



Romanian Society of Anaesthesia & Intensive Care  
Societatea Romana de Anestezie si Terapie Intensiva

## GHID S.R.A.T.I.

*Ediția și Revizia 2 / 2 NOIEMBRIE 2020*

# TERAPIA INTENSIVĂ A PACIENTULUI CRITIC CU BOALĂ COVID-19 în secțiile ATI

*Coordonator: Prof. dr. Șerban-Ion Bubenek-Turconi*

*Autori: Prof.dr. Daniela Filipescu, Prof.dr. Ioana Grigoraș, Prof.dr. Ioana Grințescu,  
Prof.dr. Dana Tomescu, Prof.dr. Șerban-Ion Bubenek-Turconi, Prof.dr. Dorel Săndesc, Șef  
Lucrări dr. Mihai Popescu, dr. Cosmin Bălan*

*cu acordul și sub egida SENATULUI S.R.A.T.I.*

*Prezentele informații medicale (actualizate) au ca sursă principală capitolul "Tratamentul în secțiile de Terapie Intensivă" din monografia apărută în luna iulie 2020: „PANDEMIA COVID-19 ÎN ROMÂNIA – aspect clinice și epidemiologice-“ Editura Academiei Române.*

*Prezentul Ghid conține însă și 3 capitole noi: insuficiența hepatică, nutriția și antibioterapia la pacientul critic cu boală COVID-19.*

*Toate drepturile de autor precum și dreptul de copyright, aparțin SRATI.*

*La sfârșitul prezentului GHID în limba română, veți găsi în limba engleză și GHIDUL EVMS – CRITICAL CARE COVID 19 MANAGEMENT PROTOCOL al Prof.dr. Paul Marik (document preluat din versiunea online la recomandarea și cu acordul autorului)!*

## INTRODUCERE

Spectrul de severitate clinică al infecției cu SARS-CoV-2 este heterogen, evoluând larg de la forme asimptomatice la cele cu afectare pluriorganică(1). Ca urmare a unui răspuns inadecvat al gazdei la infecție, COVID-19 poate deveni o boală sistemică cu afectare endotelială ce rezultă într-o microangiopatie trombotică ubicuă(2)(3)(4). Recomandările de mai jos vin ca urmare a recunoașterii acestor aspecte, astăzi existând un acord unanim asupra necesității de a oferi un tratament precoce și individualizat.

## CUPRINS

1. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ ȘI SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (ARDS) ASOCIAT COVID-19.  
*Prof.dr. Șerban-Ion Bubenek-Turconi, Dr. Cosmin Bălan* pag. 2 - 6
2. INSUFICIENȚA CARDIO-CIRCULATORIE ASOCIATĂ COVID-19  
*Prof.dr. Șerban-Ion Bubenek-Turconi* pag. 7 - 12

3. **TERAPIA ANTIINFLAMATORIE-IMUNOMODULATOARE ÎN COVID-19 .**  
*Dr. Cosmin Bălan* *pag. 12 - 16*
4. **RECOMANDARI CU PRIVIRE LA TRATAMENTUL CU PLASMA DE LA DONORI VINDECAȚI DE INFECTIA CU COVID-19**  
*Prof.dr. Dorel Săndesc* *pag. 17 - 26*
5. **COAGULOPATIA ȘI TRATAMENTUL ANTICOAGULANT LA PACIENTUL CRITIC CU BOALA COVID-19**  
*Prof.dr. Daniela Filipescu* *pag. 27 - 29*
6. **INSUFICIENȚA HEPATICĂ LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI COVID-19**  
*Prof.dr. Dana Tomescu, Șef.lucrări dr. Mihai Popescu* *pag. 30 -38*
7. **NUTRIȚIA LA PACIENTUL CRITIC CU BOALĂ COVID-19**  
*Prof.dr. Ioana Grințescu* *pag. 39 - 44*
8. **TERAPIA ANTIBACTERIANĂ LA PACIENTUL CRITIC CU BOALĂ COVID-19**  
*Prof.dr. Ioana Grigoraș* *pag. 44 -49*
9. **AFECTAREA RENALĂ DIN BOALA COVID-19 ÎN TERAPIA INTENSIVĂ**  
*Prof.dr. Șerban-Ion Bubenek-Turconi* *pag, 49 -50*

## **1. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ ȘI SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (ARDS) ASOCIAT COVID-19**

**Prof.dr. Șerban-Ion Bubenek-Turconi, Dr. Cosmin Bălan**

Hipoxemia marchează tranziția către forme severe de boală, adesea necesitând o formă de suport respirator, noninvaziv sau invaziv(5). Substratul histopatologic primar este reprezentat de leziuni ale polului vascular alveolar ce stau la baza compromiterii ulterioare a întregii unități de schimb gazos. Supranumite „microCLOTS” (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome), aceste leziuni reprezintă imuno-microtromboze inflamatorii inițial cantonate la nivelul țesutului pulmonar, cu potențial de agravare atât local, cât și sistemic prin decompartmentalizare și interesarea altor paturi vasculare vitale precum cel renal, cerebral și cardiac(6).

ARDS asociat COVID-19 (CARDS) se poate manifesta în două feluri: fenotipul L și fenotipul H, ce reprezintă extreme ale unui continuum temporal(7)(8)(9)(10).

Conceptual, tranziția are loc dinspre L spre H. În realitate, formele de insuficiență respiratorie COVID-19 rezultă din suprapunerea în grade diferite a acestor două fenotipuri în funcție de stadiul evolutiv și de strategia terapeutică adoptată până la acel moment. Scopul final al acestei dihotomizări fenotipice este de a asigura suportul minim necesar individualizării strategiei de ventilație mecanică a pacientului cu pneumonie COVID-19 (vezi Figura 1).

### **a. Fenotipul L sau forma atipică de ARDS**

- i. **Incidența:** 60-70% din cei care dezvoltă pneumonie COVID-19
- ii. **Substratul histopatologic:** reprezentat de microCLOTS

- iii. **Aspectul imagistic:** CT - consolidări minime sau absente, aspect de geam mat în zonele dependente, sugerând complianță pulmonară îndemnă și responsivitate minimă la manevre de recrutare alveolară (MRA), nivel crescut de PEEP sau poziție de decubit ventral (PP - prone position). Variabil, pot fi observate mici condensări subpleurale datorate edemului interstițial și exsudatului alveolar, la rândul lor produse de către microCLOTS.
- iv. **Caracterizarea schimburilor gazoase:** alterarea severă a raportului V/Q secundar unui mecanism de vasoconstricție pulmonară la hipoxie (HPV) inefficient. Zone hiperperfuzate alternează cu zone hipoperfuzate. Cuantificarea spațiului mort fiziologic (VDphys) face posibilă estimarea cantitativă a disfuncției schimbului gazos, VDphys fiind totodată recunoscut ca factor de prognostic(11).
- v. **Drive-ul respirator:** variabil; apariția dispneei și amplificarea efortului respirator marchează epuizarea mecanismelor compensatorii. Generarea unor presiuni transpulmonare (PTP) excesive determină agravarea leziunilor pulmonare preexistente (PSILI – patient self-inflicted lung injury) prin deformări nefiziologice(12)(13), multiplicare exponențial la nivelul unor interfețe de tensiune critică transalveolară („stress raisers”)(14)(15).
- vi. **Caracteristicile mecanice pulmonare:** complianță pulmonară (Cp) îndemnă ( $\geq 40\text{ml/cmH}_2\text{O}$ ) și/sau elanță pulmonară (Ep) mică; volumul tele-expirator pulmonar (EELV – end-expiratory lung volume) minim afectat sau îndemn.
- vii. **Strategia de ventilație mecanică:** suportul ventilator non-invaziv (VNI) este de elecție; în schimb, persistența sau debutul unui efort respirator viguros (i.e., volum tidal (VT)  $> 9\text{ ml/kg IBW}$  (ideal body weight) sub VNI, variații ale presiunii venoase centrale (PVC)  $> 7.5\text{ mmHg}$ , folosirea mușchilor accesorii) sub VNI impun instituirea precoce a IOT și a ventilației mecanice protective invazive (VMPI) în scopul prevenirii PSILI. Administrarea sedativelor și a blocantelor neuromusculare urmărește evitarea asincronismului pacient-ventilator.

Răspunsul fenotipului L la augmentarea EELV prin PEEP și MRA este minim sau absent. În consecință, este recomandată folosirea unui nivel moderat al PEEP (8-10  $\text{cmH}_2\text{O}$ ). Responsivitatea la PP este modestă însă PP este recomandată în cazurile de hipoxemie refractară în scopul omogenizării deformării unităților alveolare rămase îndemne. Cruțarea EELV/Cp permite folosirea unor VT de până la 8  $\text{ml/kg IBW}$  fără ca deformarea alveolară să devină nocivă.

- viii. **Caracteristicile interacțiunii cord – plamân:** păstrarea în limite normale a raportului Ep/Etp ( $Etp = Ep + Et$ , unde Etp și Et sunt elanța toraco-pulmonară, respectiv elanța cuștii toracice) scade toleranța acestui fenotip la modificări ale presarcinii. Ecocardiografia este indispensabilă pentru un management corect și individualizat.

## b. Fenotipul H sau forma tipică de ARDS

- i. **Incidența:** 30-40%, de novo sau secundar cursului evolutiv al fenotipului H.
- ii. **Condițiile de tranziție L→H:** constituie un cerc vicios de amplificare a leziunilor primare pulmonare supranumit „VILI vortex”. Ele includ: 1) o evoluție spontană datorată severității bolii și/sau răspunsului inadecvat al

- gazdei; 2) o strategie terapeutică inadecvată (efort respirator și asincronism pacient-ventilator sub VNI majore ce au rămas neglijate, bilanț hidric pozitiv).
- iii. **Substratul histopatologic:** reprezentat de leziuni alveolare difuze (DAD - diffuse alveolar damage) și creșterea greutății pulmonare prin saturarea hidrică a matricei interstițiale pulmonare secundară permeabilității capilare pulmonare crescute. Plămânul „cade” sub propria greutate conform unui gradient presional ventro-dorsal (SP – superimposed pressure), rezultând două tipuri de atelectazie compresivă: o formă reversibilă (“loose atelectasis”) și una virtual ireversibilă (“sticky atelectasis”) într-un interval al presiunilor inspiratorii considerat protectiv.
- iv. **Aspectul imagistic:** CT – numeroase consolidări dispuse direct proporțional cu SP și aspect de geam mat distribuit difuz; PP inversează sensul SP și, secundar, locația consolidărilor. Totodată, prin optimizarea raporturilor cutie toracică-plămân, PP crește EELV, micșorează și omogenizează deformarea țesutului pulmonar, rezultând în rapoarte V/Q îmbunătățite. Consolidările CT au ca procese subiacente 3 entități: infiltrate intra-alveolare, atelectazie „sticky” și atelectazie „loose”. Doar cea din urmă este potențial recrutabilă(16).
- v. **Caracterizarea schimburilor gazoase:** șuntul intrapulmonar este mecanismul predominant al hipoxemiei; lui i se asociază grade diferite de alterare a raportului V/Q.
- vi. **Drive-ul respirator:** cel mai adesea excesiv; necesită control activ sub VMPI prin administrare standardizată („goal-directed”) de analgoședare și blocante neuromusculare. Prezența efortului spontan sub VMI incumbă riscul unor PTP cumulative nocive. Anumite forme de asincronism sunt deopotrivă frecvente și derutante. În acest sens, ventilația controlată în volum (VCV) generează un VT total (VTt) constant, dar nu garantează VT regional (VTr). Prezența unui efort diafragmatic spontan în cursul inspirului mecanic („reverse triggering”) favorizează, prin creșterea selectivă a PTP transdiafragmatică, distribuția VTt în regiunea supradiafragmatică. Secundare acestui proces numit „pendelluft”, recrutarea intra-tidal și volutrauma devin posibile în pofida unei VMPI aparente(17). În consecință, monitorizarea vigilentă și corectarea informată a asincronismului pacient-ventilator are importanță capitală în evitarea PSILI/„vortex VILI”(18).
- vii. **Caracteristicile mecanice pulmonare:** Cp scăzută (< 40ml/cmH<sub>2</sub>O) și/sau Ep crescută; EELV este scăzut majoritar pe seama atelectaziei compresive de tip „loose”. Aceste caracteristici impun: 1) limitarea VT la 6 ml/kg IBW pentru a asigura o deformare alveolară protectivă; 2) manevre ce urmăresc augmentarea EELV, rezultatul fiind o deformare alveolară mai mică pentru același VT (vezi 2.2.8.).
- viii. **Strategia de ventilație mecanică:** se suprapune recomandărilor ARDSnet(19); VT este limitat la 4 – 6 ml/kg IBW, se aplică principiul hipercapniei și al hipoxemiei permisive (pH ≥ 7.25 – 7.3; pCO<sub>2</sub> < 50 – 55 mmHg; 90% < SpO<sub>2</sub> < 94% ), iar indicatorii de deformare alveolară protectivă sunt reprezentați de presiunea de platou (P<sub>plateau</sub>) ≤ 30 cmH<sub>2</sub>O și/sau presiunea „driving” (DP – driving pressure) ≤ 15 cmH<sub>2</sub>O. În formele severe de ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100), neomogenitatea alveolară excesivă (i.e., număr crescut de unități „stress

raisers”) impune limite de deformare alveolară și mai stricte:  $P_{\text{plateau}} \leq 27$  cmH<sub>2</sub>O și/sau  $DP \leq 12$  cmH<sub>2</sub>O.

Fenotipul H este înalt responsabil la manevre și/sau strategii de augmentare a EELV și omogenizare a suprafeței aerate alveolare (i.e., scăderea numărului de unități „stress raisers”):

- i. PEEP: sunt recomandate valori de 10 – 15 cmH<sub>2</sub>O. Recomandăm individualizarea nivelurilor PEEP pe baza protocolului ARDSnet de titrare a PEEP în funcție de FiO<sub>2</sub>.
- ii. MRA: este recomandată o formă gradată, în control presional cu DP constant (10 – 15 cmH<sub>2</sub>O) și creșterea PEEP cu 3 - 5 cmH<sub>2</sub>O la fiecare 8 - 10 sec, cu o durată maximă de 40 - 60 sec, limitând presiunea maximă de inspir la 40 – 45 cmH<sub>2</sub>O(20). Ideal, MRA este cuplată cu individualizarea PEEP. Monitorizarea hemodinamică invazivă este obligatorie în cursul efectuării MRA.
- iii. PP: în pofida numeroaselor evidențe acumulate până în prezent, decubitul ventral rămâne o strategie protectivă adjuvantă insuficient utilizată(21). Sunt recomandate sesiuni de 16 h și o instituire precoce. Normalizarea schimburilor gazoase precede stabilizarea alveolară cu cel puțin 48 h, astfel că, pentru efecte mecanice pulmonare susținute, PP trebuie continuată și după îmbunătățirea schimburilor gazoase(22).
- ix. **Caracteristicile interacțiunii cord – plămân:** creșterea raportului Ep/Etp scade toleranța acestui fenotip la modificări ale postsarcinii, datorate fie unei afectări primare vasculare pulmonare, fie presiunilor pozitive excesive. Fenotipul H predispuie la risc de „cor pulmonale” acut (CPA), impunând o strategie ventilatorie protectivă nu doar pulmonar, ci și față de ventriculul drept (VD) (vezi și 3.3.1.). Ecocardiografia este și în acest caz indispensabilă pentru un management corect și individualizat.

Toate aceste aspecte vor fi reluate pe larg în cadrul capitolului destinat insuficienței cardio-circulatorii asociate COVID-19.

### c. Intervenții terapeutice „de salvare”

Vizează ambele forme de CARDS și includ: oxidul nitric inhalator (iNO) și oxigenarea extracorporeală cu membrană (ECMO)(23)(24).

- i. **iNO** are un rol limitat formelor severe în scopul ameliorării tulburărilor V/Q. Administrarea de rutină este descurajată. Responsivitatea fenotipului L poate fi minimă sau absentă întrucât vasoplegia și hiporeactivitatea circulației pulmonare sunt deja instituite(10). În consecință, este recomandată administrarea – test pentru aproximativ 30 de minute și, în lipsa unei ameliorări precoce și semnificative a oxigenării, terapia cu iNO trebuie sistată.

Îmbunătățirea schimburilor gazoase prin iNO nu absolvă intensivistul de obligația de a continua o strategie de ventilație mecanică protectivă. Atributele iNO interesează doar redistribuția fluxului sanguin intrapulmonar, lipsindu-i cu desăvârșire orice fel de proprietate mecanică alveolară.

- ii. **ECMO** presupune preluarea pacientului într-un centru abilitat în acest sens, criteriile generale de instituire și contraindicațiile fiind universal valabile, independent de fenotiparea CARDS.

