) ar putea fi mai eficient decât administrarea terapiei antivirale în momentul apariției disfuncțiilor severe de organ. ([Chan 2003](#)). Acest aspect este **sinergic** cu datele despre **gripă**, care sugerează o fereastră strictă de tratament, **ce survine relativ** devreme în evoluția bolii.

Cui ??

- Majoritatea a pacienților **va avea** o evoluție favorabilă, fără a necesita terapie antivirală
- **Cu toate acestea, neadministrarea terapiei antivirale în cazul unei evoluții în agravare ar putea duce la omiterea unei ferestre terapeutice precoce, în care cursul bolii ar putea fi influențabil.**

-
- ????

Identificarea factorilor predictivi ai unei evoluții nefavorabile ar putea fi utilă în inițierea unei terapii antivirale cât mai precoce? (de vazut în secțiunea urmatoare pentru prognostic).

aici trebuie revazut textul original

Remdesivir

[\(inapoi la cuprins\)](#)

-
- Remdesivir ar putea fi un antiviral excelent, bazat pe un studiu care include date despre **Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)** *in vitro* și la animale (e.g. [Sheahan 2020](#)).
 - Din păcate, remdesivir nu este disponibil în scop comercial. Remdesivir a fost utilizat pentru unul din primii pacienți cu COVID-19 în Statele Unite ([Holshue 2020](#)).
 - Remdesivir este folosit într-un **studiu sponsorizat de Institutul Național de Alergii și Boli Infecțioase din Statele Unite (NIAID)**. Includerea într-un **studiu clinic** este cea mai dorită abordare a terapiei antivirale (dacă este fezabilă).

Lopinavir/Ritonavir (KALETRA)

[\(inapoi la cuprins\)](#)

Descriere generală

- Aceasta este o combinație de agenți antivirali utilizați în tratamentul HIV (incluzând profilaxia post expunere, după punctia accidentală)
- Comparativ cu remdesivir, lopinavir/ritonavir are avantajul că este disponibil pe scară largă și are un profil toxic **stabil** (există efecte adverse și interacțiuni medicamentoase cunoscute, dar acestea sunt în general **bine tolerate**).
- **Combinăția Lopinavir/ritonavir pare să acționeze sinergic cu ribavirin. Studiile disponibile despre infecția cu SARS si MERS la om au combinat acești trei agenți.** Este posibil ca această combinație de antivirale să fie **necesară pentru eficiență** (putând explica eșecul **oricăruia dintre preparate în terapie unică**). Un studiu recent despre monoterapia cu lopinavir/ritonavir **nu a fost demonstrat eficiența**, sugerând că tripla terapie cu lopinavir/ritonavir/ribavirin ar putea fi necesară. ([Young 3/3/20](#))

Mecanismul de acțiune

- Lopinavir și ritonavir sunt inhibitori de proteaze care blochează replicarea virală
- Lopinavir pare a fi agentul care acționează pe virus. Ritonavir este un inhibitor de CYP3A, care funcționează prin reducerea metabolismului lopinavirului, astfel crescând nivelele de lopinavir

In vitro data

- Lopinavir a demonstrat o activitate antivirală *in vitro* împotriva SARS, la o concentrație de 4 microg/ml. Cu toate acestea, în combinație cu ribavirin, lopinavir pare să fie considerabil mai eficient, cu o concentrație inhibitorie de 1 microg/ml (Chu et al. 2004).
- ??? concentrațiile de varf și din plasma ale lopinavir sunt de 10 și 5.5 ug/ml (Chu et al. 2004).

Studii pe modele animale

- Lopinavir/ritonavir a fost eficient împotriva MERS-CoV pe un model de primat (Chan 2015).

Studii la om

Chu et al. 2004: Discuții deschise înainte/după studiul despre SARS.

- 41 pacienți tratați cu lopinavir/ritonavir plus ribavirin au fost comparați cu 111 pacienți tratați doar cu ribavirin. Au existat diferențe între grupuri (pacienții tratați cu lopinavir/ritonavir au avut nivele inițiale de lactat dehidrogenaza (LDH) mai scăzute)
- Numărul evoluțiilor clinice nefavorabile (ARDS sau deces) a fost mai mic în grupul cu triplă asociere (2.4% vs. 29%). Aceste diferențe persistă în modele multivariabile, care au încercat să corecteze diferențele dintre grupuri
- Utilizarea de lopinavir/ritonavir a fost corelată cu o reducere dramatică în încărcătura virală
- Toți pacienții au primit ribavirin. Doza de încărcare orală a fost de 4 g, urmată de 1,2 g po la 8 h (sau 8 mg/kg iv la 8h), timp de 14 zile.

Chan et al. 2003: Studiu retrospectiv, multicentric, de cohortă despre SARS

- 75 pacienți tratați cu lopinavir/ritonavir au fost comparați cu grupuri control (pe baza sexului, vârstei, comorbidităților, nivelelor de LDH, utilizarea pulsterapie cu steroizi)
- Tratamentul inițial cu lopinavir/ritonavir combinat cu ribavirin s-a corelat cu o mortalitate scăzută (2.3% versus 16%). Cu toate acestea, terapia de salvare cu lopinavir/ritonavir (deseori fără utilizarea concomitentă de ribavirin) nu a sugerat

nicio diferență. Doza de încărcare de ribavirin a fost de 2.4 g, urmată de 1.2 g po la 8 h (sau 8 mg/kg iv la 8 h) timp de 10-14 zile.

[Park et al. 2019](#): Studiu de cohortă, retrospectiv, despre profilaxia postexpunere pentru MERS

- **studiu ce a inclus** 22 de pacienți cu expunere cu risc înalt la un singur pacient cu MERS (vezi tabelul următor). Pentru grupul control au fost selectate **patru** spitale cu epidemie de MERS.
- Profilaxia post expunere a constat în asocierea de lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg x 2 pe zi, pentru 11-13 zile) **cu** ribavirin (2000 mg doza de încărcare, apoi 1200 mg la 8 h pentru 4 zile, apoi 600 mg la 8 h pentru 6-8 zile).
- Infecția cu MERS nu s-a manifestat la niciun pacient care a beneficiat de profilaxia postexpunere. Cu toate acestea, maniera în care grupul control a fost selectat (au fost selectate retrospectiv spitalele cu epidemii de MERS) a influențat probabil studiul în favoarea beneficiilor profilaxiei postexpunere.
- Terapia post-expunere a fost în general bine tolerată, deși **majoritatea pacienților a raportat** câteva efecte adverse (cel mai des greață, diaree, stomatită sau febră). **Probele de laborator** au **releat** cel mai frecvent anemie (45%), leucopenie (40%) și hiperbilirubinemie (100%).

[Young et al. 3/3/2020](#)

- Studiu **de** cohortă, care descrie 16 pacienți diagnosticați cu COVID-19 **în** Singapore. Din 6 pacienți cu hipoxemie, 5 **au fost** tratați cu lopinavir/ritonavir (200 mg/ 100 mg x 2 pe zi, jumătate din doza de lopinavir).
- Dintre acești 5 **pacienți**, doi s-au agravat, prezentând portaj nazo-faringian viral.
- Cauzele posibile ale acestui rezultat: doze scăzute de lopinavir/ritonavir, lipsa sinergismului ribavirinei și /sau inițierea **tardivă a terapiei**. Pentru discuțiile ulterioare - vezi PulmCrit blog [aici](#)

Alte evidențe, de calitate scăzută:

- Lopinavir/ritonavir a fost utilizat în tratamentul unui pacient cu COVID-19 ([Kim 2020](#)).
- Lopinavir/ritonavir a fost **eficient în** unele cazuri raportate de MERS ([Momattin 2019](#)).
- **Combinăția** Lopinavir/ritonavir este la momentul actual în curs de investigare în multiple studii clinice randomizate în China (niciunul în USA).