## SCARĂ DE FENOTIPARE A PNEUMONIEI COVID-19



## ALGORITM DE VENTILAȚIE MECANICĂ ÎN PNEUMONIA COVID-19

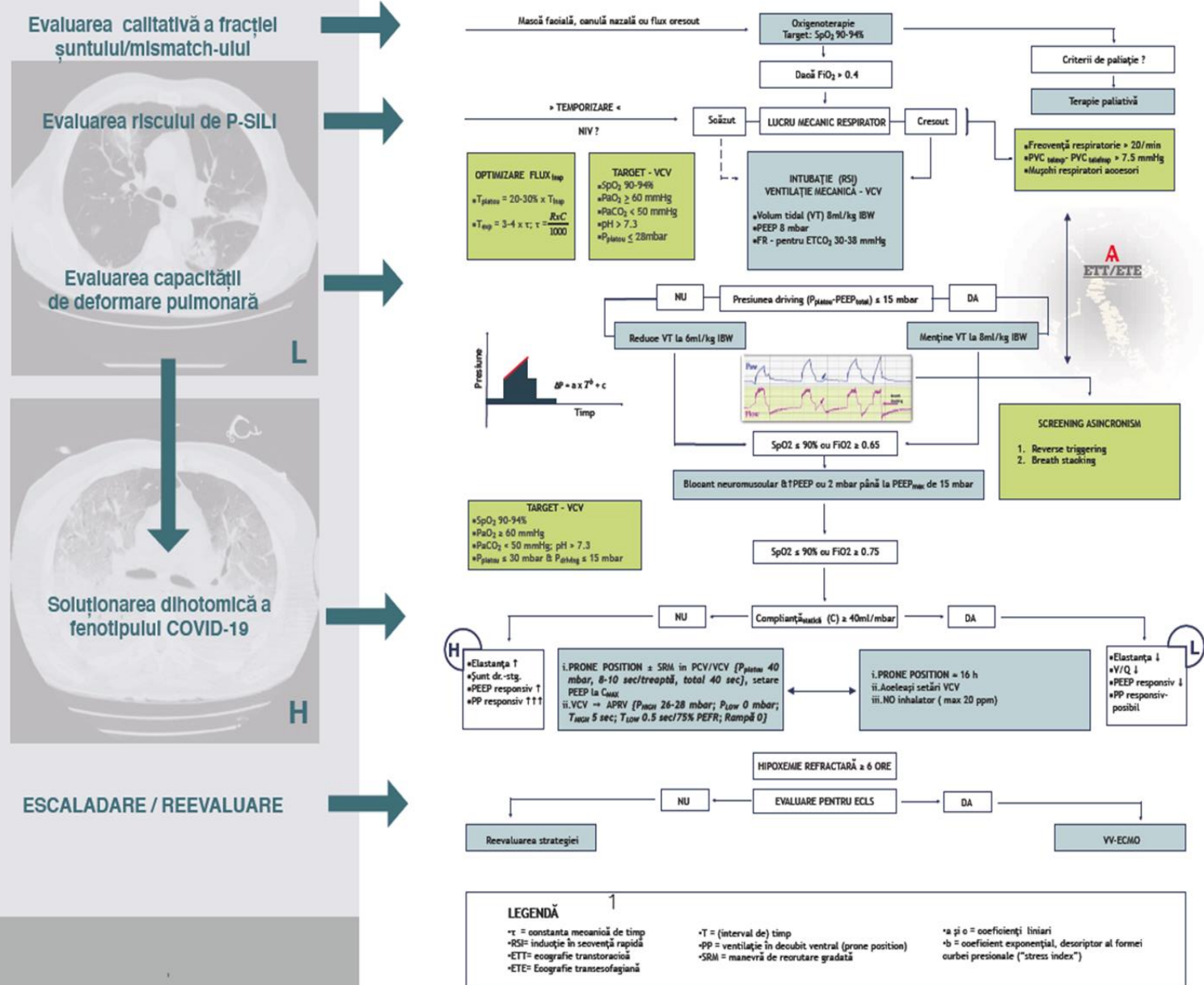


Figura 1: Algoritm de ventilație mecanică în CARDS (vezi 2.1.7. și 2.1.8.). În conformitate cu ref. (7, 9, 10, 16)(CESIMAB™ – Centrul de Simulare în Anestezie și Terapie Intensivă București).

*Bibliografie vezi la sfârșit.*

## **2. INSUFICIENȚA CARDIO-CIRCULATORIE ASOCIATĂ COVID-19**

**Prof.dr. Șerban-Ion Bubenek-Turconi**

Mecanismele implicate în geneza insuficienței cardio-circulatorii asociate COVID-19 includ(25)(26)(27)(28)(29): 1) hipovolemia; 2) disfuncția vasculară periferică ce determină vasoplegie și maldistribuție regională a fluxului sanguin; 3) disfuncția cardiacă prin injurie miocardică primară (miocardita virală), cel mai frecvent cu interesare biventriculară; 4) disfuncția cardiacă dreaptă sau CPA .

CPA rezultă la rândul său din contribuția unuia sau mai multor factori: 1) strategia de ventilație mecanică inadecvată în raport cu VD, în special în cadrul fenotipului H (vezi 2.2.9.); 2) evoluția naturală a pneumoniei COVID-19 care, grevată de un înalt potențial imuno-trombogen, adesea manifestă episoade trombotice pulmonare; 3) hipertensiunea pulmonară (HTP) secundară unui status local și/sau sistemic proinflamator.

Managementul terapeutic și diagnostic al insuficienței cardio-circulatorii asociate COVID-19 este detaliat mai jos și este sintetizat în Figura 2, respectiv în Tabelul 1.

### **a. Hipovolemia**

Excesul și deficitul de apă și sare sunt deopotrivă nocive, ambele crescând mortalitatea pacientului critic. Terapia lichidiană necesită o abordare individualizată. O strategie universal valabilă este adaptabilă oricărui pacient, oricărui moment al evoluției bolii, indiferent de boală(30). Strategiile liberală, conservatoare și restrictivă nu îndeplinesc aceste cerințe, fiecare dovedindu-se în realitate inflexibilă.

În cazul pacienților cu CARDS, administrarea de fluide poate amplifica edemul pulmonar și hipoxemia; secundar sunt agravate hipoxia și congestia venoasă ale altor organe (e.g., cord, rinichi, ficat, intestin), acestea conducând la insuficiență organică multiplă (MSOF). Pe de altă parte, o volemie adecvată poate ameliora fluxul sanguin și reologia microcirculatorie, împiedicând în ansamblu evoluția către MSOF.

În fața acestei potențiale dileme terapeutice, propunem o strategie fiziologică de administrare, respectiv de eliminare a lichidelor, adaptată bolii COVID-19, care include următoarele principii:

- Responsivitatea la fluid (RF)
- Toleranța la fluid

#### **i. Responsivitatea la fluid**

Rațiunea terapiei cu fluide în șoc este îmbunătățirea perfuziei tisulare prin augmentarea debitului cardiac (DC). Doar 50 % din pacienții critici aflați în șoc, indiferent de boala subiacentă, răspund la creșterea presarcinii cu creșterea semnificativă a debitului cardiac (DC, IC sau VB) ( $\geq 10 - 15\%$ )(31)(32). Astfel, testarea responsivității la fluid devine obligatorie, precede administrarea fluidelor și necesită adaptare la condițiile de ventilație(33).

1. Pacient în respirație spontană cu sau fără ventilație mecanică non-invazivă

- Testul de ridicare a picioarelor (PLR): se măsoară direct variațiile volumului bătaie ( $\Delta VB$ ) sau ale DC ( $\Delta DC$ )  $\geq 10\% - 15\%$  = va răspunde la fluide prin creșterea VB /DC.

2. Efort spontan respirator sub ventilație mecanică invazivă

- PLR:  $\Delta VB$  sau  $\Delta DC \geq 10\%$ -**15%** = va răspunde la fluide prin creșterea VB /DC
  - Testul de ocluzie end-expiratorie (EEO):  $\Delta VB$  sau  $\Delta DC \geq 5\%$  = va răspunde la fluide prin creșterea VB / DC
3. Ventilație mecanică controlată (teste aplicabile în condițiile VMPI cu VT = 6 ml/kg IBW)
- PLR:  $\Delta VB/ \Delta DC \geq 10\%$ -15%
  - EEO:  $\Delta VB/ \Delta DC \geq 5\%$
  - VT „challenge”(34): se crește tranzitor VT de la 6 ml/kg la 8 ml/kg. Sunt urmărite variațiile presiunii pulsului ( $\Delta PPV$ ) și ale volumului bătaie ( $\Delta SVV$ ); prezența RF (RF +) este semnalată de  $\Delta PPV \geq 3.5\%$  și/sau de  $\Delta SVV \geq 2.5\%$ .

## ii. Toleranța la fluid

Toleranța la fluid a pacienților critici cu COVID-19 este redusă din cauza unei permeabilități capilare pulmonare și/sau sistemice crescute. Când este sever compromisă, administrarea de fluid este nocivă chiar și în cazul celor cu status RF +.

Indicatorii semicantitativi de severitate majoră sunt:

- Apa extravasculară pulmonară (EVLW):  $\geq 20$  ml/kg(35)
- Ultrasonografie pulmonară: profil B coalescent ventral(36)
- Presiune intrabdominală crescută (IAP):  $\geq 15$ mmHg(37)

1. **Depleția volemică** („deresuscitarea”), farmacologică sau mecanică, trebuie inițiată în cazul excesului de sare și apă regional (EVLW  $\uparrow$ , profil B +, IAP $\uparrow$ ) sau sistemic (edeme ale membrelor, ale peretelui toracic)(38). Menținerea stabilității hemodinamice în cursul acestei faze este esențială.

Respectarea a 3 principii previne escaladarea suportului vasopresor și apariția complicațiilor (e.g., ischemie miocardică, hipoperfuzie renală etc.) în cursul depleției volemic deliberate:

- **(P1)** Testarea statusului RF prezice toleranța hemodinamică la depleție (i.e., pacienții RF - tolerează depleția volemică mult mai bine decât cei RF +, ei aflându-se pe porțiunea orizontală a curbei Frank-Starling)(39).
- **(P2)** Titarea ratei de eliminare se face în funcție de PAM (presiunea medie arterială), DC și PVC(40):
  - Ideal, PAM și DC rămân constante sau, eventual, cresc în cursul depleției, secundar ameliorării funcției cardiace; ei reprezintă indicatori de toleranță.
  - PVC este indicator de eficiență. Pe de o parte, scăderea PVC în cursul depleției este necesară pentru a limita filtrarea trans-capilară ce întreține formarea edemelor. Pe de altă parte, o scădere a PVC ce este depășită de scăderea presiunii medii sistemice de umplere (MSFP – mean systemic filling pressure) determină reducerea întoarcerii venoase și a DC în cazul în care ambii ventriculi se află pe porțiunea ascendentă a curbei Frank-Starling.
- **(P3)** Indiferent de toleranța subiectului, nu se recomandă depășirea unor rate de eliminare de fluid de 10 ml/kg/h, acestea fiind asociate cu creșterea mortalității(41).

## iii. Monitorizarea hemodinamică specifică

- **Ecocardiografia:** abordare holistică, pulmonară și cardiacă. Indispensabilă în managementul global al pacientului critic(42)(43). I se pot asocia în funcție de patologie:



- **Termodiluția transpulmonară (TPTD):** PICCO™ sau EV1000™ / Volume-View™ în cazul afectării pulmonare (e.g., CARDS)
- **Cateter Swan Ganz:** indicat în cazuri de HTP și CPA

## b. Vasoplegia

### i. Cauze:

- Hipnotice și/sau sedative
- Disfuncție vasculară periferică în contextul șocului septic CARDS

### ii. Strategia terapeutică:

- Inițierea suportului cu norepinefrină (NE) precede administrarea lichidelor.
- PAM  $\geq 60 - 65$  mmHg pentru normotensivi, respectiv  $\geq 80 - 85$  mmHg pentru hipertensivi cronici.
- Ajustare PAM în funcție de PPM (presiunea de perfuzie periferică medie), unde  $PPM = PAM - PVC$  cu țintă:  $PPM \geq 60$  mmHg(44).
- Vasopresina nu exacerbează hipertensiunea pulmonară

## c. Insuficiența cardiacă dreaptă (ICD)(45)

### i. Cauze:

- Strategie de ventilație mecanică inadecvată, rezultând în PTP mari (vezi și 2.2.9.). Fenotipul H este în mod special predispus la CPA din cauza unui raport crescut al elastațelor ( $E_p/E_{tp}$ ). Se poate calcula ca  $PTP = P_{plateau} \times E_p/E_{tp}$ , unde PTP (presiunea transpulmonară) este  $P_{plateau} - P_{pleural}$ .
- HTP asociată CARDS (context inflamator, microtromboze).
- Eveniment trombotic pulmonar major (ETP) (vezi 3.3.5.)

### ii. Calcularea riscului de CPA în ARDS(46):

- Cauza ARDS este pneumonia (1 punct)
- $DP \geq 18$  cmH<sub>2</sub>O (1 punct)
- $PaO_2/FiO_2 \leq 150$  (1 punct)
- $PaCO_2 \geq 48$  mmHg (1 punct)

- ✓ **Scor = 2 puncte → risc 19%**
- ✓ **Scor = 3 puncte → risc 34%**
- ✓ **Scor = 4 puncte → risc 74%**

**Definiția CPA:** aria telediastolică a VD/aria telediastolică a VS  $> 0.6$  plus diskinezie septală (ecocardiografie transesofagiană (ETE)); VD, VS: ventriculul drept, respectiv stâng.

### iii. Monitorizare și diagnostic:

- ETE și ETT (ecocardiografie transtoracică)
- Cateter Swan-Ganz

### iv. Tratament:

- Optimizarea VMPI
- iNO
- Prostaglandine
- NE
- **Vasopresină**
- Anticoagulare ± tromboliză (vezi 3.3.5.)

#### **v. Un caz particular de ICD asociată COVID-19: ETP**

La geneza ETP asociate COVID-19 participă două procese distincte(47): 1) un fenomen de imuno-tromboză in situ cu debut microvascular (microCLOTTS) și 2) embolismul pulmonar (EP) rezultând dintr-un fenomen de trombembolism venos (TEV) clasic.

Suportul hemodinamic prezintă aceleași obiective: 1) optimizarea presarcinii; 2) o strategie de ventilație mecanică protectivă față de VD; 3)menținerea unei presiuni adecvate de perfuzie coronariană dreaptă.

Tratamentul de reperfuzie este însă adaptat potențialului protrombotic-inflamator activ ce caracterizează COVID-19. Astfel, indicațiile de tromboliză, farmacologică sau mecanică, sunt mai largi, incluzând off-label, alături de ETP cu risc înalt, și pe cele cu risc intermediar-înalt. În cazul celor din urmă, este recomandată administrarea tPA la jumătate din doza standard, în acord cu studiile MOPETT(48) și PROMETEE(49).

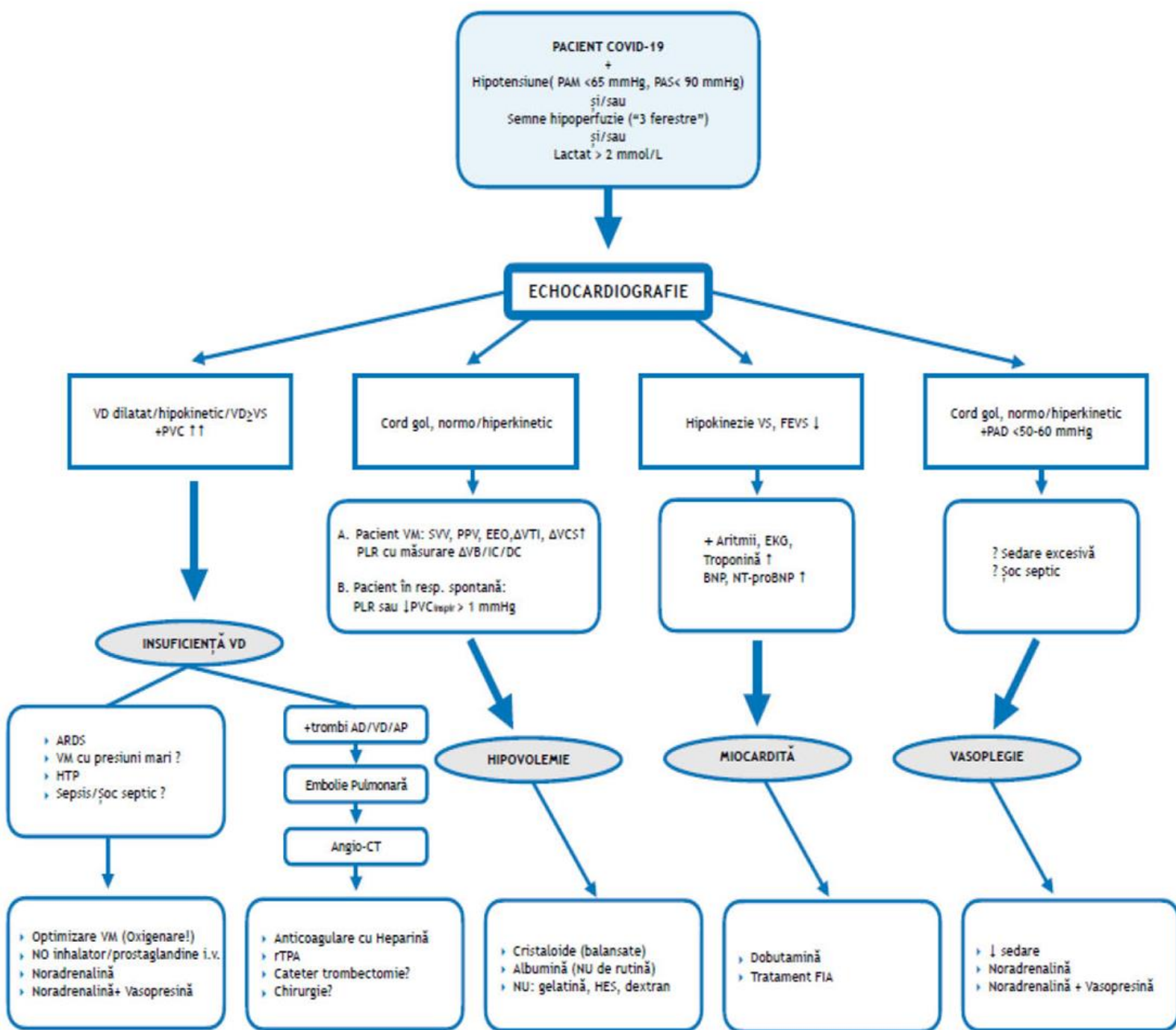
#### **d. Miocardita COVID-19(50)**

##### **i. Monitorizare și diagnostic:**

- ETE și ETT
- EKG
- RMN
- Biomarkeri cardiaci (proBNP, troponina)

##### **ii. Tratament:** este suportiv hemodinamic

- Farmacologic
  - Inodilatatoare catecolaminergice: Dobutamina
  - Inodilatatoare non-catecolaminergice: Levosimendan
- Mecanic
  - ECMO veno-arterial (VA ECMO)



*Budronet*

**Figura 2:** Originea instabilității hemodinamice în COVID-19. Algoritm de diagnostic și tratament al instabilității hemodinamice și al șocului la pacienții cu boală COVID-19.