Table 1

Clinical and demographic characteristics of healthcare workers in the prophylaxis and non-prophylaxis groups

Characteristics	Total (N = 43)	PEP group (N = 22)	Non-PEP group (N = 21)	P-value
Age (years), median (IQR)	29.0 (24–33)	27.5 (24–33)	31 (28–43)	0.031
Female	28 (65.1)	15 (62.2)	13 (61.9)	0.666
Occupation				0.658
Doctor	19 (44.2)	9 (40.9)	10 (47.6)	
Nurse	24 (55.8)	13 (59.1)	11 (52.4)	
Protective equipment use				
Surgical mask	2 (4.7)	0	2 (9.5)	0.233
Gloves	3 (7.0)	0	3 (14.3)	0.108
Types of exposure situation*				
Direct care without aerosol-generating procedure	39 (90.7)	22 (100.0)	17 (81.0)	0.048
Airway suction	17 (39.5)	16 (72.7)	1 (4.8)	<0.001
Nebulizer treatment	15 (34.9)	15 (68.2)	0	<0.001
Intubation	6 (14.0)	5 (22.7)	1 (4.8)	0.185
Manual ventilation	3 (7.0)	2 (9.1)	1 (4.8)	>0.999
Cardiopulmonary resuscitation	2 (4.7)	0	2 (9.5)	0.233
Bronchoscopy	2 (4.7)	0	2 (9.5)	0.233
MERS-CoV infection	6 (14.0)	0	6 (28.6)	0.009

PEP, post-exposure prophylaxis; IQR, interquartile range; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus.

Values are no. (%) unless otherwise indicated.

* Several healthcare workers had more than one type of exposure, and duplicated exposures were recorded.

Dozaj

- (1) Lopinavir/Ritonavir ([Monografie](#) de pe MedScape)
 - Doza standard (și doza utilizată pentru coronavirus) este de 400 mg/100 mg po de două ori pe zi.
 - în general nu se ajustează doza în disfuncția renală
- (2) Ribavirin ([Monografie](#) de pe MedScape)
 - Nu se cunoaște dacă utilizarea sinergică a ribavirinei este folositoare
 - Cea mai buna terapie antivirală validată este probabil cea din [studiul](#) lui [Chu et al. 2004](#): doza de încărcare **de 4 g per os**, urmată de 1,2 g po la 8 h (sau 8 mg/kg iv la 8 h), **timp** de 14 zile

Contraindicații/ precauții ale utilizării de Lopinavir/ Ritonavir:

Reacții adverse severe:

- **hipersensibilitate**, angioedem
- Sindrom Stevens-Johnson/ Necroliza epidermică toxică/ eritem multiform
- Alungirea **intervalului qT**/ Torsada varfurilor
- Bloc atrioventricular, prelungire intervalului PR
- Hiperglicemie, hipertrigliceridemie
- Insuficiență renală
- Anemie, leucopenie, neutropenie
- Pancreatită
- Hepatotxicitate

Reacții adverse frecvente:

- Greață/ vărsături, diaree
- Insomnie, anxietate

Contraindicate în:

- Boli cardiace (boala cardiacă ischemică, cardiomiopatie, sindrom de qT lung)
- Hepatopatii

De monitorizat: nivelele transaminazelor

Tolerabilitate:

- în [Chu et al. 2004](#), 41 de pacienți cu SARS au tolerat lopinavir/ritonavir (un singur pacient a necesitat întreruperea tratamentului, datorită dublării nivelelor de transaminaze)
- In [Chan 2003](#), 75 de pacienți cu SARS au fost tratați cu lopinavir/ritonavir, fără a se raporta efecte adverse severe

Informații suplimentare

- [PulmCrit blog 3/4](#) discută în studiul Young despre dubla terapie versus tripla terapie
- mai multe informații despre acest subiect sunt disponibile într-un review recent al [Yao TT et al.](#)

Chloroquina

[\(înapoi la cuprins\)](#)

Descriere generală

- Cloroquina este utilizată pentru tratamentul malariei și al amibiazei. Prezintă activitate antivirală *in vitro*, dar nu a mai fost folosită până acum pentru tratamentul bolilor virale
- Profilul de toxicitate se pare că este acceptabil (este folosită pe scară largă pentru profilaxia malariei – deși la doze semnificativ mai mici decât cele luate în considerare pentru COVID-19).

Mecanism de acțiune

- Cloroquina pare să acționeze prin mai multe mecanisme:
- Interferențe cu receptorul celular ACE2 (cu potențial de eficiență asupra SARS și COVID-19)
- Alterarea acidifierii endozomilor, care interferează cu transportul intracelular al virusului
- Cloroquina are de asemenea proprietăți imunosupresoare ale căror efect benefic sau dăunător este momentan necunoscut (similar terapiei cu steroizi)

Date *in vitro*

- Datele *in vitro* derivate din utilizarea liniilor celulare arată că aceasta poate inhiba COVID-19, cu o concentrație inhibitorie **la 50% de 1** mmol – sugerând că ar putea fi atinse niveluri terapeutice la oameni (Wang 2020). Concentrația inhibitorie la 50% pentru SARS este aproape 9 micromoli, sugerând că aceasta ar fi mai eficient **împotriva** COVID -19 **decât împotriva** SARS (Al- Bari 2017).

Date pe modele animale

- Clorochina nu a avut vreun beneficiu **la șoarecii infectați** cu SARS (Bernard 2006)

Date din utilizarea la oameni

- Primele rapoarte publicate din China sugerează **potentiale** rezultate favorabile, dar datele extinse nu sunt **încă** disponibile (Gao 2020). Un consens de experți din China recomandă un tratament cu 500 mg clorochina per os de două ori pe zi pentru pacienții fără contraindicații (Zhi 2020). Este așteptată publicarea datelor clinice cu acest regim de tratament.

Dozaj ([Monograph](#) from MedScape)

- 500 mg clorochina fosfat conține 300 mg de clorochină
- Dozele recomandate de un grup din China pentru pacienții fără contraindicații sunt de 500 mg x 2 / zi per os pentru 10 zile; pot fi necesare ajustări în cazul alterării funcției renale/hepatice

Contraindicații/ precauții

Efecte adverse severe

- Alungirea **intervalului** qT/ Torsada vârfurilor
- Convulsii
- Reacții anafilactice
- Afectare neuromusculară
- Tulburări neuropsihiatrice (delir)
- Pancitopenie, neutropenie, trombocitopenie, anemie aplastică
- Hepatită

Efecte adverse comune

- Greață/ vărsături, diaree, dureri abdominale

- Tulburări de vedere, cefalee
- Sindrom extrapiramidal

Urmărire: hemograma seriată, interval qTc

Contraindicată în: **porfirie**, deficit de **G6PDH**, epilepsie, insuficiență cardiacă, infarct miocardic recent

Comentarii

- Datele din China cu privire la uzul pe scară largă a **clorochinei sunt incerte**
- Majoritatea articolelor nu menționează clorochina
- Câteva articole recomandă cu tărie clorochina (Zhi 2020, Gao 2020)
- Eșecul cu virusul Chikungunya: Clorochina era eficientă *in vitro* împotriva acestui virus, dar nu a avut efect *in vivo* la primare. **În plus** efectul său imunosupresor a dus la creșterea viremiei (Roques et al, 2018). Acest fenomen subliniază că efectul *in vitro* asupra liniilor celulare nu are neapărat corespondent în îmbunătățirea clinică (mai **ales dacă se** iau în considerare efectele complexe imunomodulatoare ale clorochinei). Sperăm ca date noi vor aduce îmbunătățiri în terapia antivirală.

Oseltamavir& alți inhibitori de neuraminidază

[\(înapoi la cuprins\)](#)

- Inhibitorii de neuraminidază nu par a avea efect pe COVID-19 (Tan et al 2004)
- Terapia empirică cu inhibitori de neuraminidază ar putea fi rezonabilă în timpul sezonului gripal la pacienții critici, dacă există suspiciunea că pacienții au pneumonie gripală
- Actualmente, în multe zone, pentru pacienții care se prezintă cu pneumonie virală este mult mai **probabilă etiologia** gripală decât COVID-19

Terapia antibacteriană

Terapia antibiotică empirică inițială

- Infecția necomplicată cu COVID-19 nu are indicație de antibioterapie.
- Există posibilitatea apariției suprainfecției și a pneumoniei bacteriene. În cazul acestei suspiciuni, trebuie **sc** obținute culturi bacteriene și determinat nivelul **procalcitoninei**, înainte de inițierea terapiei antibiotice empirice. În funcție de rezultatul culturilor

bacteriene și de nivelul procalcitoninei, antibioterapia poate fi oprită în primele 48 de ore, în cazul în care nu există dovada unei infecții bacteriene supraadăugate (managementul acestor cazuri este similar cu **cel** al cazurilor de pneumonie prin suprainfecție bacteriană apărute la pacienții cu gripă).

Suprainfecția bacteriană tardivă

- Pneumonia bacteriană poate apărea în timpul spitalizării (în special pneumonia asociată ventilației mecanice, în cazul pacienților intubați).
- Suprainfecția bacteriană tardivă și pneumonia bacteriană pot fi investigate și tratate similar altor pneumonii bacteriene asociate ventilației mecanice sau **altor** pneumonii nosocomiale.
 - Într-una din seriile pacienților decedați din cauza infecției cu COVID-19, 11 din cei 68 de pacienți au avut infecții secundare ([Ruan 3/3/20](#)).

Utilizarea corticosteroizilor

Corticosteroizii

- În general corticosteroizii nu au indicație în tratamentul acestor cazuri. Utilizarea lor nu a fost asociată cu niciun beneficiu în timpul epidemiilor anterioare SARS sau MERS. Steroizii pot crește replicarea și eliminarea virală ([Lee 2004](#)).
- Majoritatea articolelor **NU recomandă utilizarea** corticoterapiei. Corticoterapia poate fi utilizată **doar** dacă există o altă indicație clară în acest sens (de exemplu infecția cu COVID-19 și criza astmatică **sau șoc** septic refractar).
- Ghidurile World Health Organization summarizează dovezile privind utilizarea corticosteroizilor pentru mai multe informații accesați următorul [link](#) (finalul paginii 4).

Acidul ascorbic

- În studiul multicentric [CITRIS-ALI](#) s-a observat o scădere a **mortalității la pacienții** tratați cu acid ascorbic. Interpretarea rezultatelor acestui studiu rămâne controversată datorită *bias*-ului legat de supraviețuire (mai multe detalii [aici](#)).
- Dovezi extrem de limitate sugerează faptul că utilizarea acidului ascorbic poate fi benefică **la** modelele animale de infecție cu COVID-19 ([Atherton 1978](#)).
- Administrarea unei doze moderate de vitamină C intravenos poate fi utilizată (1.5 grame iv acid ascorbic la fiecare 6 ore plus 200 mg iv tiamină la fiecare 12 ore). Această doză pare să aibă un profil adecvat de siguranță, dar nu există nicio dovadă pentru utilizarea acidului ascorbic în cazul pneumoniilor virale.

Suportul circulator

Evitați resuscitarea volemică

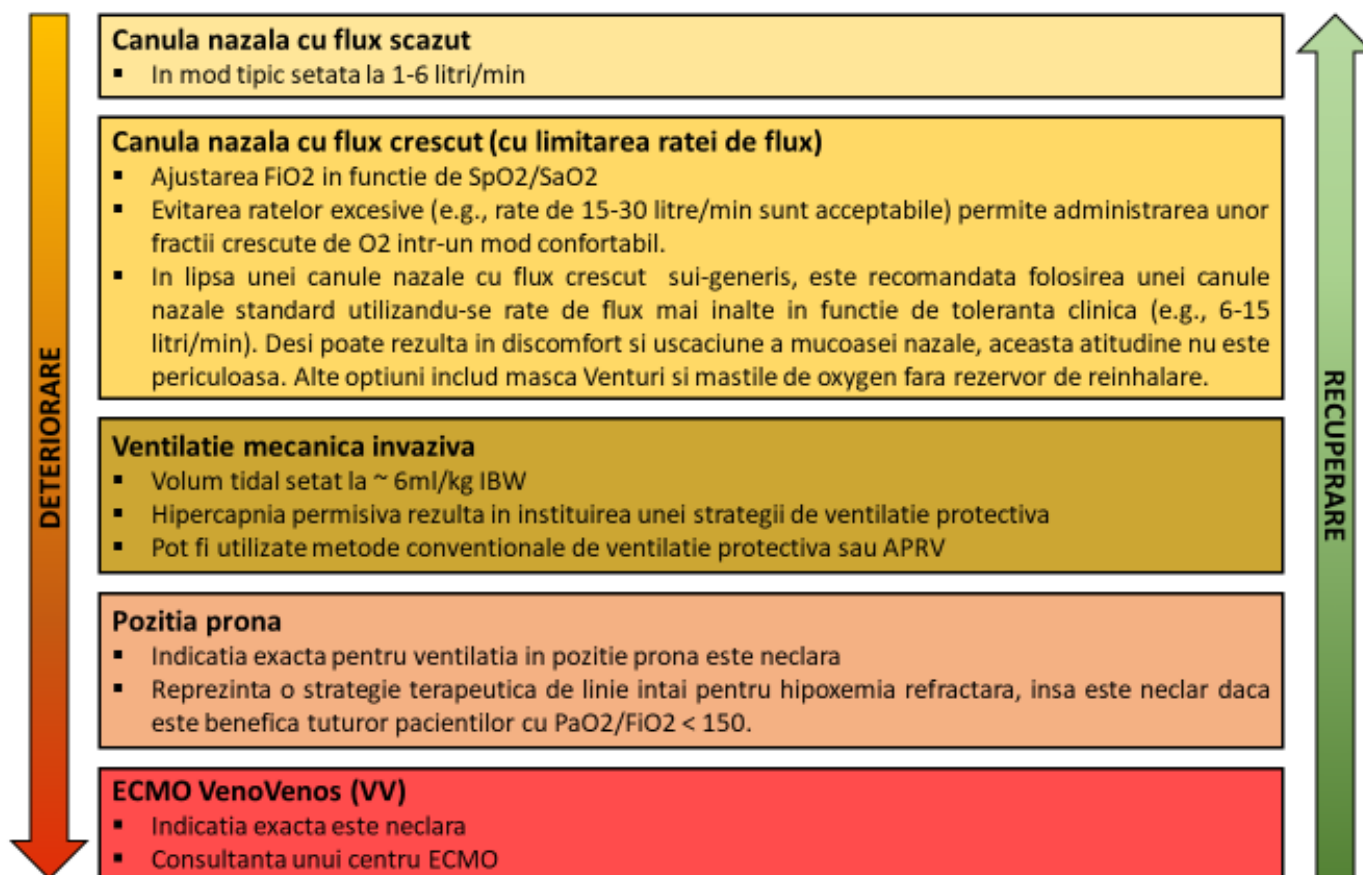
- În momentul admisie, pacienții sunt rar în șoc (chiar și în cazul pacienților critici, tensiunea arterială la admisie este în general normală, iar nivelul lactatului este doar ușor sau moderat crescut) ([Yang et al 2/21](#)).
- Sepsisul în cazul infecției cu COVID-19 este o complicație rară (< 5%). Virusul nu pare să genereze un tablou clinic de șoc septic (cu excepția pacienților care dezvoltă un șoc septic datorat suprainfecțiilor bacteriene).
- Motivul decesului în cazul pacienților infectați cu COVID-19 este aproape întotdeauna Sindromul de Detresă Respiratorie Acută (ARDS), care poate fi agravat de administrarea de fluide.
- Repleția volemică moderată poate fi considerată în cazul pacienților cu hipoperfuzie evidentă și istoric sugestiv pentru hipovolemie (de exemplu pacienții cu istoric prelungit de greață/ vomă și diaree).
- Mai multe detalii despre terapia cu fluide în cazul pacienților cu COVID-19 sunt disponibile [aici](#).