În resuscitarea adulților COVID-19 și ȘOC	Grad de Recomandare
1. <b>sugerează</b> utilizarea parametrilor dinamici, a temperaturii cutanate, a timpului de reumplere capilară și/sau a valorilor lactatului seric în locul parametrilor statici pentru predicția răspunsului la administrarea de fluide	slab
2. <b>sugerează</b> mai degrabă utilizarea unei strategii lichidiene conservatoare decât a uneia liberale	slab
3. <b>recomandă</b> utilizarea mai degrabă a cristaloidelor decât a coloidelor	<b>puternic</b>
4. <b>sugerează</b> mai degrabă utilizarea cristaloidelor balansate/tamponate decât a celor nebalansate	slab
5. <b>recomandă</b> a nu se utiliza soluții de hidroxietilamidon	<b>puternic</b>
6. <b>sugerează</b> a nu se utiliza gelatine	slab
7. <b>sugerează</b> a nu se folosi dextrans	slab
8. <b>sugerează</b> a nu se utiliza albumină în resuscitarea inițială	slab
9. <b>sugerează</b> utilizarea ca vasoconstrictor de primă linie a Noradrenalinei și nu a altor substanțe vasopresoare	slab
10. <b>sugerează</b> ca dacă Noradrenalina nu este disponibilă, fie Vasopresina fie adrenalina ca vasoconstrictor de primă linie	slab
11. <b>recomandă</b> a nu se utiliza Dopamină chiar dacă Noradrenalina nu este disponibilă	<b>puternic</b>
12. <b>sugerează</b> mai degrabă adăugarea Vasopresinei ca agent de linie a doua decât creșterea dozei de Noradrenalină în cazurile în care valoarea țintă a MAP nu este atinsă cu Noradrenalină	slab
13. <b>sugerează</b> titratrea vasopresoarelor către o țintă MAP de 60-65 mmHg, și nu spre valori mai mari ale MAP	slab
14. <b>sugerează</b> ca atunci când există semne de disfuncție cardiacă asociate cu hipoperfuzie persistentă (în ciuda resuscitării volemică și a Noradrenalinei), să se adauge Dobutamină în loc de a se crește doza de Noradrenalină	slab
15. <b>sugerează</b> utilizarea de dozelor mici de corticosteroizi (200 mg.HHC iv/zi) mai de grabă decât neadministrarea de corticosteroizi*	slab

**Tabel 1:** Recomandări ale ghidurilor actuale privind managementul hemodinamic al pacienților COVID-19 cu stare de șoc(24)(23)

**Bibliografie vezi la sfârșit.**

### **3. TERAPIA ANTIINFLAMATORIE-IMUNOMODULATOARE ÎN COVID-19**

**Dr. Cosmin Bălan**

Cazurile severe de boală COVID-19 prezintă un răspuns inflamator inadecvat, inițial cantonat pulmonar cu delocalizare ulterioară și afectare multiorganică al cărui numitor comun este reprezentat de un proces de endotelită protrombotică. Rolul terapiei antiinflamatorii și imunomodulatoare este stabilizarea acestui endotelii lezate(2).

#### **e. Corticosteroizii**

Studiul RECOVERY demonstrează că, în cazuri selecționate, corticoterapia salvează vieți. Beneficiile au fost prezente doar în rândul pacienților care au necesitat o formă de suport respirator, non-invaziv sau invaziv, de obicei instituit după 7 zile(51). Administrarea precoce a corticosteroizilor este potențial nocivă, fiind răspunzătoare de supresia unui răspuns endogen anti-replicativ viral adecvat (vezi Figura 3).

##### **i. Recomandări formale(52)**

1. Administrare orală sau intravenoasă (IV) de Dexametazonă 6 mg/zi pentru 10 zile pacienților ventilați mecanic invaziv. **(AI)**
2. Administrare orală sau intravenoasă (IV) de Dexametazonă 6 mg/zi pentru 10 zile pacienților ce primesc O2 non-invaziv. **(BI)**
3. Dexametazona nu este recomandată pacienților ce nu necesită nicio formă de oxigenoterapie. **(AIII)**

## ii. Recomandări alternative

1. Doze echivalente ale altor corticosteroizi(52):

- Prednison 40 mg/zi, 1-2 prize
- Hidrocortizon 160 mg/zi, 2-4 prize
- Metilprednisolon (MP) 32 mg/zi, 1-2 prize

2. Regim cu doze ajustate la severitatea bolii(53):

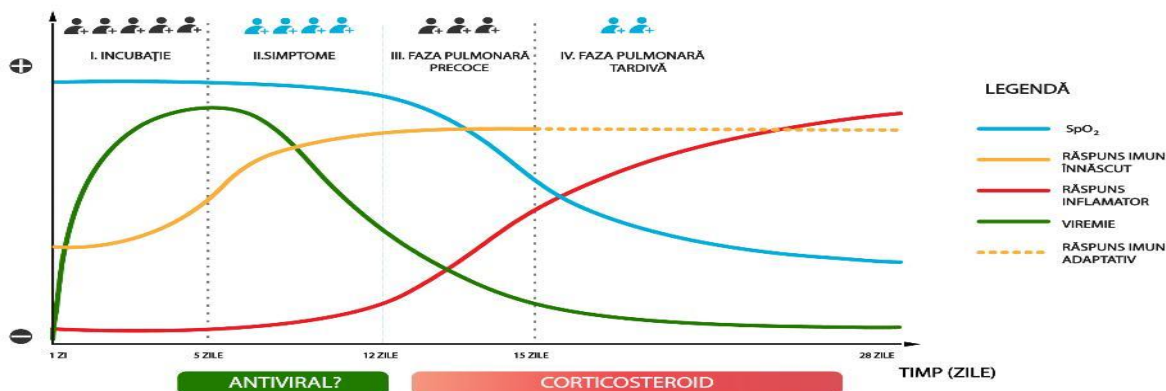
- Forme ușoare-moderate: MP 40 mg la 12 h pentru cel puțin 7-10 zile sau până la externare din STI
- Forme severe: MP 80 mg la 12 h pentru cel puțin 7-10 zile sau până la externare din STI
- Forme fulminante: MP 120 mg la 6-8 h. Dezesescaladare ulterioară în funcție de simptomatologie.

## f. Anti-citokinele

Reprezintă o terapie de salvare, off-label. Cel mai folosit agent este tocilizumabul (anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1 anti-receptor uman al interleukinei-6 (IL-6))(54)(55).

i. Criterii de selecție

- IL-6 > 40pg/ml
- D-dimeri > 1500 ng/ml
- Feritina > 1000 ng/ml
- Proteina C reactivă (PCR) > 50 mg/L



**Figura 3: Corticoterapia in COVID-19.**

Inițierea tratamentului cu glucocorticoid este optimă la 5–7 zile după debutul simptomelor. Ajustarea dozelor la severitatea bolii și dezesescaladarea treptată preîntâmpină eșecul terapeutic, respectiv recăderile. În primele 5–7 zile de la debutul simptomelor, răspunsul imun înnăscut este vital și potențial supresibil în cazul administrării de corticosteroid (modificat după Marik și colab.(53)). Remdesivir-ul este antiviralul de elecție(56).

## BIBLIOGRAFIE

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;

2. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, et al.: COVID-19: the vasculature unleashed [Internet]. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:389–391 Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al.: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)* 2020; 395:1417–1418
4. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M: Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation [Internet]. *Intensive Care Med* 2020; 46:1105–1108 Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06059-6>
5. Rello J, Storti E, Belliato M, et al.: Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: Implications for clinicians and researchers [Internet]. *Eur Respir J* 2020; 2001028 Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/early/2020/04/20/13993003.01028-2020.abstract>
6. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al.: Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med* 2020; 22:95–97
7. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al.: COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1299–1300
8. Marini JJ, Gattinoni L: Management of COVID-19 Respiratory Distress [Internet]. *JAMA* 2020; 323:2329–2330 Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>
9. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al.: COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46:1099–1102
10. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S: COVID-19 pneumonia: ARDS or not? [Internet]. *Crit Care* 2020; 24:154 Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z>
11. Vasques F, Sanderson B, Formenti F, et al.: Physiological dead space ventilation, disease severity and outcome in ventilated patients with hypoxaemic respiratory failure due to coronavirus disease 2019 [Internet]. *Intensive Care Med* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06197-x>
12. Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, et al.: Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks, Mechanisms, and Management [Internet]. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 195:985–992 Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0748CP>
13. Yoshida T, Amato MBP, Kavanagh BP, et al.: Impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25:192–198
14. Cressoni M, Amini M, Cadringer P, et al.: Quantification of stress raisers in ARDS [Internet]. *Crit Care* 2013; 17:P105–P105 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642419/>
15. Mead J, Takishima T, Leith D: Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. [Internet]. *J Appl Physiol* 1970; 28:596–608 Available from: <https://doi.org/10.1152/jappl.1970.28.5.596>
16. Gattinoni L, Collino F, Maiolo G, et al.: Positive end-expiratory pressure: how to set it at the individual level [Internet]. *Ann Transl Med* 2017; 5:288 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828363>
17. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al.: Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1420–1427
18. Marini JJ, Gattinoni L: Time Course of Evolving Ventilator-Induced Lung Injury: The “Shrinking Baby Lung” [Internet]. *Crit Care Med* 2020; 48:1203–1209 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32697492>
19. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al.: COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 2020;
20. Santos RS, Moraes L, Samary CS, et al.: Fast Versus Slow Recruitment Maneuver at Different Degrees of Acute Lung Inflammation Induced by Experimental Sepsis. *Anesth Analg* 2016;

- 122:1089–1100
21. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al.: Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [Internet]. *JAMA* 2016; 315:788–800 Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
  22. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al.: Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome [Internet]. *N Engl J Med* 2013; 368:2159–2168 Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
  23. Poston JT, Patel BK, Davis AM: Management of Critically Ill Adults With COVID-19 [Internet]. *JAMA* 2020; 323:1839–1841 Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>
  24. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al.: Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;
  25. Evrard B, Goudelin M, Montmagnon N, et al.: Cardiovascular phenotypes in ventilated patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome [Internet]. *Crit Care* 2020; 24:236 Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02958-8>
  26. Wang D, Hu B, Hu C, et al.: Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China [Internet]. *JAMA* 2020; 323:1061–1069 Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
  27. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al.: Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock [Internet]. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:911–915 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275347>
  28. Sánchez-Recalde Á, Solano-López J, Miguelena-Hycka J, et al.: COVID-19 and cardiogenic shock. Different cardiovascular presentations with high mortality [Internet]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020; 73:669–672 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499016>
  29. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, et al.: Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19 [Internet]. *N Engl J Med* 2020; 382:e70 Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc2010459>
  30. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, et al.: Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D’s and the four phases of fluid therapy [Internet]. *Ann Intensive Care* 2018; 8:66 Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>
  31. Michard F, Teboul J-L: Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121:2000–2008
  32. Cecconi M, Hofer C, Teboul J-L, et al.: Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study [Internet]. *Intensive Care Med* 2015; 41:1529–1537 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162676>
  33. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L: Prediction of fluid responsiveness: an update [Internet]. *Ann Intensive Care* 2016; 6:111 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27858374>
  34. Myatra SN, Monnet X, Teboul J-L: Use of ‘tidal volume challenge’ to improve the reliability of pulse pressure variation [Internet]. *Crit Care* 2017; 21:60 Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1637-x>
  35. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, et al.: Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41:472–480
  36. Picano E, Pellikka PA: Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion [Internet]. *Eur Heart J* 2016; 37:2097–2104 Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw164>
  37. De Laet IE, Malbrain MLNG, De Waele JJ: A Clinician’s Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients [Internet]. *Crit Care* 2020; 24:97 Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2782-1>
  38. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, et al.: Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice.

- Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46:361–380
39. Monnet X, Cipriani F, Camous L, et al.: The passive leg raising test to guide fluid removal in critically ill patients [Internet]. *Ann Intensive Care* 2016; 6:46 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207178>
  40. Legrand M, Soussi S, Depret F: Cardiac output and CVP monitoring... to guide fluid removal [Internet]. *Crit Care* 2018; 22:89 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29642924>
  41. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM: Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality [Internet]. *Kidney Int* 2011; 79:250–257 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927040>
  42. Price S, Platz E, Cullen L, et al.: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure [Internet]. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14:427–440 Available from: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.56>
  43. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al.: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;
  44. Ostermann M, Hall A, Crichton S: Low mean perfusion pressure is a risk factor for progression of acute kidney injury in critically ill patients - A retrospective analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18:151
  45. Harjola V-P, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al.: Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology [Internet]. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:226–241 Available from: <https://doi.org/10.1002/ejhf.478>
  46. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al.: Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med* 2016; 42:862–870
  47. Price LC, McCabe C, Garfield B, et al.: Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! [Internet]. *Eur Respir J* 2020; 2001608 Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/early/2020/06/04/13993003.01608-2020.abstract>
  48. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al.: Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “mOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013;
  49. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, et al.: Ultraslow thrombolytic therapy: A novel strategy in the management of PROsthetic MEchanical valve Thrombosis and the prEdictors of outcomE: The Ultra-slow PROMETEE trial. *Am Heart J* 2015; 170:409–418
  50. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al.: Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management [Internet]. *Hear Rhythm* 2020; S1547-5271(20)30422–7 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387246>
  51. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al.: Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report [Internet]. *medRxiv* 2020; 2020.06.22.20137273 Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/06/22/2020.06.22.20137273.abstract>
  52. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Accessed [5 July 2020]. [Internet]. [cited 2020 Jul 5] Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
  53. Marik P: EVMS CRITICAL CARE COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL Developed and updated by. 2020.
  54. Levi M: Tocilizumab for severe COVID-19: A promising intervention affecting inflammation and coagulation. *Eur J Intern Med* 2020; 76:21–22
  55. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al.: Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38:529–532



56. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;

#### **4. RECOMANDARI CU PRIVIRE LA TRATAMENTUL CU PLASMA DE LA DONORI VINDECATI DE INFECTIA CU COVID-19**

***Prof.dr. Dorel Săndesc***

Utilizarea transfuziei de plasmă de la pacienți vindecați de o boală infecțioasă, numită și- incorect-plasmă convalescentă (PCC) sau plasmă hiperimună, nu reprezintă o noutate medicală, fiind utilizată istoric în tratarea Gripei Spaniole (1918–1920). O serie de studii cu privire la Gripa Spaniolă comunică o scădere semnificativă a mortalității la pacienții care au beneficiat de imunizare pasivă prin intermediul PCC.