Cardiomiopatia?

- COVID-19 determină uzual niveluri crescute ale troponinei (care de obicei nu sunt asociate cu infarct miocardic de tip I).
- [Ruan 3/3/20](#) raportează că aproximativ 7% dintre pacienți mor din cauza miocarditei fulminante. Miocardita poate fi de asemenea un factor care contribuie la mortalitate, fără a o determina direct, în aproximativ 33% din cazuri.
- [Wang 2/7](#) raportează aritmia ca și cauză pentru admisia în terapie intensivă, la aproximativ 12% dintre pacienți.
- Creșterea valorii troponinei pare să fie un indicator puternic de prognostic pentru mortalitate (detalii în secțiunea de [prognostic](#) de mai jos). Este neclar în acest moment dacă această creștere a troponinei reprezintă afectare cardiacă în legătură directă cu mortalitatea sau dacă este doar un indicator al severității sistemice asociate infecției cu COVID-19, la fel cum se întâmplă în cazul altor boli critice.

SUPPORT RESPIRATOR NONINVAZIV

SCHEMA GENERALĂ DE SUPPORT RESPIRATOR A PACIENTILOR CU PNEUMONIE COVID-19



Strategia optimă de suport respirator în pneumonia COVID-19 rămâne necunoscută. Schema prezentată mai sus este convenabilă ?? (*rezonabilă*) și rezultă din experiența acumulată din alte tipuri de pneumonie. Pacienții cu forme mai complicate (*de ex.* BPOC și COVID-19) ar putea beneficia de BIPAP.

Canula nazală cu flux crescut (CNFC)

- CNFC este în general o strategie de primă linie, eficientă în asigurarea suportului respirator noninvaziv al pacienților cu ARDS (parțial derivată din studiul [FLORALI](#))
- CNFC în infecția COVID-19:
 - O serie de cazuri din China sugerează că CNFC a fost asociată cu supraviețuire superioară altor metode, incluzând atât ventilația noninvazivă, cât și cea invazivă (desigur asta ar putea reflecta simpla utilizare a acestei metode în tratamentul pacienților mai puțin gravi)([Yang et al](#))
 - Un grup francez a favorizat implementarea CNFC în locul BIPAP, într-o strategie de ventilație a COVID-19 ([Bouadma et al](#)).
- Un dezavantaj potențial al CNFC rezultă din posibilitatea creșterii transmiterii bolii personalului medical. Amploarea acestui aspect rămâne însă neelucidată. Motivele pentru care CNFC nu ar crește răspândirea virală sunt următoarele:
 - (i) CNFC rulează fluxuri de 40-60 litri/min, în timp ce fluxul de aer cauzat de tuse atinge valori de 400 litri/min ([Mellies 2014](#)). Așadar, este puțin probabil ca un pacient cu CNFC să fie mai contagios decât un pacient cu canula nazală standard care tușește.
 - (ii) CNFC necesită întreținere și supraveghere reduse în comparație cu ventilația mecanică invazivă. Spre exemplu, un pacient vigیل cu CNFC este potențial mai puțin contagios în comparație cu un pacient intubat, al cărui ventilator alarmează la fiecare 15 minute, necesitând respirație activă a secrețiilor traheobronșice și personal medical dedicat.
 - (iii) Intubația traheală expune personalul medical unui risc IMENS de contactare a virusului. Astfel, intubația cu scopul de a reduce transmiterea virusului devine de fapt contraproductivă. (vezi figura din [Tran 2012](#)).
 - (iv) Dovezile actuale nu susțin aserțiunea că CNFC ar crește substanțial dispersia patogenului. Acestea includ un studiu restrâns al unor pacienți cu pneumonie bacteriană ([Leung 2018](#)) și un abstract urmărind dispersia particulată a unor voluntari sănătoși ([Roberts 2015](#)).
- Cu referire la COVID-19, [ghidurile WHO](#) afirmă că “Publicații recente sugerează că versiunile moderne ale sistemelor de tipul CNFC și ventilație noninvazivă cu interfață facială etanșă nu produc răspândirea largă a aerului expirat și, în consecință, ar trebui asociate cu un risc scăzut de transmitere aeriană”.
- O soluție de compromis ar fi reducerea ratei de flux de la 40-60 litri/min la o valoare moderată de 15-30 litri/min, care aproximează de fapt minut volumul de bază al unui pacient cu insuficiență respiratorie.
- O limitare potențială a CNFC în timpul unei epidemii ar putea fi reprezentată de epuizarea rezervei de oxigen a spitalului.
- Rolul BiPAP-ului este discutabil aici.

- într-o cohorta multicentru de 302 pacienți cu coronavirus MERS, la 92% din pacienții tratați cu BiPAP s-a evidențiat eșecul acestei metode, pacienții necesitând intubație ([Alraddadi 2019](#)).
- în [trialul FLORALI](#) pe pacienți cu ARDS (cu pneumonii de diverse etiologii), pacienții randomizați cu BiPAP au avut o evoluție mai proastă comparativ cu pacienții randomizați cu CNFC.
- BiPAP poate avea un rol de nișă la pacienții cu sindroame combinate (de exemplu BPOC și COVID-19). Pentru mai multe despre BiPAP vs. CNFC, vezi [capitolul acesta](#) în suportul respirator non-invaziv.
- Maska integrală de protecție respiratorie a fost propusă pentru a reduce contaminarea ([Cabrin 2020](#)). Plasarea unui filtru viral în linie cu tubul de expir poate de asemenea reduce contaminarea.

Ventilația în decubit ventral a pacientului treaz

- Aceasta implică un pacient neintubat sau cu canulă nazală, care se așează singur în decubit ventral.
- Nu există dovezi în favoarea acestei tehnici și este utilă doar pentru un număr limitat de pacienți ([detalii aici](#)).
- Ventilația în decubit ventral cu pacientul treaz este o opțiune utilă, dacă disponibilitatea ventilației mecanice este depășită.
 - în mod obișnuit, ventilația în decubit ventral cu pacientul treaz este însoțită de o canulă nazală cu flux crescut, dar poate fi de asemenea utilizată cu o canulă nazală standard (~6L/min sau mai mult).
 - Luați în considerare securizarea canulei nazale de față pacientului, utilizând leucoplast sau tegaderm pentru a preveni deplasarea acesteia la mișcarea pacientului.