Cu toate că utilizarea PCC a demonstrat beneficii clinice semnificative pentru infecții cu Influenza și SARS, utilizarea acestei tehnici în SARS-CoV-2 este încă sub cercetare, nefiind identificate în totalitate mecanismele fiziopatologice și imunologice responsabile de evoluția bolii. Unul din mecanismele de acțiune ale PCC este reprezentat probabil de prezența în Plasmă de anticorpi neutralizanți care blochează anumite secvențe proteice prezente pe suprafața coronavirusului, implicate în recunoașterea receptorilor celulari, atașamentul virusului la celulă și pătrunderea acestuia intracelular. Murphy *et al.*, au publicat o analiză de literatură cu privire la centrele care au administrat PCC la pacienții COVID-19. Sumarizarea și analiza acestor centre s-a realizat cu datele provenite din platformele internaționale de raportare a studiilor clinice: ClinicalTrials.gov și Chinese Clinical Trail Registry (ChiCTR). Astfel, acest grup de autori a identificat peste 60 de studii din 22 de țări. Volumul mediu de PCC administrat, relatat în aceste studii, este cuprins între 400–800 mL sau 3–4 mL/kg. Murphy *et al.*, raportează o scădere a mortalității cu aproximativ 10% în cazul pacienților care au beneficiat de tratament cu PCC. O altă metaanaliză, efectuată de Sun *et al.*, evidențiază o serie de efecte și implicații clinice favorabile ale tratamentului cu PCC în cazul pacienților COVID-19. Zhang *et al.*, au efectuat un studiu cu privire la impactul tratamentului PCC asupra prognosticului clinic al pacienților COVID-19. Astfel, au fost identificate și raportate scăderi pentru viremie de la  $55 \times 10^5$  copii/mL la 180 copii/mL în 5 zile după aplicarea tratamentului cu PCC. Pe de altă parte, au fost raportate teste RT-PCR negative după 10 zile de la instituirea tratamentului cu PCC. Expresia anticorpilor a sugerat menținerea pozitivă a IgG, respectiv negativarea în timpul tratamentului a IgM. În cazul acestui studiu nu au fost observate efecte adverse ale tratamentului cu PCC, pacienții fiind externați în stare ameliorată. Un studiu asemănător a fost efectuat de Shen *et al.*, fiind observate scăderi ale viremiei, la pacienții la care s-a administrat PCC, la un interval de 2–3 zile post-administrare. Nici în acest caz nu au fost evidențiate efecte secundare asociate tratamentului cu PCC.

Având în vedere aceste evidențe, utilizarea PCC a fost aprobată atât în SUA cât și în Europa, fiind inclusă în recomandările FDA și ale Comisiei Europene. În România tratamentul cu PCC a fost reglementat printr-un Ordin de Ministru, cu contribuția Comisiei ATI a Ministerului Sănătății, Societății Române de ATI și Institutului Național de Hematologie și Transfuziologie. În Anexa 1 sunt atașate *Protocolul național pentru colectarea, testarea, procesarea, stocarea*

*și distribuția a plasmei de la donator vindecat de COVID-19. În Anexa 2 este prezentat Protocolul de studiu cu privire la administrarea PCC la pacienții critici COVID-19*

## ANEXA 1

### **Protocol național pentru colectarea, testarea, procesarea, stocarea și distribuția plasmei de la donator vindecat de COVID-19 și utilizarea monitorizată pentru pacienții critici cu COVID-19 din secțiile ATI**

Prin prezentul protocol se asigură respectarea standardelor actuale din legislația națională în domeniul transfuziei sanguine pentru colectarea, testarea, prelucrarea, stocarea și distribuirea sângelui și a componentelor sanguine, respectând totodată principiului donării voluntare neremunerate și ghidul tehnic elaborat de Comisia Europeană cu privire la colectarea, testarea, procesarea, stocarea, distribuția și utilizarea monitorizată a plasmei provenite de la persoane vindecate de COVID-19 pentru tratamentul COVID-19.

Donarea de plasmă convalescentă COVID-19, asemenea donării de sânge, este voluntară și neremunerată, cu condițiile prevăzute în Legea 282/2005.

#### I. Eligibilitatea donatorului

1. Potențialii donatori vor fi selectați dintre pacienți care au fost internați pentru COVID-19, fiind confirmați prin test RT-PCR pozitiv, vindecați și externati în urma RT-PCR negativ.
2. Centrele de Transfuzie Sanguină vor încheia protocoale cu spitalele care tratează pacienți COVID-19 în vederea identificării pacienților vindecați, potențiali donatori, cu respectarea regulilor naționale și ale UE de protecție a datelor cu caracter personal, prin semnarea de către pacient a unui consimțământ informat.
3. Spitalele vor furniza Centrelor de Transfuzie Sanguină datele personale și datele de contact ale pacienților eligibili, rezultatele testelor RT-PCR și/sau a testelor serologice, perioada internării și data externării.
4. Centrele de Transfuzie Sanguină vor contacta potențialii donatori și îi vor programa pentru consult, analize și donare. Pacienții vindecați pot contacta de asemenea centrele de transfuzie sanguină în vederea programării pentru donare.
5. Trebuie să se aplice următoarele criterii pentru eligibilitatea donatorului:
  - a. Donarea se va face la cel puțin 28 zile de la dispariția completă a simptomelor (pentru donorii care au fost simptomatici) sau 14 zile de la dispariția completă a simptomelor și cel puțin un test COVID-19 negativ RT-PCR faringian, nazal sau din sânge;
  - b. Donarea se va face la cel puțin la o săptămână de la întreruperea corticoterapiei;
  - c. Donarea se va face la cel puțin 2 săptămâni de la ultima donare;
  - d. Un bilet de externare din spital și rezultatele testelor RT-PCR și/sau a testelor serologice pentru detecția anticorpilor anti\_SARS-COV-2 (calitativ sau cantitativ);
  - e. Un consimțământ informat pentru intrarea în procedura de selecție în vederea donării de plasmă prin plasmafereza și/sau sânge total și pentru transmiterea codificată a datelor privind donarea în baza de date națională și Europeană;
  - f. Toate criteriile standard pentru donarea de sânge total sau plasmă, conform legislației naționale.

#### II. Colectare, prelucrare și stocare

1. Donatorii eligibili vor dona în Centrele de Transfuzie Sanguină, iar procedura de recoltare va fi în mod prioritar cea de plasmafereză.

2. Dacă în Centrul de Transfuzie Sanguină nu este posibilă recoltarea plasmei prin afereză se va recolta sânge total și se va prepara plasmă proaspăt congelată și concentrat eritocitar, conform procedurii curente de preparare a plasmei proaspăt congelate din sânge total din centrul de transfuzie sanguină.
3. Plasma obținută prin plasmafereză trebuie împărțită înainte de congelare în 2–3 unități separate (de exemplu, 3×200 ml).
4. Unitățile de plasmă se congelează rapid, fără a se depăși 6 ore de la recoltare, la o temperatură de sub – 25°C, care să asigure congelarea completă în maxim o oră. După congelarea rapidă, se stochează la o temperatură de sub –25°C, monitorizată, în spații special dedicate.
5. Produsele finale se etichetează în mod specific ca „Plasmă proaspăt congelată de la donator vindecat de COVID-19 (PPC-DV-COVID-19)” cu mențiunea „A se utiliza exclusiv pentru pacienți COVID-19”; notând grupul de sânge ABO și RH, și data recoltării.
6. Orice reacție adversă la donatorul vindecat de COVID-19 se notifică în termen de 48 ore la Institutul Național de Hematologie Transfuzională (INHT) și la Inspekția Sanitară de Stat din Ministerul Sănătății.

### III. Testarea componentelor sanguine obținute de la donator vindecat de COVID-19

1. Pentru calificarea biologică a componentelor sanguine se aplică protocolul de testare conform legislației în vigoare și algoritmului de testare elaborat de către Institutul Național de Hematologie Transfuzională pentru controlul biologic al donărilor de sânge și componentelor sanguine.
2. Dacă donatorul nu are un test serologic efectuat, plasma colectată se va testa pentru anticorpii specifici anti-SARS-CoV-2: titru de > 1:160 pentru testul calitativ specific pentru IgG și IgM; sau un titru >1:320 pentru testul calitativ de detectare a anticorpilor specifici totali. Dacă testul relevă absența anticorpilor sau un titru al anticorpilor neutralizanti anti-SARS-CoV-2 <160 cu metoda EIA sau o valoare echivalentă printr-o altă metodă, plasma va fi reetichetată și pusă la dispoziție pentru o altă utilizare. Dacă anticorpii anti-SARS-CoV-2 nu pot fi determinați la data donării, se poate păstra un volum mic de plasmă convalescentă donată pentru o determinare a titrului anticorpic la o dată ulterioară.
3. Centrele de Transfuzie Sanguină vor trimite către INHT probele eligibile în vederea testării suplimentare:
  - a. Testare PCR pentru virusurile transmisibile prin sânge: HIV, HBV, HCV
  - b. Testarea anticorpilor anti-HLA la donatorii cu antecedente de transfuzie de sânge și donatori de sex feminin care au avut sarcini, dacă acest test nu a putut fi efectuat în etapa de preselecție.
4. În urma testelor efectuate, INHT transmite Centrelor de Transfuzie Sanguină rezultatele care confirmă sau infirmă eligibilitatea plasmei proaspăt congelată pentru distribuție și administrare experimentală pentru pacienți COVID-19.
5. Centrele de transfuzii sanguină vor arhiva în serotecă mostre suplimentare ale plasmei donate pentru studii de referință, de ex. 10 × 0,5 ml eșantioane congelate din probe de plasmă/sânge prelevate în momentul donării.

### IV. Distribuția plasmei proaspăt congelate de la donator vindecat de COVID-19.

Plasma de la donator vindecat COVID-19 (PPC-DV-COVID-19) va fi distribuită de către centrele de transfuzie sanguină, la cererea spitalelor desemnate de Ministerul Sănătății pentru tratamentul pacienților infectați cu SARS-CoV-2 din județul respectiv. În cazul în care, la

nivelul unui județ, centrul de transfuzii nu poate acoperi cererea, INHT va solicita transferul de la un alt centru.

V.Utilizarea monitorizată a PPC-DV-COVID-19 la pacienții critici cu COVID-19 din secțiile A.T.I.

Pentru includerea Secțiilor sau compartimentelor A.T.I. în rețeaua de administrare monitorizată a PPC-DV-COVID-19 la pacienții critici cu COVID-19, spitalele vor face o solicitare către Ministerul sănătății, ce va fi avizată de Comisia de specialitate A.T.I.

Comisia A.T.I. a Ministerului sănătății va furniza spitalelor protocolul de administrare a PPC-DV-COVID-19 și monitorizare a evoluției pacienților, realizat în colaborare cu Societatea Română de A.T.I.

Plasma se va administra doar pacienților critici infectați confirmați cu COVID-19 (prin metoda RT-PCR), cu vârsta de cel puțin 18 ani, care sunt de acord cu administrarea de plasmă convalescentă COVID-19 prin semnarea consimțământului informat și care îndeplinesc următoarele criterii:

- a) se află într-o secție de ATI dintr-un spital desemnat de Ministerul sănătății pentru tratamentul pacienților COVID-19, avizată de Comisia de A.T.I.
- b) prezintă o progresie rapidă a unei pneumonii severe / a unor infiltrate pulmonare (> 50% în 24–48 ore), în ciuda tratamentului administrat.
- c)  $PaO_2 / FiO_2 < 300$
- d) sunt ventilați mecanic de mai puțin de 10 zile sau în pragul intubației și ventilației mecanice (dispnee severă, frecvență respiratorie  $\geq 30/\text{min}$ , saturatie în oxigen  $\leq 93\%$  cu oxigen pe mască facială,  $paCO_2 > 55 \text{ mmHg}$  la pacienții fără BPCO)

Dacă starea pacientului nu permite semnarea consimțământului, acesta poate fi obținut de la membrii familiei.

Spitalele care administrează tratament cu PPC-DV-COVID-19 vor raporta Comisiei A.T.I. a Ministerului Sănătății următoarele informații cu privire la pacienții cărora li s-a administrat PPC-DV-COVID-19:

- a. sex, vârstă, comorbidități
- b. momentul administrării transfuziei (în număr zile de la debutul bolii)
- c. numărul, volumul și codurile unităților transfuzate
- d. terapii administrate pacientului în paralel (altele decât îngrijirea de susținere)
- e. evoluția clinică și biologică a pacienților în funcție de scala de progresie a bolii la următoarele momente de timp:
  - i. înainte de transfuzie
  - ii. > 5 zile după transfuzie
  - iii. la externare
- f. orice reacții adverse grave sau evenimente legate eventual de transfuzie
- g. celelalte date clinice și biologice din Protocolul de administrare
- h. durata spitalizării.

Datele de rezultat enumerate mai sus vor fi centralizate la nivelul Comisiei A.T.I., care le va înainta Ministerului Sănătății și INHT, în scopul raportării în baza de date a UE.

Notificările reacțiilor adverse severe ale la primitorilor de plasmă PPC-DV-COVID-19 raportate de către spitale se va face conform legislației în vigoare, către centrele de transfuzie sanguină și Inspekția Sanitară de Stat. Rezultatele centralizate vor fi incluse în exercițiul anual de raportare SARE, către Comisia Europeană.

## ANEXA 2

### **PROTOCOL STUDIU**

#### **Administrarea de plasmă convalescent hiperimună la pacienții critici cu boală COVID-19 din secțiile ATI din România**

##### Criteria de eligibilitate:

1. Consimțământ informat
2. Vârsta peste 18 ani
3. Pentru femei – test sarcină negativ/ menopauză/ sterilitate
4. PCR naso-faringian COVID 19 pozitiv
5. Pacient internat în secție ATI avizată de Comisia de ATI din Ministerul Sănătății
6. Pacientul prezintă o progresie rapidă a unei pneumonii severe/ a unor infiltrate pulmonare (>50% în 24-48 ore) și încărcătură virală mare continua (atunci când se poate doza)
7.  $PaO_2 / FiO_2 < 300$
8. Pacientul este ventilat mecanic de mai puțin de 10 zile sau în pragul intubației și ventilației mecanice
  - a. Dispnee severă sub 6 litri  $O_2$  / minut
  - b. Frecvență respiratorie > 30/ minut
  - c.  $SpO_2 < 93\%$
  - d.  $PaCO_2 > 55$  mmHg la pacienții fără BPOC

##### Criteria de prioritizare:

1. Pacienți cu șoc septic
2. Pacienți cu imunodeficiență ( primară sau secundară – corticoterapie, alte imunosupresoare)
3. Pacienți cu limfopenie ( limfocite < 1000/  $\mu$ L)
4. Pacienți sub ECMO

##### Criteria de excludere:

1. refuzul pacientului sau al reprezentantului legal privind administrarea de plasmă convalescentă COVID 19
2. istoric de alergie la plasmă sau alte produse obținute din sânge ( inclusiv imunoglobulină), citrat de sodiu sau albastru de metilen
3. insuficiența multiplă de organe
4. boală COVID 19 plus o patologie cronică severă în fază terminală
5. ARDS moderat până la sever cu o durată de peste 10 zile
6. administrarea de imunoglobulină umană în ultimele 30 de zile
7. prezența de tromboze
8. femei gravide sau care alăptează

La pacienți cunoscuți cu boli autoimune sau deficit de IgA (IgA <0,07 g/L) plasma se va administra cu precauție, după evaluare riguroasă a clinicianului.

Plasma hiperimună nu se va administra la pacienții cu o durată a bolii peste 3 săptămâni **cu excepția** cazurilor în care pacientul are în continuare un test RT-PCR din exudatul nazofaringian pozitiv.

### **Tehnica administrării de plasma hiperimună**

Administrarea se va face după una din următoarele trei scheme (a, b sau c), la alegerea medicului curant și în funcție de particularitățile pacientului și de disponibilitatea produsului.

- A. o singură administrare – volumul administrat este de 400-600 ml (8-10 ml/kg)
- B. o administrare pe zi timp de 3 zile consecutive – volumul administrat zilnic va fi de 200 ml
- C. o administrare pe zi pentru cel puțin 3 administrări în decurs de 5 zile – volumul administrat zilnic va fi de 200 ml

Ritmul de administrare este de 100-250 ml plasmă pe oră.

Momentul administrării este:

- optim în primele 7 zile de boală
- eficient în primele 14 zile de boală.

Premedicația dinaintea administrării de plasma constă în paracetamol sau un alt antialgic (desloratadină, cetirizine etc).

### **Reacții adverse**

1. Alergie
2. Febră, frison

În cazul unor reacții adverse ușoare (alergice non-sistemice) se va micșora ritmul de administrare, iar în cazul apariției bronhospasmului sau hipotensiunii arteriale se va întrerupe definitiv administrarea de plasma.

3. Supraîncărcare circulatorie (TACO)
4. Injurie pulmonară acută datorată transfuziei (TRALI)
5. Infecții transmise prin produși de sine
6. Este posibil ca după administrarea de plasma convalescent COVID 19, răspunsul imun la infecție (producerea de anticorpi anti SARS-CoV-2) să fie diminuat și de aceea trebuie avută în vedere posibila reinfectare și necesitatea vaccinării în momentul în care vaccinul va fi disponibil.

**SCORUL COVID**

	<b>Formă UȘOARĂ</b>	<b>Scor</b>	<b>Formă MEDIE</b>	<b>Scor</b>	<b>Formă Gravă</b>	<b>Scor</b>
<b>Temperatură</b>	<b>&lt; 37,5</b>	<b>1</b>	<b>&gt; 37,5-38</b>	<b>2</b>	<b>&gt; 38</b>	<b>3</b>
<b>Tuse seacă</b>	<b>&lt; 3 / min.</b>	<b>1</b>	<b>3-6 / min.</b>	<b>2</b>	<b>&gt; 6 / min.</b>	<b>3</b>
<b>Raport PaO2/ FiO2</b>	<b>&gt;300</b>	<b>1</b>	<b>300-200</b>	<b>4</b>	<b>&lt; 100</b>	<b>6</b>
<b>SpO2 în aer atmosferic</b>	<b>&gt; 96%</b>	<b>1</b>	<b>&lt; 96% 88%</b>	<b>2</b>	<b>&lt; 88%</b>	<b>3</b>
<b>RX- torace</b>	<b>NEGATIV</b>	<b>0</b>	<b>Leziuni interstițiale</b>	<b>3</b>	<b>Leziuni interstițiale + Condensări pulmonare</b>	<b>6</b>
<b>Frecvență respiratorie</b>	<b>&lt; 12 / min.</b>	<b>0</b>	<b>&gt; 12 / min.</b>	<b>2</b>	<b>&gt; 30 / min.</b>	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>		<b>4</b>		<b>15</b>		<b>24</b>

**Estimare FiO<sub>2</sub>**

<b>Mod de administrare</b>	<b>Flux O<sub>2</sub>(l/min)</b>	<b>FiO<sub>2</sub> estimat (%)</b>
<b>Canulă nazală</b>	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
<b>Mască facială</b>	6	44
	5	40
	6-7	50
	7-8	60
<b>Mască facială cu rezervor</b>	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
	10	95

**SCORUL COVID**

	<b>Formă UȘOARĂ</b>	<b>Scor</b>	<b>Formă MEDIE</b>	<b>Scor</b>	<b>Formă Gravă</b>	<b>Scor</b>
<b>Temperatură</b>	<b>&lt; 37,5</b>	<b>1</b>	<b>&gt; 37,5-38</b>	<b>2</b>	<b>&gt; 38</b>	<b>3</b>
<b>Tuse seacă</b>	<b>&lt; 3 / min.</b>	<b>1</b>	<b>3-6 / min.</b>	<b>2</b>	<b>&gt; 6 / min.</b>	<b>3</b>
<b>Raport PaO2/ FiO2</b>	<b>&gt;300</b>	<b>1</b>	<b>300-200</b>	<b>4</b>	<b>&lt; 100</b>	<b>6</b>
<b>SpO2 în aer atmosferic</b>	<b>&gt; 96%</b>	<b>1</b>	<b>&lt; 96% 88%</b>	<b>2</b>	<b>&lt; 88%</b>	<b>3</b>
<b>RX- torace</b>	<b>NEGATIV</b>	<b>0</b>	<b>Leziuni interstițiale</b>	<b>3</b>	<b>Leziuni interstițiale + Condensări pulmonare</b>	<b>6</b>
<b>Frecvență respiratorie</b>	<b>&lt; 12 / min.</b>	<b>0</b>	<b>&gt; 12 / min.</b>	<b>2</b>	<b>&gt; 30 / min.</b>	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>		<b>4</b>		<b>15</b>		<b>24</b>

**Estimare FiO<sub>2</sub>**

<b>Mod de administrare</b>	<b>Flux O<sub>2</sub>(l/min)</b>	<b>FiO<sub>2</sub> estimat (%)</b>
<b>Canulă nazală</b>	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
	6	44
<b>Mască facială</b>	5	40
	6-7	50
	7-8	60
<b>Mască facială cu rezervor</b>	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
	10	95



## BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110337. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110337>.
2. Yang CL, Qiu X, Zeng YK, Jiang M, Fan HR, Zhang ZM. Coronavirus disease 2019: A clinical review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:4585–96. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202004\\_21045](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_21045).
3. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus (Covid-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:1–4.
4. Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, *et al*. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev Española Anestesiología y Reanimación (English Ed)* 2020;67:245–52. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2020.05.002>.
5. Yeleswaram S, Smith P, Burn T, Covington M, Juvekar A, Li Y, *et al*. Inhibition of cytokine signaling by ruxolitinib and implications for COVID-19 treatment. *Clin Immunol* 2020;218:108517. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108517>.
6. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci* 2020;59. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102790>.
7. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, *et al*. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA, J Am Med Assoc* 2020;323:1582–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.
8. Wang JJ, Edin ML, Zeldin DC, Li C, Wang DW, Chen C. *Jo ur. Pharmacol Ther* 2020:107628. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107628>.
9. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106053>.
10. Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. *Int Immunopharmacol* 2020;84:106560. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106560>.
11. Bilbul M, Papparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics* 2020:1–17. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.006>.
12. Sui J, Li W, Roberts A, Matthews LJ, Murakami A, Vogel L, *et al*. Evaluation of Human Monoclonal Antibody 80R for Immunoprophylaxis of Severe Acute Respiratory Syndrome by an Animal Study, Epitope Mapping, and Analysis of Spike Variants. *J Virol* 2005;79:5900–6. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.10.5900-5906.2005>.
13. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, *et al*. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:382–5. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>.
14. Ter Meulen J, Van Den Brink EN, Poon LLM, Marissen WE, Leung CSW, Cox F, *et al*. Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: Synergy and coverage of escape mutants. *PLoS Med* 2006;3:1071–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030237>.
15. Berry JD, Hay K, Rini JM, Yu M, Wang L, Plummer FA, *et al*. Neutralizing epitopes of the SARS-CoV S-protein cluster independent of repertoire, antigen structure or mAb technology. *MAbs* 2010;2:53–66. <https://doi.org/10.4161/mabs.2.1.10788>.
16. Ng OW, Keng CT, Leung CSW, Peiris JSM, Poon LLM, Tan YJ. Substitution at aspartic acid 1128 in the SARS coronavirus spike glycoprotein mediates escape from a S2 domain-targeting neutralizing monoclonal antibody. *PLoS One* 2014;9:1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102415>.
17. Elshabrawy HA, Coughlin MM, Baker SC, Prabhakar BS. Human Monoclonal Antibodies against Highly Conserved HR1 and HR2 Domains of the SARS-CoV Spike Protein Are More Broadly Neutralizing. *PLoS One* 2012;7:1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050366>.
18. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun* 2020;87:59–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046>.
19. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, *et al*. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. *MBio* 2018;9:1–15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
20. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershan AA, Kamal MA, *et al*. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infect Prev Pract* 2020;2:100061. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100061>.
21. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, *et al*. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252–6. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>.

22. Wu J. Tackle the free radicals damage in COVID-19. *Nitric Oxide - Biol Chem* 2020;102:39–41. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.06.002>.
23. Lee JE, Saphire EO. Ebolavirus glycoprotein structure and mechanism of entry. *Future Virol* 2009;4:621–35. <https://doi.org/10.2217/fvl.09.56>.
24. Roy D, Chian ESK, Engelbrecht RS. Kinetics of enteroviral inactivation by ozone. *J Environ Eng Div* 1981;107:887–901.
25. Martínez-Sánchez G, Schwartz A, Di Donna V. Potential cytoprotective activity of ozone therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>.
26. Murphy M, Estcourt L, Grant-Casey J, Dzik S. International Survey of Trials of Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Infection. *Transfus Med Rev* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.06.003>.
27. Sun M, Xu Y, He H, Zhang L, Wang X, Qiu Q, *et al.* Potential effective treatment for COVID-19: systematic review and meta-analysis of the severe infectious disease with convalescent plasma therapy. *Int J Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.107>.
28. Li Y, Liu S, Zhang S, Ju Q, Zhang S, Yang Y, *et al.* Current treatment approaches for COVID-19 and the clinical value of transfusion-related technologies. *Transfus Apher Sci* 2020:102839. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102839>.
29. Seghatchian J, Lanza F. Convalescent plasma, an apheresis research project targeting and motivating the fully recovered COVID 19 patients: A rousing message of clinical benefit to both donors and recipients alike. *Transfus Apher Sci* 2020;59:102794. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102794>.
30. Accorsi P, Berti P, de Angelis V, De Silvestro G, Mascaretti L, Ostuni A. Position paper on the preparation of immune plasma to be used in the treatment of patients with COVID-19. *Transfus Apher Sci* 2020:102817. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102817>.
31. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:9490–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>.
32. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, *et al.* Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev* 2020;19:102554. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>.
33. Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev* 2020:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.004>.
34. Soner Y, Nigar EÖ, Alpay A, Osman Ö, Türker Ç, İdil Y, *et al.* Regulatory consideration on preparation and clinical use of COVID-19 convalescent plasma. *Transfus Apher Sci* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102846>.

## **5. COAGULOPATIA ȘI TRATAMENTUL ANTICOAGULANT LA PACIENTUL CRITIC CU BOALA COVID-19.**

*Prof.dr. Daniela Filipescu*

Coagulopatia și complicațiile trombotice, atât venoase cât și arteriale, sunt frecvente la pacienții cu boală indusă de virusul SARS-CoV-2 (COVID-19) [1–7] și se corelează cu mortalitatea [6,8,9]. Experiența clinică arată că acești pacienți prezintă frecvent tromboembolism venos (TEV), fenomene ischemice periferice, miocardice, mezenterice, accidente vasculare cerebrale, catetere trombozate și filtre de dializă colmatate [10–12]. Tromboza venoasă profundă (TVP) a fost raportată în 25–49% din cazuri [1–4,6,7,13] iar embolia pulmonară (EP) la 15–30% din pacienții critici internați în secția de terapie intensivă (STI) [4,6,13,14], în ciuda tromboprofilaxiei. Incidența TVP și a EP este crescută și la pacienții non-critici, de 3–9%, respectiv, 2–6% [2,13,15]. Într-un raport EuroELSO, 20% din pacienți cu ECMO au dezvoltat EP [16].

**În concluzie**, coagulopatia din COVID-19 este un sindrom dobândit care apare frecvent în cursul acestei noi boli virale, este multifactorial și, spre deosebire de alte boli virale, interesează atât sistemul arterial și venos cât și microcirculația. Această coagulopatie, deși este specifică, are caracteristici comune cu alte coagulopatii severe întâlnite la pacientul din STI, ca de exemplu, CID. Elementele distincte includ creșterea marcată a Dd, corelată cu prognosticul nefavorabil, lipsa trombocitopeniei și apariția tardivă a CID. Nu toți pacienții au însă aceeași boală și același fel de coagulopatie și, mai mult ca oricând, trebuie implementat conceptul de medicină personalizată în tratamentul pacienților cu COVID-19. Tromboprofilaxia și anticoagularea curativă au indicații largi la pacienții cu COVID-19, dar nu sunt suficiente pentru prevenirea și limitarea efectelor trombo-inflamației.

**Tabel** Modificări comparative ale testelor de coagulare în COVID-19 și diverse coagulopatii [11,30,31]

Coagulopatie	Dd	FBG	Număr trombocite	TTPA	TP	AT	Complicații trombotice
<b>Coagulopatia asociată COVID</b>	↑↑ sau ↑	↑↑ sau ↓ (tardiv)	↑↓ sau ↔ (cel puțin inițial)	↑	↑ sau ↔ (cel puțin inițial)	↔ sau ↓ (tardiv)	Macrotromboze (venoase și arteriale) mai frecvente decât în celelalte coagulopatii <b>Microtromboze</b>
<b>Coagulopatia asociată sepsisului</b>	↑	↓	↓↓	↑↑	↑↑	↓	Microtromboze
<b>Coagulare intravasculară diseminată</b>	↑	↓	↓↓	↑↑	↑↑	↓	Microtromboze
<b>Microangiopatie</b>	↔	↔	↓	↔	↔	↓	Microtromboze

↔ nemodificat, ↑ crescut, ↓ scăzut, ↑↑ intens crescut, ↓↓ intens scăzut

Dd = dimeri D, TTPA = timp de tromboplastină parțial activat, TP = timp de protrombină,

FBG = fibrinogen.

### TRATAMENTUL ANTICOAGULANT

**Tabel. Stadializarea riscului tromboembolic la pacienții cu boala COVID-19**

<b>Risc scăzut</b>	-pacient nespitalizat cu IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> fără FR adăugați
<b>Risc intermediar</b>	-IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> , cu sau fără FR adăugați, fără necesar de HFNO sau VM
<b>Risc crescut</b>	-IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> cu sau fără FR adăugați, la un pacient cu HFNO sau VM; -IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> fără FR adăugați, <b>la un pacient fără necesar de HFNO sau VM</b> -IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> cu FR adăugați, la un pacient fără necesar de HFNO sau VM
<b>Risc foarte crescut</b>	-IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> și FR adăugați, la un pacient cu HFNO sau VM; -ECMO (veno-venos sau veno-arterial); -tromboze de cateter <b>neașteptate</b> ; - <b>tromboza filtrului de dializă</b> -sindrom inflamator marcat și/sau hipercoagulabilitate (de ex: fibrinogen > 800 mg/dl sau Dd > 3 mcg/ml)

IMC = index de masă corporală; FR = factori de risc, HFNO = oxigenare pe canulă nazală cu flux înalt; VM = ventilație mecanică.

**Tabel Tratamentul anticoagulant la pacienții COVID-19**

Categorie de pacienți	Tratament anticoagulant	Monitorizare	Observații
<b>Risc trombotic intermediar</b>	Profilaxie standard	Nu de rutină Da, dacă pacientul are insuficiență renală	Exemple <i>Cl<sub>creatinină</sub> &gt; 30 ml/min</i> 1. enoxaparină 4000 UI/24 ore sc. 2. tinzaparină 3500 UI/24 ore sc.* 3. dalteparină 5000 UI/24 ore sc. 4. fondaparinux 2,5 mg/24 ore sc.**  <i>Cl<sub>creatinină</sub> între 15 și 30 ml/min</i> 1. enoxaparină 2000 UI/24 ore sc. 2. tinzaparină 3500 UI/24 h sc. 3. Nu fondaparinux 4. HNF 5000 UI sc. × 2–3 /24 h  <i>Cl<sub>creatinină</sub> &lt;15–20 ml/min</i> 1. HNF 5000 UI sc. × 2–3 /24 h 2. Nu HGMM sau fondaparinux
<b>Risc trombotic crescut</b>	Profilaxie cu heparină în doză crescută (intermediară)	Activitatea anti factor Xa (enoxaparină <1,2 UI/ml***; HNF 0,3-0,5 UI/ml)****	Exemple <i>Cl<sub>creatinină</sub> este &gt; 30 ml/min</i> enoxaparină 4000 UI/12 ore sc. enoxaparină 6000 UI/12 ore sc., dacă G > 120kg enoxaparină 0,5 mg/kg/12 ore sc.  <i>Cl<sub>creatinină</sub> &lt; 30 ml/min</i> HNF 200 UI/kg/24 ore iv. HNF 7500 UI/8 ore sc.
<b>Risc trombotic foarte crescut</b>	Heparină în doză curativă	Activitatea anti factor Xa (enoxaparină <1,2 UI/ml***; HNF 0,5-0,7 UI/ml)****	Exemple enoxaparină 100 UI/kg/12h sc, fără a depăși 10 000 UI/12 ore  <i>Cl<sub>creatinină</sub> &lt; 30 ml/min</i> HNF bolus 5000 UI + 500 UI/kg/24 ore iv.
<b>Pacienți obezi (IMC &gt;30 kg/m<sup>2</sup>) (risc crescut sau foarte crescut)</b>	Heparină în doză curativă	Activitatea anti factor Xa (enoxaparină <1,2 UI/ml***; HNF 0,5-0,7 UI/ml)****	Exemple 1. enoxaparină 4000 UI//12h sc. 2. enoxaparină 6000 UI//12h sc.,dacă G > 120kg 3. dacă există și un alt FR adăugat și HFNO sau VM HGMM 100 UI/kg (greutate reală)/12 ore sc., fără a depăși 10 000 UI/12 ore sau HNF bolus 5000 UI + 500 UI/kg/24 ore iv.
<b>Pacient pe ECMO (risc foarte crescut)</b>	Tratament curativ cu HNF	Activitatea anti factor Xa sau TTPA	Valoare țintă anti Xa 0,5–0,7 UI/ml
<b>Pacient spitalizat, sub tratament anticoagulant oral</b>	Tratament anticoagulant curativ iv.	Activitatea anti factor Xa****	Anticoagulantele orale pot interfera cu tratamentul COVID-19
<b>Pacient cu TEV sau alte evenimente trombotice</b>	Tratament antitrombotic curativ	Conform ghidurilor internaționale	Tratament conform ghidurilor internaționale
<b>Pacient externat</b>	Tratament profilactic*****	Nu	Exemple 1. enoxaparină 4000 UI/24 ore sc., 6-14 zile 2. rivaroxaban 10 mg/24 ore,31-39 zile

clearance-ul la creatinină =  $Cl_{creatinine}$ ; FR = factori de risc; HGMM = heparine cu greutate moleculară mică; HNF = heparină non-fracționată; HFNO = canulă nazală cu flux înalt de oxigen; IMC = index de masa corporală; TEV = tromboembolism venos; VM = ventilație mecanică.