Procedura de intubație

- Aceasta reprezintă un risc crescut de transmisie pentru personalul medical.
- Se recomandă măsuri de precauție precum: măști N95/FFP2 sau măști purificatoare de aer.
- Intubația în secvență rapidă, fără ventilație pe mască, pentru a evita formarea de particule de aerosoli. În timpul perioadei de apnee, o mască cu valvă PEEP poate fi ținută pasiv pe fața pacientului, pentru a menține presiunea pozitivă în căile aeriene și pentru a preveni derecrutarea.
- Utilizarea video-laringoscopului poate evita plasarea feței operatorului în strictă apropiere a pacientului.
- Atașarea unui filtru viral de mască de ventilație, înainte de procedură, este posibilă. Aceasta ar trebui să reducă răspândirea particulelor virale în afara tubului endotraheal, după intubație (sau în timpul ventilației pe mască, dacă aceasta este necesară [Peng et al. 2/27](#)).

- Confirmarea tubului endotraheal cu stetoscopul poate prezenta un risc de a transfera virusul către personalul medical. Poate fi mai sigur să se avanseze tubul endotraheal la o adâncime precalculată, bazată pe înălțimea pacientului ([formula](#)).

Mai multe informații

- [EMCrit Wee: Airway management in COVID-19](#) (3/1)

Ventilația mecanică invazivă

Setările ventilatorului

- Volumul tidal trebuie să fie **adaptat** pentru o ventilație pulmonară protectivă (6 ml/kg greutate ideală).
 - [MDCalc](#) poate fi utilizat pentru a calcula adâncimea tubului endotraheal și a volumului tidal.
- Raportări informale din Italia și din Singapore sugerează următoarele:
 - i) Valoarea ($P_{plat} - PEEP$) nu trebuie să fie foarte mare.
 - ii) Pacienții necesită PEEP și răspund bine la decubit ventral.
- **Acestea** sugerează că problema primară poate fi închiderea căilor aeriene mici și atelectazia (nu reducerea complianței pulmonare). Acesta este un lucru bun, deoarece problema este **surmontabilă**:
 - i) Dacă **se utilizează** un ventilator convențional, avem nevoie de un PEEP mare. Mai jos **avem tabelul de corespondență între PEEP (cmH₂O) și FiO₂ în ARDS**. Acest tabel nu trebuie urmărit întocmai, **dar este orientativ**.

FiO ₂	PEEP mic	PEEP mare
0.3	5	5-14
0.4	5-8	14-16
0.5	8-10	16-20
0.6	10	20
0.7	10-14	20
0.8	14	20-22
0.9	14-18	22
1.0	18-24	22-24

- ii) **modul** APRV precoce poate fi foarte util la acești pacienți (utilizat ca mod inițial de ventilație, nu ca mod de salvare). Un ghid practic pentru utilizarea APRV-ului poate fi [aici](#). APRV este în esență o strategie agresivă de **recrutare**, care poate ajuta în stabilirea gradului de plămân recrutabil. Eșecul APRV-ului în 12-24 **de ore**

($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100-150 \text{ mmHg}$) ar fi un argument în plus pentru ventilația în decubit ventral ([discutat aici](#)).

- Hipercapnia permisivă este importantă pentru a ventila acești pacienți într-un mod sigur. Nu se cunoaște limita hipercapniei permisive, dar **atâta** timp cât parametrii hemodinamici sunt adecvați, un pH **peste 7.1 sau peste 7.15** poate fi tolerat.
 - Administrarea lentă de bicarbonat iv este o strategie acceptată pentru îmbunătățirea pH-ului asociată cu o ventilație pulmonară protectivă ([aici](#)). Urmărirea unui bicarbonat seric ușor **mai** ridicat (de ex. 28-30 mEq/l) poate facilita o ventilație sigură, cu volum tidal scăzut (mai multe despre bicarbonat iv [aici](#)).

Decubitul ventral

- înainte de a lua în considerare decubitul ventral, optimizați **setările ventilatorului** pentru 12-24 de ore ([discutat aici](#)).
- în caz de eșec al optimizării ventilatorii inițiale ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$), trebuie considerată ventilația în decubit ventral. Cu toate acestea există motive pentru care ventilația în decubit ventral nu ar fi recomandată:
 - Ventilația în decubit ventral a demonstrat reducerea mortalității în Franța ([PROSEVA trial](#)) **în centrele cu experiență ridicată în acest tip de ventilație**. Este controversat acest beneficiu în țări cu experiență redusă în acest tip de ventilație.
 - Ventilația în decubit ventral este deosebit de laborioasă. Necesită **implicarea /** expunerea unui număr mare de **cadre medicale**.
- totuși ventilația în decubit ventral este o intervenție utilă pentru hipoxemia severă sau refractară.

ECMO

- Pacienții cu COVID-19 sunt relativ tineri și cu o singură disfuncție de organ, datorată unei etiologii reversibile, așa că sunt candidați excelenți pentru ECMO (ECMO VV).
- Indicațiile și *timing*-ul sunt neclare.
- Într-o epidemie, capacitățile ECMO ar fi foarte repede depășite. Putem avea probleme de ordin etic (cât timp putem **alege** utilizarea ECMO la un pacient în defavoarea altuia).

Insuficiența renală

Insuficiența renală, cu necesar de substituție renală – RRT (renal replacement therapy) este raportată la un subset de pacienți admiși în Terapie Intensivă.

Mecanismele fiziopatologice sunt încă dezbătute, însă unele concluzii pot fi trase prin prisma apariției și evoluției IRA în SARS ([Chu et al.2005](#))

SARS provoacă insuficiență renală acută la aproximativ 7% dintre pacienți. Aspectul fiziopatologic de necroză tubulară acută poate fi o consecință a disfuncției multiple de organ sau, în unele cazuri, a rabdomiolizei. Insuficiența renală se corelează cu un prognostic prost (mortalitate 92% la pacienți ce prezintă IRA versus 9% la cei fără IRA). În analiza multivariată, insuficiența renală a fost cel mai înalt predictor de mortalitate (depășind chiar **ARDS**).

Prognostic

Prognostic general

1. Este greu de estimat procentul de pacienți care necesită spitalizare:
 - Unii pacienți cu o simptomatologie ușoară nu se prezintă la medic și nu sunt incluși în numărătoare
 - Marea majoritate a pacienților infectați (> 80%) NU se agravează semnificativ și NU necesită spitalizare.
2. Dintre pacienții spitalizați ([Guan et al 2/28](#))
 - 10-20% dintre aceștia sunt admiși în secția de Terapie Intensivă
 - 3-10% necesită protezarea căii aeriene/intubare.
 - 2-5% vor deceda.
3. Prognostic pe termen lung. Dependența prelungită de ventilație mecanică ?
 - Supraviețuitorii fazei inițiale a bolii pot necesita suport ventilator de durată (posibil datorită dezvoltării unor elemente de fibroză pulmonară evidențiate radiologic)([Zhang 2020](#))
 - Pe măsura ce epidemia progresa, o problemă o va constitui **numărul mare** de pacienți ce vor necesita ventilație mecanică prelungită.

(sunt numeroase analize publicate care variaza mult în privința statisticilor. Cu toate acestea, din punctul de vedere al clinicianului numerele precise nu contează așa mult)

Factori de risc epidemiologici

Factori de risc:

- Vârsta înaintată
- Sex masculin
- Comorbidități medicale:
 - Boala pulmonară cronică
 - Boala cardiovasculară (inclusiv hipertensiune arterială și boala coronariană)
 - Boala cerebrovasculară
 - Diabet zaharat

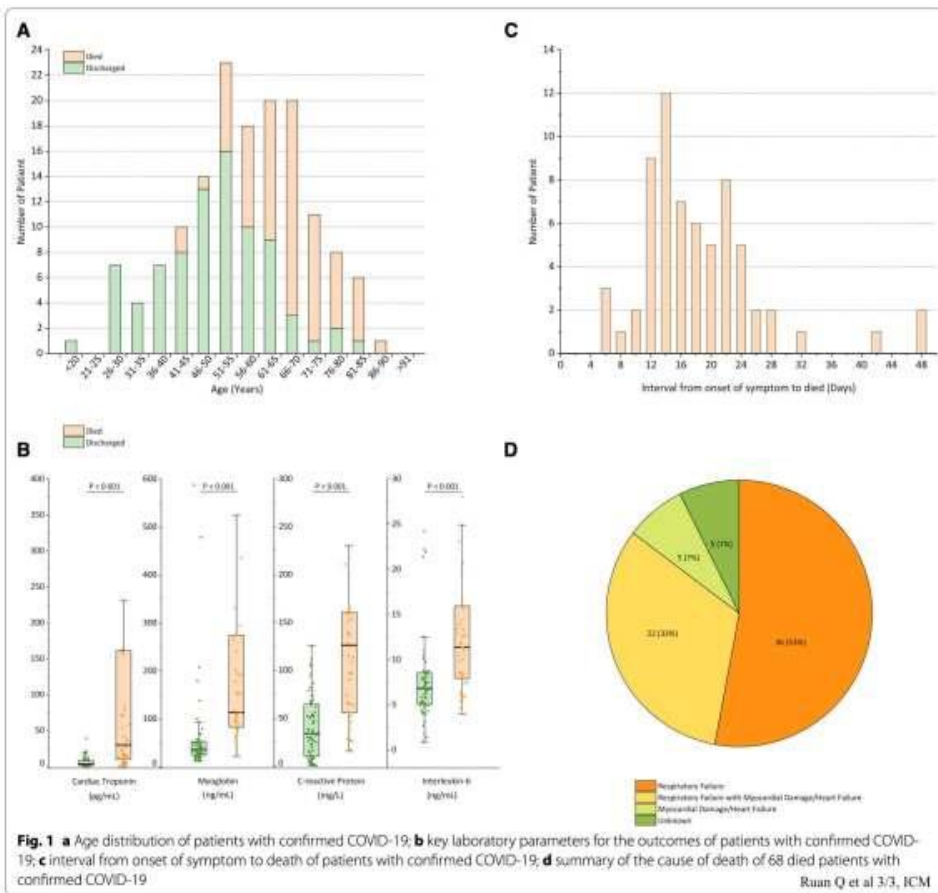
Cea mai mare serie de date în ceea ce privește mortalitatea ne este **furnizată** de Centrul de Control al Bolilor din China – [Chinese CDC](#) (tabel mai jos). Valorile *absolute* pot varia în funcție de numărul de cazuri neprecizate, dar impactul *relativ* al diverșilor factori de risc este probabil precis.

Caracteristici populației	Cazuri confirmate N (%)	Deces N (%)	Rata de mortalitate (%)	Timp de observație, PD	Mortalitate per 10 PD
TOTAL	44,672	1,023	2,3	661,609	0.015
VÂRSTĂ, ani					
0-9	416 (0.9)	-	-	4,383	-
10-19	549 (1,2)	1 (0.1)	0.2	6,625	0.002
20-29	3619 (8.1)	7 (0.7)	0.2	53,953	0.001
30-39	7600 (17.0)	18 (1.8)	0.2	114,550	0.002
40-49	8571 (19.2)	38 (3.7)	0.4	128,448	0.003
50-59	10008 (22.4)	130 (12.7)	1.3	151,059	0.009
60-69	8583 (19.2)	309 (30.2)	3.6	128,088	0.024
70-79	3918 (8.8)	312 (30.5)	8.0	55,832	0.056
≥80	1408 (3.2)	208 (20.3)	14.8	18,671	0.111
SEX					
Bărbați	22981 (51.4)	653 (63.8)	2.8	342,063	0.019
Femei	21691 (48.6)	370 (36.2)	1.7	319,546	0.012
OCUPAȚIE					
Industria serviciilor	3449 (7.7)	23 (2.2)	0.7	54,484	0.004
Fermieri/muncitori	9811 (22.0)	139 (13.6)	1.4	137,992	0.010
Cadre medicale	1716 (3.8)	5 (0.5)	0.3	28,069	0.002
Pensionari	9193 (20.6)	472 (46.1)	5.1	137,118	0.034
Altele	20503 (45.9)	384 (37.5)	1.9	303,946	0.013
PROVINȚIE					
Hubei	33367 (74.7)	979 (95.7)	2.9	496,523	0.020
Altele	11305 (25.3)	44 (4.3)	0.4	165,086	0.003
Expunere regiune WUHAN					
Da	31,974 (85.8)	853 (92.8)	2.7	486,612	0.018

Nu	5295 (14.2)	66 (7.2)	1.2	71,201	0.009
Lipsă	7403	104	2.8	103,796	0.010
COMORBIDITĂȚI					
Hipertensiune	2683 (12.8)	161 (39.7)	6.0	42,603	0.038
Diabet	1102 (5.3)	80 (19.7)	7.3	17,940	0.045
Boală cardiovasculară	873 (4.2)	92 (22.7)	10.5	13,533	0.068
Boală respiratorie cronică	511 (2.4)	32 (7.9)	6.3	8,083	0.040
Cancer (de orice tip)	107 (0.5)	6 (1.5)	5.6	1,690	0.036
Niciuna	15536 (74.0)	133 (32.8)	0.9	242,948	0.005
Lipsă	23690 (53.0)	617 (60.3)	2.6	331,843	0.019
SEVERITATEA CAZULUI					
Ușoară	36160 (80.9)	-	-	-	-
Severă	6168 (13.8)	-	-	-	-
Critic	2087 (4.7)	1023 (100)	49.0	31,456	0.325
Lipsă	257 (0.6)	-	-	-	-

Stratificare risc - analize de laborator

- **Anomalii ale hemogramei și formulei leucocitare**
 - Limfopenie și trend-ul acesteia în evoluție dinamică (limfopenia prelungită sau în **agravare este un factor** de prognostic prost) ([Chu et al.2004](#))
 - [Raportul dintre neutrofile/ limfocite](#) (RNL) pare a fi un element superior de prognostic comparat cu limfopenia sau proteina C reactivă ([Liu et al.pre-print](#)). După cum ne arată al doilea tabel de mai jos, RNL > 3 sugerează un prognostic rezervat.
 - Niveluri crescute ale proteinei C reactive
 - Niveluri crescute ale troponinei (acesta poate fi un factor de prognostic foarte puternic, dar dificil de comparat, **datorită valorilor prag obținute** între diverse laboratoare)
- Referinte : [Ruan3/3/20](#), [Xie et al.2020](#), [Wang et al.2/7/20](#)