\*  $Cl_{creatinină} > 20$  ml/min; \*\*  $Cl_{creatinină} > 50$  ml/min

\*\*\* Monitorizarea anti-FXa nu este indicată în cazul HGMM de unele societăți medicale[81]

\*\*\*\* Monitorizarea se poate face cu TTPA dacă valoarea de bază nu este crescută [81]

\*\*\*\*\* Decizie multidisciplinară

## Bibliografie

1. Cui S, Chen S, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):142-1424.
2. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, *et al.* Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14.
3. Litjens JF, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743–1746.
4. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098.
5. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–1026.
6. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, *et al.*: Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150.
7. Trigonis RA, Holt DB, Yuan R, Siddiqui AA, Craft MK, Khan BA, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in critically ill coronavirus disease 2019 patients receiving prophylactic anticoagulation. *Crit Care Med.* 2020;Jun 26:10.
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720.
10. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment. *J Thromb Haemost.* 2020;Apr 17.
11. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020;194:101–115.
12. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JC, Fogerty AE, Waheed A, *et al.* COVID and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500.
13. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MC, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; May 5.
14. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Puzet C, Collange O, *et al.* Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology* 2020;Apr 23:201561.
15. Mestre-Gómez B, Lorente-Ramos RM, Rogado J, Franco-Moreno A, Obispo B, Salazar-Chiriboga D, *et al.* Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *Thrombosis Research Group. J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jun 29:1–7.
16. ECMO and COVID-19. Experience from Paris. EuroELSO Webinar, <https://www.euroelso.net/webinars/>. Accessed April 3, 2020.

## 6. INSUFICIENȚA HEPATICĂ LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI COVID-19

Prof.dr. Dana Tomescu, Șef.lucrări dr. Mihai Popescu

Evoluția pandemiei SARS-CoV-2 la nivel mondial și național a ridicat o serie de noi provocări la nivelul sistemului medical din România în sensul necesității menținerii standardelor de calitate și siguranță în îngrijirea pacienților confirmați sau suspecti SARS-CoV-2 și și optimizarea resurselor materiale și umane care trebuie să deservească atât pacienții COVID-19, cât și restul pacienților ce necesită îngrijire medicală de specialitate. În acest context, patologia hepatică la pacienții COVID-19 ridică câteva probleme specifice privind diagnosticarea și tratarea unor afecțiuni precum insuficiența hepatică acută secundară infecției SARS-CoV-2, injuria hepatică indusă medicamentos, acutizarea unei suferințe hepatice cronice și menținerea funcționalității programului național de transplant hepatic în era COVID.

### Insuficiența hepatică acută la pacienții SARS-CoV-2

Insuficiența hepatică acută (IHA) este definită drept o injurie hepatică cu debut recent caracterizată prin prezența encefalopatiei și a coagulopatiei la un pacient fără patologie hepatică pre-existentă [1]. Primele studii epidemiologice efectuate în China au identificat simptomatologia gastro-intestinală și modificările paraclinice ale funcției hepatice drept unele dintre cele mai frecvente forme de prezentare ale bolii COVID-19. Astfel, peste 50% dintre pacienți prezintă o prelungire a timpilor de coagulare, iar peste o treime dintre pacienți au avut o creștere a lactat dehidrogenazei [2]. Mai mult, în cazul pacienților care au avut la admisia în terapie intensivă valori crescute ale transaminazelor hepatice, trombocitopenie sau hipoalbuminemie, mortalitatea a fost mult mai mare comparativ cu pacienții fără forme hepatice de boală [3]. Cu toate acestea, fiziopatologia disfuncției hepatice este discutabilă și se datorează fie unei injurii hepatice primare induse de SARS-CoV-2 sau secundară răspunsului inflamator sistemic și afectării multi-organ. Principalele studii clinice publicate în literatura de specialitate sunt sumarizate în tabelul 1.

Autor	Țara de proveniență	Număr pacienți	Observații	Mortalitate
Chen et al. [4]	China	113	Mortalitate ridicată la pacienții cu valori crescute ale ALT și AST	76.9%
Li et al. [5]	China	85	Creșterea CRP și limfopenia reprezintă factori de risc pentru injuria hepatică	NA
Fan et al. [6]	China	148	Incidență de 37.2% a injuriei hepatice Durată mai lungă de spitalizare la pacienții cu IHA	0.7%
Cai et al. [7]	China	298	Creșterea ALT, AST, ALP, GGT s-au corelat cu severitatea bolii 14.8% au prezentat injurie hepatică	1%
Cao et al. [8]	China	128	Creșterea ALT și AST s-au corelat cu severitatea bolii	NA
Graselli et al. [9]	Italy	1591	Mortalitate crescută la pacienții cu IHA	26%
Arentz et al. [10]	USA	21	14.7% au dezvoltat IHA	52.4%

Tabel 1. Caracteristicile injuriei hepatice acute la pacienții cu COVID-19

*Fiziopatologia insuficienței hepatice acute.* Principala caracteristică fiziopatologică este reprezentată de recunoașterea moleculelor de semnalizare (DAMPs/PAMPs) de către celulele inflamatorii. Astfel este declanșată o cascadă imunologică caracterizată prin creșterea eliberării de citokine pro-inflamatorii și chemokine. Secundar acestui fenomen apare o buclă de feed-back pozitiv

în care sunt angrenate și recrutate tot mai multe celule imunologice. Acest fapt va avea drept rezultat final apariția sindromului de inflamație sistemică și activarea răspunsului pro-coagulant [11].

Din punct de vedere hepatic răspunsul imun este exacerbă de supra-expresia la nivelul colangiocitelor a receptorilor ACE2, ceea ce sugerează o infecție directă a ductelor biliare. Mai mult, Wang et al. [12] au demonstrat existența particulelor virale la nivel hepatocitar, observație ce pledează pentru o injurie directă asupra hepatocitelor. Această observație nu a fost însă confirmată în alte studii. Răspunsul inflamator sistemic secundar infecției SARS-CoV-2 [13] este caracterizat de o supra-expresie a citokinelor pro-inflamatorii, și în special a IL-6, și este principalul responsabil de apariția disfuncției multiple de organe.

Perturbarea echilibrului fluido-coagulant reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate la pacienții COVID-19. Mai mult de două-treimi dintre pacienți prezintă modificări paraclinice sugestive pentru o coagulare intravasculară diseminată [14] și micro-tromboze la nivelul tuturor paturilor vasculare [15]. Hipercoagulabilitatea observată și modificările reologice secundare, inclusiv hipoperfuzia, contribuie suplimentar la apariția și agravarea disfuncției multiple de organe. Rolul microtrombozelor sistemului portal în fiziopatologia insuficienței hepatice la pacienții SARS-CoV-2 este încă insuficient cercetat dar, cel mai probabil, joacă un rol cheie în apariția disfuncției hepatice. Pe de altă parte, una dintre caracteristicile și criteriile diagnostice esențiale ale IHA este prezența coagulopatiei. Din aceste motive, evaluarea hemostazei la acești pacienți este dificilă și implică posibilitatea efectuării unor teste avansate de coagulare precum tromboelastometria rotațională și dozarea factorilor de coagulare.

*Investigarea pacienților cu IHA.* Din datele publicate până în prezent [4-7] incidența IHA la pacienții SARS-CoV-2 este de 1-15% iar principalele modificări paraclinice sunt reprezentate de creșterea transaminazelor serice și prelungirea timpilor de coagulare. Investigarea paraclinică a funcției hepatice are nu doar un rol diagnostic dar și un rol prognostic, injuria hepatică fiind asociată cu creșterea mortalității [9]. Datorită creșterii numărului de cazuri de COVID-19 la nivel global, orice pacient diagnosticat cu insuficiență hepatică acută trebuie considerat suspect SARS-CoV-2 și testat prin RT-PCR.

Alte investigații paraclinice ale funcției hepatice precum dozarea factorilor de coagulare, teste vâscoelastice, dozarea amoniacului seric pot fi recomandate în cazurile severe cu scopul de ghidare a conduitei terapeutice ce trebuie aplicată. Cu toate acestea, doar imposibilitatea efectuării unor teste de laborator ultra-specializate nu justifică transferul interspitalicesc al pacienților.

În cazurile cu etiologie nedeterminată se poate recurge la biopsia hepatică minim-invazivă atunci când situația paraclinică o permite (lipsa coagulopatiei severe și a trombocitopeniei). Un studiu necroptic [16] efectuat pe 48 de pacienți care au decedat secundar insuficienței respiratorii acute induse de infecția cu SARS-CoV-2 au relevat modificări inflamatorii minime în cazul tuturor pacienților. De asemenea, majoritatea pacienților au prezentat modificări vasculare caracterizate prin dezvoltarea exagerată a circulației portale, tromboză parțială sau totală a ramurilor portale și fibroză periportală.

Până în prezent nu au fost publicate multe studii privind imagistica abdominală la pacienții diagnosticați COVID-19. Principalul studiu publicat [17], efectuat pe 412 pacienți, dintre care 136 în stare critică în terapie intensivă, a relevat pneumatizarea venei cave identificate computer tomografic la 20% dintre pacienți iar un 27% dintre cei investigați prin ecografie abdominală au avut grade diferite de steatohepatită.

*Admisia în terapie intensivă.* Numărul mare de cazuri COVID-19 care au necesitat îngrijire de specialitate în secțiile de terapie intensivă a luat prin surprindere sistemul medical din majoritatea țărilor. Principala cauză a admisieii pacienților în terapie intensivă a fost reprezentată de insuficiența respiratorie și necesitatea ventilației mecanice. Numărul pacienților care au necesitat terapie intensivă secundar insuficienței hepatice acute este relativ mică, însă grevată de mortalitate crescută [4-7].

Disponibilitatea locurilor reprezintă principalul factor limitant al admisieii acestora în terapie intensivă. Decizia trebuie atâr pe criterii obiective (necesitatea monitorizării avansate sau instituirii unor măsuri și terapii specifice), dar și pe utilizarea judicioasă a resurselor și nivelul de expertiză a

personalului medical [18]. Majoritatea pacienților prezintă forme ușoare de insuficiență hepatică și, din aceste motive, pot fi tratați conform recomandărilor internaționale pe secții de gastro-enterologie sau medicină internă. Totuși, pacienții cu forme moderate și severe de IHA trebuie transferați în centre dedicate unde pot beneficia de un tratament de specialitate avansat [19]. Acest lucru este dificil de realizat în România datorită lipsei unor centre de hepatologie care dispun de posibilitatea de îngrijire a pacienților COVID-19 fără a risc transmiterea orizontală a infecției.

*Tratamentul de specialitate al pacienților cu insuficiență hepatică acută.* Tratamentul antiviral utilizat la pacienții cu SARS-CoV-2, precum remdesivir și lopinavir/ritonavir, nu a demonstrat, până în momentul de față, beneficii în subgrupul pacienților cu IHA [20,21]. Din aceste considerente liniile generale de tratament trebuie să urmărească aceleași principii terapeutice ca la alte etiologii ale insuficienței hepatice (Figura 1):

- Oportunitatea transferului către un centru de specialitate pentru tratamentul pacienților cu IHA
- Utilizarea schemelor antivirale de tratament a infecției SARS-CoV-2 adoptate de către organizațiile naționale de specialitate
- Listarea pentru efectuarea transplantului hepatic este controversată. În aceste condiții trebuie avut în vedere raportul risc-beneficiu, disponibilitatea grefelor hepatice și experiența locală
- Limitarea administrării medicamentelor cu potențial hepatotoxic (de exemplu paracetamol în doze mai mari de 2-3 gr/zi - doză considerată sigură la pacienții cu patologie hepatică cronică) [22]

Datorită rolului central al inflamației în fiziopatologia IHA, modularea răspunsului inflamator sistemic prin terapii specifice reprezintă o posibilă direcție terapeutică. Dexametazona, prin proprietățile sale anti-fibrotice și anti-inflamatorii, reprezintă unul dintre cele mai studiate imuno-modulatoare în terapia SARS-CoV-2 [23] cu posibile beneficii la pacienții ce asociază COVID-19 și IHA.

Studii recente s-au concentrat pe rolul hemoadsorpției în rebalansarea răspunsului imun la pacienții cu insuficiență hepatică, rezultatele preliminare demonstrând un beneficiu asupra supraviețuirii și recuperării funcției hepatice [24]. De asemenea, utilizarea acestei tehnici de epurare extracorporeală a fost folosită cu succes în cazul pacienților cu COVID-19 și ARDS sever [25]. Deși nu există studii asupra efectele ei la pacienții COVID-19 cu insuficiență hepatică, bazându-ne pe experiențe anterioare și fiziopatologia specifică acestei, utilizarea hemoadsorpției poate reprezenta o posibilitate terapeutică în special atunci când insuficiența hepatică este parte componentă a disfuncției multi-organ. Deși nu există dovezi privind restul mijloacelor de dializă hepatică în cadrul pandemiei SARS-CoV-2, literatura de specialitate nu recomandă utilizarea acestora la pacienții cu IHA indiferent de etiologie [26].



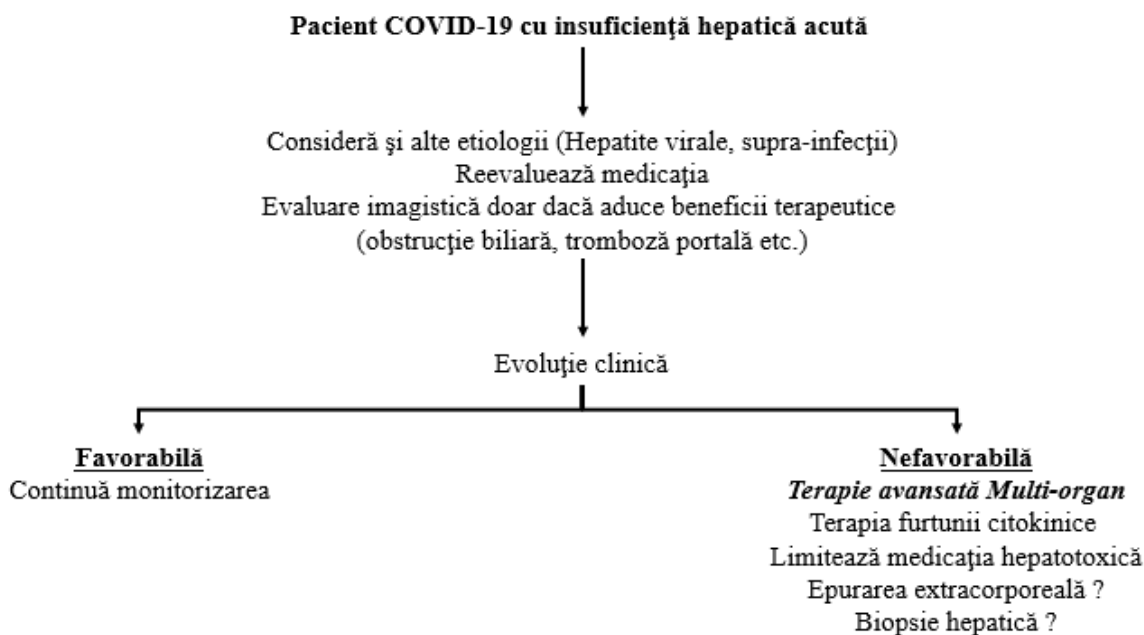


Figura 1. Tratamentul în terapie intensivă a pacienților cu insuficiență hepatică

#### **Infecția SARS-CoV-2 la pacienții cu boală hepatică pre-existentă**

Pacienții cu insuficiență hepatică cronică acutizată (AoCLF) reprezintă o cauză mult mai frecventă de admisie în secțiile de terapie intensivă decât cei cu insuficiență hepatică acută. Majoritatea studiile de incidență relevă faptul că între 3 – 5% dintre pacienții diagnosticați SARS-CoV-2 aveau afectare hepatică pre-existentă [27,28]. Mai mult, COVID-19, la fel ca orice infecție cu răsunet sistemic, reprezintă o cauză frecventă de decompensare acută a cirozei hepatice [29].

Într-un studiu observațional efectuat de către APASL [30], 43% dintre pacienții cu boală hepatică cronică dar fără ciroză au dezvoltat injurie hepatică acută, iar 20% dintre pacienții cu ciroză hepatică au dezvoltat AoCLF. Principalii factori de risc pentru evoluția către o formă severă au fost reprezentați de obezitate, steato-hepatita non-alcoolică și diabetul zaharat.

Din punct de vedere paraclinic, afectarea hepatică la acest grup de pacienți se caracterizează prin distrucție hepato-celulară manifestată prin creșterea transaminazelor hepatice [31] și agravarea colestatiei. Principalii factori fiziopatologici sunt reprezentați de inflamația sistemică, hipoxemie și hepatotoxicitatea indusă medicamentos [32].

*Investigarea pacienților cu AoCLF.* Din punct de vedere al evoluției bolii, Lei et al. [31] au observat că afectarea hepatică a fost clinic manifestă la aproximativ 3 săptămâni în cazul pacienților cu patologie hepatică non-cirotică dar mult mai devreme, la aproximativ 1 săptămână, în cazul pacienților cu ciroză hepatică. Incidența crescută și evoluția imprevizibilă a AoCLF impune necesitatea monitorizării active și dinamice a pacienților cu patologie hepatică pre-existentă infectați SARS-CoV-2.