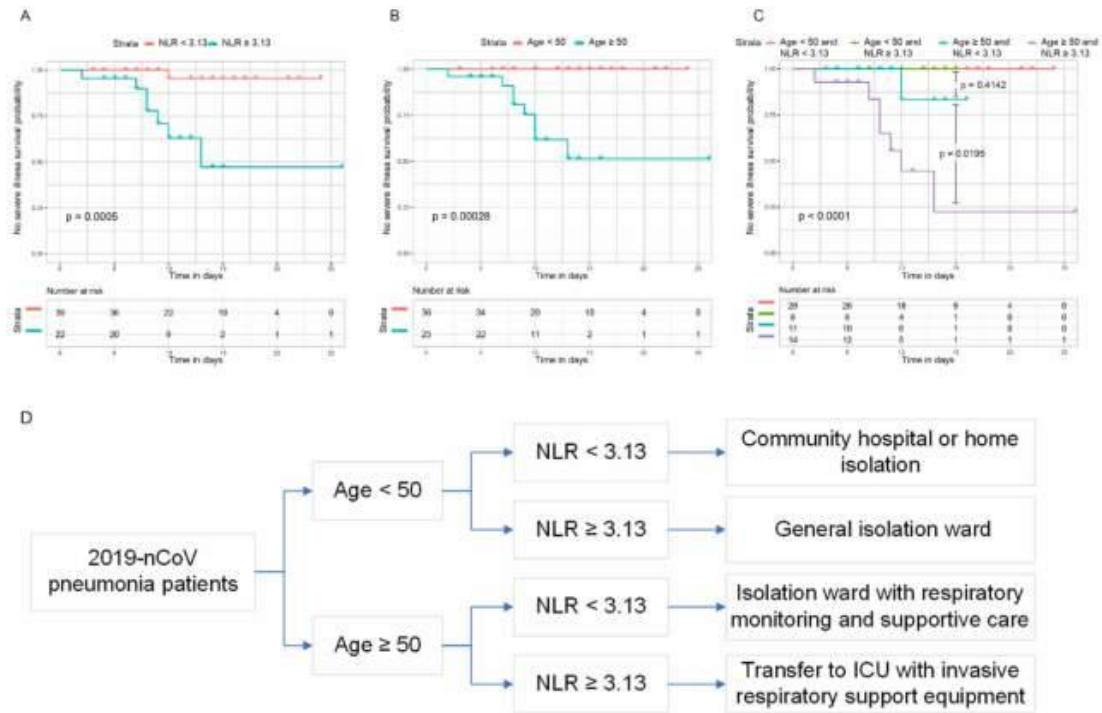
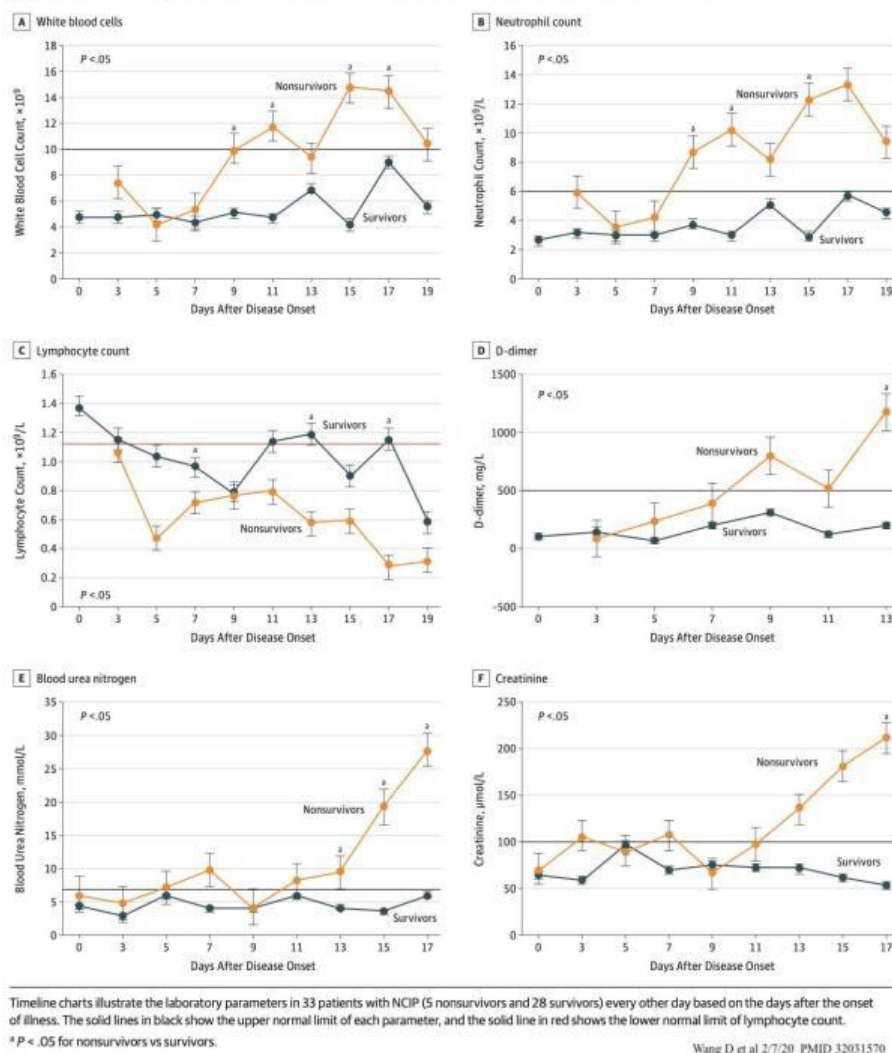


Figure 3. Kaplan–Meier curves of risk group stratification for no severe illness in 2019-nCoV cohorts. (A) The range of NLR for each risk group were as follows: low risk: <math>< 3.13</math>, and high risk: ≥ 3.13 . (B) Risk group stratification with age and (C) NLR with age. (D) 2019-nCoV pneumonia management process.

Liu J et al. Pre-print: NLR ratio predicts severe illness patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage

Figure 2. Dynamic Profile of Laboratory Parameters in 33 Patients With Novel Coronavirus-Infected Pneumonia (NCIP)



Dispoziții generale:

Evitarea oricăror vizite inutile în departamentul de urgență sau în alte secții.

- Elaborarea de către Sistemele de Sănătate Publică a metodelor pentru descurajarea pacienților să se prezinte la clinică sau la unitățile de primiri urgențe pentru testare COVID 19. (dacă au simptomatologie ușoară și nu necesită spitalizare)
- Coreea de Sud a dezvoltat un sistem de testare *drive-thru*, pentru a evita expunerea altor pacienți din unitățile de primiri urgențe. Testarea *outdoor* asigură de altfel și o circulație continuă de aer proaspăt.

Dispoziții pentru externarea la domiciliu

- Vasta majoritate a pacienților infectați cu coronavirus se vor recupera spontan, fără a necesita atenție medicală (probabil peste 80% dintre pacienți).
- Pacienții cu simptomatologie ușoară pot fi externați în izolare la domiciliu. Aceste decizii trebuie luate în colaborare cu Direcția de Sănătate Publică Locală, ce poate asista în monitorizarea (*follow-up*-ul) acestora.
- Criteriile pentru externare la domiciliu pot include:
 - Capacitatea de a înțelege și respecta cu strictețe conceptul de izolare la domiciliu (de ex. baie separată, dormitor separat) și de a fi compliant cu acest lucru.
 - Capacitatea de a putea apela la ajutor, dacă starea generală se agravează.
 - Prezența membrilor de familie care NU prezintă un risc crescut de complicații ale COVID-19 (de ex. să nu fie femei însărcinate sau persoane cu comorbidități medicale importante)
 - Absența hipoxemiei, infiltratelor pulmonare sau a altor semne, care ar putea necesita admisia în Terapie Intensivă.
 - Pentru mai multe detalii accesați [ghidurile CDC aici](#).