Un studiu recent desfășurat în SUA [33] a demonstrat beneficiile tele-medicinei în cazul pacienților cu patologie hepatică. Astfel, pacienții au fost monitorizați prin telefon și video-conferințe iar procedurile invazive de rutină, precum ligatura esofagiană electivă, au fost amânate și tratamentul ajustat corespunzător prin colaborarea medic specialist – medic de familie. Dezvoltarea telemedicinii este esențială atât pentru continuarea actului medical în condiții sigure pentru pacient și personal medical, dar și pentru identificarea precoce a unor posibile complicații ce necesită internare și îngrijire într-un mediu spitalicesc.

Cu toate acestea, o categorie de pacienți supuși unui risc mare de decompensare trebuie evaluați de către medicii specialiști. În aceste condiții, ambulatoriile de specialitate reprezintă prima linie de investigare a pacienților în vederea scăderii riscului de transmitere orizontală a infecției [34],

iar atunci când se impune, pacienții cu AoCLF să fie monitorizați și optimizați în secții de gastroenterologie.

Datorită faptului că etiologia decompensării acestor pacienți este frecvent multi-factorială, pacienții trebuie investigați și pentru alți factori declanșatori ai AoCLF precum peritonita bacteriană spontană, infecții active, sângerare variceală, tromboze vasculare etc.

Recomandările publicate recent de către EASL-ESCMID [35] în privința investigării și tratamentului pacienților cu ciroză hepatică sunt sumarizate în tabelul 2.

Pacienții cu ciroză hepatică compensată
Limitarea internărilor programate în centrele specializate
Utilizarea tele-medicinei sau a interviului telefonic ori de câte ori este necesară evaluarea pacientului
Testele paraclinice de rutină pot fi efectuate la nivel local, prin asistența medicală primară, iar frecvența acestora trebuie indicată în funcție de raportul risc-beneficiu
Pacienții cu NASH sau steatohepatită pot asocia co-morbidități metabolice (diabet zaharat, hipertensiune arterială, obezitate) care îi expun la un risc crescut de evoluție severă a infecției SARS-CoV-2
Medicația imunosupresoare nu trebuie întreruptă în cazul pacienților cu boli hepatice autoimune decât în cazuri excepționale (limfopenia indusă medicamentos, suprainfecția bacteriană/ fungică)
Investigațiile imagistice realizate în cadrul evaluării periodice a pacienților cu hepatocarcinom sau endoscopia digestivă în cazul ciroticilor cu varice esofagiene trebuie efectuate cu prudență și doar atunci când sunt justificate în baza examenului clinic
Pacienții cu ciroză hepatică decompensată
Managementul terapeutic al pacienților trebuie continuat în conformitate cu ghidurile internaționale luând în considerare limitarea expunerii pacienților și a personalului medical la SARS-CoV-2
Listarea pacienților pentru transplant hepatic trebuie limitată la pacienții cu IHA, AoCLF, cei cu scor MELD mare, pacienții cu HCC la limita superioară a criteriilor Milan
În vederea reducerii riscului de decompensare acută este recomandată vaccinarea antipneumococică și antigripală

Tabelul 2. Recomandările de monitorizare în cazul pacienților cu ciroză hepatică decompensată

*Tratamentul pacienților cu AoCLF.* Tratamentul pacienților cu AoCLF trebuie efectuat în concordanță cu ghidurile internaționale de către echipe multidisciplinare și, în măsura resurselor disponibile, în centre dedicate pentru îngrijirea acestor pacienți. Până la momentul actual nu există studii clinice care să demonstreze beneficii suplimentare ale tratamentului antiviral curent în limitarea severității bolii sau scăderea mortalității la acești pacienți. Totuși, Wang et al. [2] au observat că utilizarea corticoterapiei, și în special a dexametazonei, la pacienții cu hepatită cronică VHB s-a asociat cu o incidență crescută a reactivării virale. Din aceste considerente, tratamentul anti-VHB nu trebuie oprit. Mai mult, pacienții cu antecedente de expunere la VHB trebuie evaluați periodic pentru gradul de replicare al virusului hepatitic cel puțin prin dozarea anticorpilor anti-core iar în cazul celor cu anticorpi pozitivi terapia antivirală trebuie inițiată concomitent cu corticoterapia.

Din punctul de vedere al managementului în terapie intensivă, pacienții cu AoCLF grad III trebuie monitorizați în secții de terapie intensivă cu experiență în îngrijirea acestor bolnavi. Situația particulară a României, în care există un număr redus de astfel de secții care, de cele mai multe ori, deservesc pacienții fără COVID-19, implică necesitatea unei decizii medicale bazată pe de o parte pe asigurarea unui tratament de ultra-specialitate, iar pe de altă parte, minimalizarea riscului de transmitere a infecției la pacienții SARS-CoV-2 negativi internați în aceste centre. Decizia transferului inter-spitalicesc trebuie analizată de la caz la caz, de către medicul curant, împreună cu un specialist în domeniu și trebuie să țină cont în principal de raportul risc-beneficiu.

Tratamentul specific în secțiile de terapie intensivă este bazat, pe de o parte, pe tratamentul disfuncțiilor de organ iar, pe de altă parte, pe limitarea injuriei hepatice prin tratarea potențialilor co-

factori responsabili pentru decompensare. Astfel, screening-ul activ și tratamentul peritonitei bacteriene spontane, infecțiilor asociate și al sângerării variceale ocupă rolul central. Utilizarea tehnicilor de epurare extracorporeală și-a demonstrat beneficiile atât în cazul pacienților cu ciroză hepatică în perioada pre-pandemică, cât și în unele cazuri de pacienți cu forme severe de COVID-19 [36]. Utilizarea filtrelor de hemoadsorpție poate aduce, cel puțin la nivel teoretic, beneficii suplimentare prin rebalansarea răspunsului imun sistemic. În lipsa unor studii clinice relevante în domeniu, nu se pot face aprecieri certe privind momentul optim de inițiere a epurării extracorporeale sau tipul acesteia, iar decizia medicală trebuie efectuată în concordanță cu indicațiile actuale în cazul pacienților cu AoCLF SARS-CoV-2 negativi.

**Insuficiența hepatică post-medicațională (DILI).** Pacienții cu infecții virale, precum hepatita C și HIV, sunt mai expuși față de populația generală la dezvoltarea insuficienței hepatice post-medicaționale [37]. Acest risc a fost demonstrat și în cazul pacienților infectați cu SARS-CoV-2 și se datorează în special polipragmăziei și posibilului hepatotropism al virusului [38]. Recomandările REFHEPS [39] privind administrarea de droguri cu potențial hepatotoxic la pacienții COVID-19 sunt următoarele:

- Hidroxiclorochina reprezintă o cauză posibilă, dar cu incidență scăzută de DILI.
- Azitromicina poate cauza DILI idiosincronică manifestată prin apariția unei hepatite colestatice la 1-3 săptămâni de la inițierea tratamentului. Necroza hepatocelulară este rară și debutează la câteva zile de la inițierea tratamentului.
- Toate formele de interferon beta pot determina injurie hepatică asintomatică sau de severitate ușoară. În majoritatea cazurilor manifestările paraclinice sunt reprezentate de creșteri ușoare ale transaminazelor serice în timp ce testele de coleastăză rămân în limite normale sau ușor crescute.
- Administrarea de lopinavir se asociază cu creșterea marcată a transaminazelor hepatice, de peste cinci ori limita superioară a normalului, la 3 – 10% dintre pacienți. Au fost descrise forme predominant colestatice sau forme mixte de suferință hepato-celulară și coleastăză dar cu o incidență foarte rară.
- Ritonavir administrat în monoterapie nu s-a asociat cu modificări paraclinice hepatice semnificative. Cu toate acestea, datorită proprietăților sale de inhibitor enzimatic, atunci când este administrat alături de alte droguri poate spori efectul hepatotoxic al acestora.
- Cu excepția câtorva cazuri, nu au fost raportate incidente semnificative la administrarea de remdesivir [40]. Potențialul hepatotoxic al acestuia poate fi considerat limitat.
- Administrarea de Baricitinib a asociat creșteri tranzitorii ale transaminazelor serice de peste cinci ori limita superioară a normalului la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați de poliartrită reumatoidă. Nu există date în literatură privind toxicitatea sa la pacienții COVID-19.
- Imatinib poate determina IHA de severitate ușoară, cel mai frecvent auto-limitată, manifestată clinic prin hepatocitoliză și coleastăză.
- Utilizarea anti-inflamatoarelor non-steroidiene [41] și a paracetamolului [42] pentru controlul febrei rămân cele mai frecvente cauze de DILI la pacienții COVID-19.

Diagnosticarea DILI la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 poate fi dificilă datorită relației intricate între afectarea hepatică din cadrul insuficienței multi-organ, sindromului inflamator sistemic, polipragmăziei și hepatotropismul SARS-CoV-2. Recomandările societăților internaționale de profil privind diagnosticarea DILI, reprezentate de criteriile clinice și paraclinice, sunt prezentate în tabelul 3.

Criterii paraclinice	Creșterea ALT peste 5 ori limita superioară a normalului <b>sau</b>
	Creșterea fosfatazei alcaline de peste 2 ori limita superioară a normalului, în absența unei patologii osoase cunoscute <b>sau</b>
	Creșterea ALT de peste 3 ori limita superioară a normalului cu creșterea simultană a bilirubinei totale de peste 2 ori limita superioară a normalului

Criteria clinice	Prezența simptomelor clasice de injurie hepatică: icter, encefalopatie, hemoragie secundară coagulopatiei, ascită <b>sau</b>
	Prezența unor simptome non-specifice precum fatigabilitate, anorexie, greață, vărsături, febră, dureri abdominale, prurit, rash etc.

Tabelul 3. Criterii de diagnostic al DILI la pacienții COVID-19

Principiile de tratament ale DILI respecta recomandările internaționale și au la bază întreruperea hepatotoxicului. Acest principiu este dificil de respectat în cazul pacienților cu COVID-19 iar decizia de schimbare a tratamentului trebuie luată de către o echipa multidisciplinară alcătuită din infecționist, intensivist și gastroenterolog respectând principiul risc-beneficiu.

**Transplantul hepatic în era COVID-19.** Pandemia COVID-19 a determinat scăderea semnificativă a numărului de donatori în moarte cerebrală [43]. Acest lucru are un impact nefavorabil asupra pacienților aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic și a determinat o creștere a mortalității în rândul acestor pacienți. Necesitatea de grefe hepatice este din ce în ce mai mare și este dificil de apreciat dacă pot fi utilizate în condiții de siguranță grefe recoltate de la pacienți SARS-CoV-2 pozitivi. De asemenea, riscul de transmitere al virusului în rândul personalului medical implicat în activitatea de transplant rămâne semnificativ [44] și implică riscuri suplimentare. În lipsa unor recomandări internaționale universale valabile, principiile de management în perioada perioperatorie a transplantului hepatic pot fi sumarizate astfel [45]:

*Donatorul de organe.* Pacienții SARS-CoV-2 pozitivi pot fi considerați ca donatori de organe în lipsa altor comorbidități semnificative atunci când boala are o formă de prezentare asimptomatică sau ușor-simptomatică și când donatorul nu prezintă manifestări sistemice severe precum cardiomiopatie, injurie hepatică acută, insuficiență renală acută.

*Primitorul de transplant hepatic.* Pot fi considerați drept potențiali primitori ai unei grefe hepatice de la un donator COVID-19, pacienții a căror risc de mortalitate imediată pe lista de așteptare este mare și în cazul cărora nu se prefigurează identificarea unei grefe compatibile de la un pacient SARS-CoV-2 negativ în timp util. Primitorul unei astfel de grefe sau reprezentantul legal trebuie să semneze un consimțământ informat privind acordul pentru efectuarea transplantului cu o greafă infectată SARS-CoV-2.

*Principii instituționale.* Atât unitatea sanitară în care se face recoltarea, cât și unitatea sanitară în care se realizează transplantul hepatic trebuie să dispună de toate mijloacele tehnice pentru minimalizarea riscului de transmitere a infecției la personalul medical. Atunci când se poate, este preferabilă alocarea locală a grefei hepatice pentru a minimiza riscul de contaminare asociată transportului aerian.

*Îngrijirea post-transplant.* Se recomandă izolarea primitorilor de grefe hepatice de la donatori SARS-CoV-2 pozitivi pentru 28 de zile post-transplant, timp în care vor fi monitorizați zilnic pentru apariția simptomelor specifice COVID-19. Repetarea testului RT-PCR pentru SARS-CoV-2 poate fi efectuată în zilele 7, 14, 21 și 28 post-transplant.

1. <https://www.aasld.org/sites/default/files/201906/AcuteLiverFailureUpdate201journalformat1.pdf>
2. Wang, Dawei, et al. "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China." *Jama* 323.11 (2020): 1061-1069.
3. Zhou, Fei, et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *The lancet* (2020).
4. Chen, Tao, et al. "Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study." *Bmj* 368 (2020).
5. Li, Lu, et al. "Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019." *medRxiv* (2020).
6. Fan, Zhenyu, et al. "Clinical features of COVID-19-related liver damage." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2020).

7. Cai, Qingxian, et al. "COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China." *Allergy* (2020).
8. Cao, Weiliang. "Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei." *medRxiv* (2020).
9. Grasselli, Giacomo, Antonio Pesenti, and Maurizio Cecconi. "Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response." *Jama* 323.16 (2020): 1545-1546.
10. Arentz, Matt, et al. "Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State." *Jama* 323.16 (2020): 1612-1614.
11. Bohn, Mary Kathryn, et al. "Pathophysiology of COVID-19: mechanisms underlying disease severity and progression." *Physiology* 35.5 (2020): 288-301.
12. Wang, Yijin, et al. "SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19." *Journal of Hepatology* (2020).
13. Schmidt-Arras, Dirk, and Stefan Rose-John. "IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy." *Journal of hepatology* 64.6 (2016): 1403-1415.
14. Soy, Mehmet, et al. "Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment." *Clinical Rheumatology* (2020): 1.
15. Bowles, Louise, et al. "Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19." *New England Journal of Medicine* (2020).
16. Sonzogni, Aurelio, et al. "Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations." *Liver International* 40.9 (2020): 2110-2116.
17. Bhayana, Rajesh, et al. "Abdominal imaging findings in COVID-19: preliminary observations." *Radiology* (2020): 201908.
18. Grasselli, Giacomo, Antonio Pesenti, and Maurizio Cecconi. "Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response." *Jama* 323.16 (2020): 1545-1546.
19. Piano, Salvatore, et al. "Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19." *Liver International* (2020).
20. Wang, Yeming, et al. "Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial." *The Lancet* (2020).
21. Cao, Bin, et al. "A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19." *New England Journal of Medicine* (2020).
22. Chandok, Natasha, and Kymberly DS Watt. "Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 85. No. 5. Elsevier, 2010.
23. RECOVERY Collaborative Group. "Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report." *New England Journal of Medicine* (2020).
24. Calabrò, Maria Grazia, et al. "Blood purification with CytoSorb in critically ill patients: single-center preliminary experience." *Artificial organs* 43.2 (2019): 189-194.
25. Rizzo, Paola, et al. "COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm?." *Basic Research in Cardiology* 115.3 (2020).
26. Karvellas, Constantine J., and Ram M. Subramanian. "Current evidence for extracorporeal liver support systems in acute liver failure and acute-on-chronic liver failure." *Critical care clinics* 32.3 (2016): 439-451.
27. Shi, Heshui, et al. "Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study." *The Lancet Infectious Diseases* (2020).
28. Shi, Heshui, et al. "Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study." *The Lancet Infectious Diseases* (2020).
29. Große, Karsten, et al. "SARS-CoV-2 as an extrahepatic precipitator of acute-on-chronic liver failure." *Liver International* (2020).

30. Sarin, Shiv Kumar, et al. "Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study)." *Hepatology international* (2020): 1-11.
31. Lei, Fang, et al. "Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China." *Hepatology* (2020).
32. Feng, Gong, et al. "COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies." *Journal of clinical and translational hepatology* 8.1 (2020): 18.
33. Serper, Marina, et al. "A Local Response to COVID-19 for Advanced Liver Disease: Current Model of Care, Challenges and Opportunities." *Journal of Hepatology* (2020).
34. Tapper, Elliot B., and Sumeet K. Asrani. "COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care." *Journal of hepatology* (2020).
35. Boettler, Tobias, et al. "Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper." *JHEP Reports* (2020): 100113.
36. Safari, Saeid, et al. "Extracorporeal Hemoperfusion as a Potential Therapeutic Option for Severe COVID-19 patients; a Narrative Review." *Archives of Academic Emergency Medicine* 8.1 (2020): e67-e67.
37. Naidoo, Kogieleum, et al. "High Rates of Drug-induced Liver Injury in People Living With HIV Coinfected With Tuberculosis (TB) Irrespective of Antiretroviral Therapy Timing During Antituberculosis Treatment: Results From the Starting Antiretroviral Therapy at Three Points in TB Trial." *Clinical Infectious Diseases* 70.12 (2020): 2675-2682.
38. Zhang, Chao, Lei Shi, and Fu-Sheng Wang. "Liver injury in COVID-19: management and challenges." *The lancet Gastroenterology & hepatology* 5.5 (2020): 428-430.
39. Olry, Alexandre, et al. "Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same." *Drug Safety* (2020): 1.
40. Leegwater, Emiel, et al. "Drug-induced liver injury in a COVID-19 patient: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors." *Clinical Infectious Diseases* (2020).
41. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-COVID-19\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-COVID-19_en.pdf).
42. [https://afef.asso.fr/article\\_actu/paracetamol-et-COVID-19/](https://afef.asso.fr/article_actu/paracetamol-et-COVID-19/)
43. Loupy, Alexandre, et al. "Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic." *The Lancet* 395.10237 (2020): e95-e96.
44. Shah, Malay B., et al. "Utilization of deceased donors during a pandemic: An argument against using SARS-CoV-2 positive donors." *American Journal of Transplantation* (2020).
45. Kates, Olivia S., et al. "Use of SARS-CoV-2 infected deceased organ donors: Should we always "just say no?"." *American Journal of Transplantation* (2020).