CHECK- LISTURI ȘI ALGORITMI

Abordare în cazul insuficienței respiratorii și suspectării infectării COVID-19

- Izolare și notificarea infecționistului

Măști pentru pacient și pentru personalul medical imediat (dacă nu este deja în camera cu presiune negativă)

- Istoric

Istoric de călătorie

Revizuirea simptomatologiei (cu accent pe simptomatologia de căi aeriene superioare și inferioare și gastrointestinală nou apărută)

- Laborator

Bazal (electroliți, coagulograma)

hemoleucograma

exudat nazal și faringian pentru gripă și alți viruși respiratorii endemici (RSV etc.)

exudat nazal și faringian pentru COVID-19, dacă este posibil

Culturi de sânge și urocultură pentru antigeni de pneumococ/ legionela, dacă există suspiciuni legate de o infecție bacteriană sistemică

Proteină C-reactivă (PCR) și Procalcitonină

- Imagistică

Ultrasonografie pulmonară (pentru a identifica infiltrări focale)

Radiografie toracică

Poate fi luat în considerare CT, dar numai dacă influențează managementul (vezi schema de mai jos)

- Tratament

Antibiotice empiric pentru pneumonie bacterială, dacă există o suspiciune

Nu administrați steroizi, decât dacă există o altă indicație (de ex. BPOC)

Evitați administrarea de fluide, dacă este posibil (cu precădere evitați utilizarea excesivă, de ex. 30ml /kgc bolus de fluide)

Posibilă schemă de evaluare imagistică pentru pacienți cu simptome respiratorii, suspecți de COVID-19

Evaluare inițială

- Radiografie toracică
- Ultrasonografie pulmonară (pentru a identifica infiltrări focale)

Radiografie negativă
Ultrasonografie pulmonară negativă

Radiografie normală sau cu o anomalie echivocă
Ultrasonografia pulmonară arată B-lines neuniforme

Radiografia arată infiltrări neuniforme sau anomalități difuze ce sunt neechivoce.
Ultrasonografie pulmonară negativă

Radiografia arată infiltrări neuniforme
Ultrasonografie pulmonară arată B-lines neuniforme

Nu este necesară imagistică suplimentară
Poate repeta radiografia sau ultrasonografia dacă simptomele persista sau se înrăutățesc

De luat în considerare CT numai dacă acesta ar afecta managementul

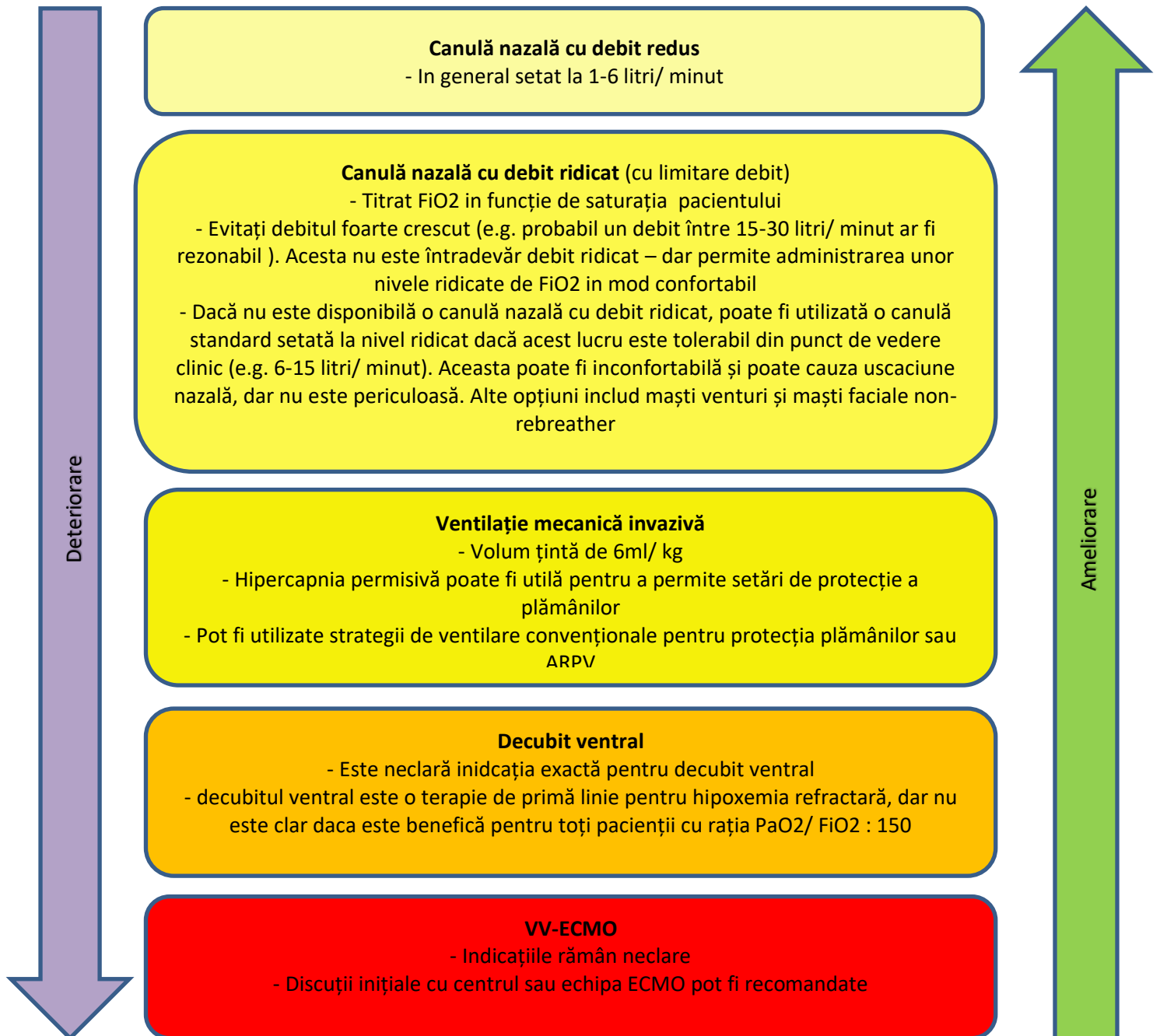
Investigații imagistice suplimentare probabil nu sunt necesare.

- Improbabil a afecta managementul
- Pot fi luate în considerare pentru pacienți imunodeficitari dacă există îngrijorări cu privire la alte infecții (ex. funghi sau pneumocystitis pneumonia)

Strategia imagistică optimă nu este cunoscută. Radiografia toracică și ultrasonografia pulmonară sunt un punct de pornire. Scanarea CT poate avea un rol în situații echivoce, dar în general este puțin probabil să afecteze managementul clinic (având în vedere că tratamentul pentru formele

medii de COVID-19 este suportiv) – *tratamentul pentru COVID-19 cu simptomatologie moderată este simptomatic.*

Schemă generală pentru suport respirator la pacienții cu COVID-19



Strategia optimă pentru suport respirator în cazul COVID-19 rămâne neclară. Strategia de mai sus pare rezonabilă, adaptată în mare măsură în baza experienței personalului medical cu alte tipuri de pneumonii virale. Pacienții cu afecțiuni respiratorii mai **complexe și cu** patologii asociate (de ex. **BPOC** plus COVID-19) ar putea beneficia de pe urma BIPAP. (?)

Întrebări și discuții

- **Suspiciunea tardivă de COVID-19** conduce la inițierea întârziată a măsurilor de precauție (de ex. la un pacient **cu manifestări gastrointestinale**)
- Tratamentul pentru COVID-19 bazat **pe protocoalele de resuscitare inițială din sepsis** (de ex. cu 30ml/kgc fluid) este o abordare greșită
 - **aplicarea generală a resuscitării volemice cu 30ml/ kgc fluid este deseori în detrimentul pacientului cu șoc septic**
 - **pacienții COVID-19 nu au șoc septic**
 - **volumele mari de lichid** sunt extrem de periculoase în caz de ARDS
- **Compliance inadecvată** la precauțiile privind contactul (de ex. igiena mâinilor și sterilizarea suprafețelor)
- Admisia pacienților COVID-19 în spital, **deși ei ar putea fi tratați în ambulator**
- Utilizarea departamentului de urgență (UPU) ca zonă de screening **pentru COVID-19**
- Atenție la **introducerea unor** modificări majore în abordarea **tratamentului uzual al pneumoniei virale**, în baza unor dovezi limitate. În cele din urmă soluția aici este acordarea de îngrijire suportivă pentru **o pneumonia virală**.

<https://www.esicm.org/blog/?p=2569>