## 7. NUTRIȚIA LA PACIENTUL CRITIC CU BOALĂ COVID-19

Prof.dr. Ioana Grințescu

### 7.1. Introducere

În contextul pandemiei cu SARS-CoV-2, aproximativ 5% din pacienții infectați au avut criterii de admisie în terapie intensivă (1). Până în prezent, lipsa identificării unui tratament etiologic eficient a determinat ca măsurile suportive să aibă o importanță deosebită în managementul acestora, nutriția adecvată fiind una dintre acestea. Lipsa unui suport nutrițional corect este asociată cu creșterea mortalității, a perioadei de ședere în reanimare, precum și cu o morbiditate crescută după externare (2).

Terapia nutrițională la pacientul critic cu COVID-19, la fel ca și în cazul celorlalți pacienți critici, întâmpină o serie de obstacole legate de etiologia bolii de bază, de severitatea disfuncțiilor de organ asociate, precum și de evoluția acestora în timp. Mai mult decât atât, trebuie avute în vedere diferențele genetice, epigenetice și heterogenitatea metabolică a fiecărui pacient. Nu în ultimul rând trebuie ținut cont de tipul medicației administrate, dar și de ruta și timpul de administrare al acesteia.

### 7.2. Profilul metabolic al pacientului critic cu COVID-19

Datele epidemiologice disponibile au relevat încă de la începuturile pandemiei că, deși infecția cu SARS-CoV2 poate afecta toate grupele de vârstă, se raportează o mortalitate și o morbiditate disproporționat de mare în rândul pacienților vârstnici și al celor cu patologie asociată (3).

Cele mai frecvente comorbidități identificate la pacienții infectați au fost hipertensiunea, boala cardiacă ischemică, diabetul zaharat și obezitatea (3). În acest context se poate aprecia că sindromul metabolic, caracterizat prin rezistență la insulină, dislipidemie, obezitate centrală și hipertensiune, reprezintă numitorul comun pentru cei mai importanți factori de risc asociați infecției (4).

Prevalența crescută a obezității în rândul pacienților infectați cu COVID-19 nu este surprinzătoare, având în vedere modificările inflamatorii cronice caracteristice acesteia - vezi *tabelul nr. 1* (4). Obezitatea a fost identificată ca factor de risc principal în cazul infecției cu SARS-CoV-2 în cadrul trialului francez CORONADO, la fel ca și în cazul epidemiei cu virusul gripal A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> (5,6).

***Tabelul nr. 1 Modificările inflamatorii cronice asociate obezității (4)***

- 
- Răspuns imun atenuat și întârziat
  - Concentrație crescută de chemokine, adipokine și citokine pro-inflamatorii
  - Diminuarea activării macrofagice
  - Alterarea memoriei imunologice
  - Tulburări ale răspunsului imun adaptativ
- 

Spre deosebire de obezitate, diabetul zaharat nu reprezintă un factor de risc pentru infecția cu noul coronavirus, însă datele de literatură indică faptul că prezența acestuia este un factor de prognostic negativ și crește riscul de deces (7). La fel ca și în cazul obezității, diabetul zaharat se asociază cu un status pro-inflamator cronic (4,8). Rezultatele studiilor efectuate până în prezent au indicat un nivel mult mai crescut al markerilor inflamatori (IL6, IL10, proteina C-reactivă și feritină) la pacienții infectați care asociau și diabet zaharat (7,8). Mai mult decât atât, s-a dovedit că apariția unei „furtuni de citokine” este mult mai posibilă în cazul pacienților cu diabet zaharat, dat fiind statusul pro-inflamator cronic al acestora (7,9). Predispoziția pacienților cu diabet zaharat către forme grave de COVID-19 ar putea fi explicată pe de-o parte prin statusul hiperglicemiant cronic, dar și prin o exacerbare a expresiei genei ce codifică enzima de conversie a angiotensinei 2 (4).

### 7.3. Impactul infecției cu COVID-19 asupra statusului nutrițional

Tabloul clinic al celor mai mulți pacienți cu pneumonie cauzată de infecția cu SARS-CoV-2 se caracterizează în principal prin febră, ce induce un status hipercatabolic (10). Promovarea catabolismului se asociază cu o stimulare a utilizării substratelor proteice, modificarea utilizării glucozei, rezistență crescută la insulină și în final creșterea consumului energetic (11).

Raportările disponibile în literatură indică de asemenea asocierea de manifestări clinice precum scăderea apetitului sau alterarea stării de conștiență, dar și frecvente tulburări gastrointestinale precum greață, vărsături, diaree și toleranță scăzută la aport nutrițional *per os*. În mod evident toate aceste manifestări se asociază cu o agravare a tulburărilor nutriționale.

Imobilizarea la pat, determinată de starea generală alterată și de disfuncția respiratorie, se asociază deasemenea cu stimularea gluconeogenezei și agravarea proteolizei (12).

Exacerbarea disfuncției respiratorii și necesitatea instituirii suportului ventilator determină cel mai adesea temporizarea inițierii suportului nutrițional (13). Ulterior, la pacienții ventilați mecanic, apar o serie de factori care duc la toleranță scăzută a nutriției enterale, precum evacuarea întârziată a stomacului sau creșterea presiunii intraabdominale (13). Poziționarea pacienților în decubit ventral, recomandată în cazul pacienților cu ARDS reprezintă de asemenea un factor suplimentar de agravare a intoleranței digestive (14).

Datele epidemiologice disponibile până în prezent au relevat un număr surprinzător de cazuri de come cetoacidotice și hiperosmolare la pacienții critici cu COVID-19. Aceste rezultate pot fi explicate într-o oarecare măsură de complianța scăzută la tratamentul hipoglicemiant în perioada anterioară admiterii, dată fiind alterarea stării de sănătate, coroborată cu o afectare directă a secreției de insulină de către virus (7). Există deja argumente cu privire la relația de cauzalitate dintre infecția cu SARS-CoV-2 și apariția *de novo* a diabetului zaharat, printr-o afectare celulară directă a celulelor  $\beta$ -pancreatice (15). Având în vedere tulburările marcate identificate în homeostazia metabolismului carbohidraților, precum și posibilitatea unei creșteri marcate a incidenței diabetului zaharat post infecție cu noul coronavirus, în luna iulie a anului 2020 a debutat trialul COBETOX, care are ca obiectiv principal identificarea leziunilor provocate de infecția virală la nivelul pancreasului endocrin (16).

#### 7.4. Evaluarea riscului nutrițional la pacienții critici cu COVID-19

Societatea Română de Nutriție Enterală și Parenterală (ROSPEN), afiliată Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism (ESPEN), consideră că managementul nutriției clinice la pacientului critic infectat cu SARS-CoV-2 trebuie să aibă întotdeauna în vedere evaluarea statusului nutrițional și identificarea situațiilor cu risc nutrițional (17). Riscul nutrițional este definit conform ghidurilor ESPEN ca riscul de apariție al efectelor secundare generate de factori ce țin de nutriție, cu efect asupra evoluției clinice a pacientului (18).

Pornind de la definiția malnutriției, conform căreia aceasta nu se caracterizează doar printr-o greutate corporală scăzută, ci și prin incapacitatea individului de a-și menține o compoziție corporală adecvată, inclusiv a masei musculare, toți pacienții trebuie să fie evaluați prin teste de *screening* corespunzătoare (17). O atenție deosebită trebuie avută în cazul pacienților cu obezitate, având în vedere prevalența crescută a acesteia în rândul pacienților critici cu COVID-19 (17). Malnutriția are o incidență ridicată în cazul pacienților cu obezitate, având în vedere dezechilibrul dintre aportul energetic, consum și calitatea nutrienților utilizați (19).

Instrumentele utilizate de obicei pentru evaluarea statusului nutrițional a pacienților – scorurile *Nutrition Risk Screening (NRS 2002)* și *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)* – se recomandă să fie utilizate și în cazul acestora. Un studiu efectuat pe 413 pacienți din orașul Wuhan, a identificat pe baza scorului NRS-2002 că 92% din pacienții incluși aveau un risc nutrițional (NRS >3), iar la 62 % dintre aceștia riscul era crescut (NRS 2002 >5) (12).

Scorul **NUTRIC** (Nutrition Risk in Critically Ill) și mai ales varianta sa modificată recent, utilizat în mod curent în majoritatea clinicilor de terapie intensivă pentru evaluarea statusului nutrițional, poate fi un instrument util și în cazul pacienților critici cu SARS-CoV-2. Studiul condus de Zhang *et al* a realizat evaluarea statusului nutrițional pe baza scorului NUTRIC. Acesta a raportat că aproximativ 61%



din cei 136 de pacienți critici infectați cu SARS-CoV-2 incluși în studiu au prezentat un risc nutrițional crescut (NUTRIC >5) (20). Mai mult decât atât Zhang *et al* a identificat o puternică corelație între valoarea crescută a scorului NUTRIC și mortalitatea la 29 de zile (20).

## 7.5. Terapia nutrițională la pacientul cu COVID-19

Necesarul energetic la pacientul cu COVID-19, la fel ca și în cazul altor patologii, trebuie individualizat pe baza calorimetriei indirecte, dacă aceasta este posibilă (17). În cazul în care aceasta nu este disponibilă, calculul necesarului energetic poate fi efectuat pe baza formulelor de predicție sau în funcție de greutatea corporală - vezi tabelul nr. 2 (17). Recomandările din Australia și Noua Zeelandă contraindică utilizarea calorimetriei indirecte, datorită riscului de generare de aerosoli, sugerând în schimb o inițiere a nutriției cu un aport de 25 kcal/kg/zi în primele 5 zile și apoi o creștere la 30 kcal/kg/zi (10).

**Tabel 2.** Recomandările ESPEN cu privire la necesarul energetic la pacientul cu COVID-19(17)

- 
- 27 kcal/kg /zi la pacientul cu comorbidități > 65 ani
  - 30 kcal/kg/zi la pacientul cu comorbidități și malnutriție
  - 30 kcal/kg/zi la pacientul vârstnic, adaptat în funcție de toleranță, activitate fizică și evoluția bolii
- 

După cum s-a menționat deja, febra reprezintă un element clinic caracteristic pacienților infectați cu SARS-CoV-2. Din punct de vedere nutrițional se apreciază că pentru fiecare grad Celsius are loc o creștere a consumului energetic cu până la 10-15 % (10). Acest consum trebuie cuantificat și adăugat la calculul necesarului energetic.

Având în vedere riscul nutrițional crescut al pacienților cu COVID-19, administrarea necesarului nutrițional trebuie efectuat cu precauție pentru a evita *supralimentarea*, precum și apariția sindromului de realimentare în cazul unui post prelungit (21).

Recomandările ESPEN din 2019 indică inițierea unei nutriții hipocalorice, sub 70 % din necesarul măsurat sau calculat / estimat și abia după aproximativ 3 zile creșterea progresivă a aportului la 80-100% (22).

La ora actuală atât ghidurile ESPEN, cât și cele ASPEN (Societatea Americană de Nutriție Enterală și Parenterală) nu indică utilizarea unui biomarker specific în vederea identificării precoce a sindromului de „*refeeding*” (17, 23). Se recomandă doar inițierea treptată a nutriției, urmată de creșterea graduală a aportului caloric (23). Societatea spaniolă de terapie intensivă (SEMICYUC) recomandă monitorizarea precoce, încă de la admisie a nivelului de fosfat, dar și inițierea precoce a suplimentării cu tiamină (21).

Necesarul energetic nu se modifică în paralel cu necesarul proteic, astfel încât acestea trebuie luate în considerare separat (22). Dacă un aport caloric crescut s-a dovedit a avea un efect mai degrabă negativ, un aport proteic crescut este asociat cu o îmbunătățire a prognosticului pacienților critici (22). Necesarul proteic recomandat de ESPEN în cazul pacienților cu COVID-19 este de aproximativ 1.2-1.3 g/kg/zi (17,22).

În ceea ce privește aportul lipidic se recomandă păstrarea unui raport lipide:carbohidrați de 50:50 (17).

Im *et al* a raportat în studiul dedicat evaluării nivelului de micronutrienți și vitamine la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 existența unui deficit marcat mai ales de seleniu și vitamina D (24). Ghidul ESPEN subliniază importanța suplimentării micronutrienților și vitaminelor la pacientul cu COVID-19, având în vedere implicarea acestora în generarea răspunsului imun, precum și efectele lor anti-inflamatorii (17).

În ceea ce privește calea de administrare a nutriției - toate recomandările promovează nutriția orală ori de câte ori este posibil (10,17,21,22). În caz de intoleranță la nutriția orală se recomandă administrarea enterală (17,22). O particularitate deosebită în cazul pacienților infectați cu SARS-CoV-2 o reprezintă riscul de generare de aerosoli în timpul montării sondei nazo-gastrice, astfel încât se recomandă utilizarea adecvată a echipamentelor de protecție personală în timpul procedurii (10). În cazul în care administrarea enterală este limitată sau contraindicată se recomandă inițierea precoce de nutriție parenterală periferică (17).

Calea de administrare a nutrienților în cazul pacienților cu patologie respiratorie severă poate adesea reprezenta o provocare pentru personalul medical. Pacienții critici admiși în terapie intensivă prezintă grade diferite de severitate a disfuncției respiratorii de-a lungul internării și necesită alternativ diferite măsuri de ventilație. În tabelul nr. 3 sunt rezumate recomandările cu privire la căile de administrare a nutriției, în funcție de diferitele tipuri de ventilație.

**Tabelul nr. 3** *Recomandări cu privire la calea de administrare a nutriției (17)*

Tip de ventilație	Riscuri	Recomandări
Oxygenoterapie cu flux crescut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adesea aport insuficient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrare orală sau enterală, în caz de intoleranță</li> </ul>
Ventilație mecanică non-invazivă	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cel mai adesea aport inadecvat pe cale orală</li> <li>• Utilizarea căii enterale, frecvent asociată cu pierderea etanșeității măștii de ventilație</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În caz de eșec al administrării orale și respectiv enterale, se recomandă administrarea precoce de nutriție parenterală periferică</li> </ul>
Ventilație mecanică pe sondă endotraheală	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrarea nutriției enterale este contraindicată în condiții de hipoxemie și hipercapnie severă, dar și în condiții de șoc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrare enterală cu monitorizarea rezidului gastric la fiecare 8 ore</li> </ul>

Administrarea nutriției enterale la pacientul poziționat în decubit ventral („prone position”) nu trebuie întreruptă fiind considerată la fel de sigură și eficientă ca și în cazul decubitului dorsal (14,21). Cu toate acestea Arkin *et al* recomandă o serie de măsuri suplimentare pentru a preveni bronhoaspirație, printre care: oprirea administrării nutriției enterale cu cel puțin o ora înainte de re poziționarea pacientului, precum și considerarea unui prag mai scăzut pentru rezidul gastric (2).

Apariția complicațiilor digestive nu trebuie să ducă la incriminarea nutriției și întreruperea administrării orale sau enterale a acesteia, având în vedere că majoritatea tratamentelor utilizate actualmente ca și terapie antivirală se asociază cu tulburări digestive frecvente (21). Wang *et al* a raportat că în cadrul trialul condus de echipa sa terapia antivirală cu remdesivir a fost oprită într-o serie de cazuri din cauza manifestărilor digestive severe caracterizate în principal de greață, vărsături, citoliză și icter (25).

La fel ca și în cazul celorlalți pacienți din terapie intensivă, și în cazul pacienților cu COVID-19 se recomandă un control strict a al nivelului glicemic având ca țintă terapeutică o valoare de sub 180 mg/dl (7,21).

## 7.6. Concluzii

Pandemia cu noul coronavirus a impus o provocare extraordinară pentru fiecare dintre specialiștii implicați în îngrijirea acestor pacienți. Dacă până la apariția acestei pandemii știința nutriției clinice se dedica cu preponderență dezvoltării umane și tratamentului bolilor non-contagioase, se consideră că această perioadă va avea în timp un efect de schimbare a viziunilor, iar în prim plan vor ajunge supra-consumul nutrițional și bolile contagioase.

## 7.7. Bibliografie

1. Martindale R, Patel JJ, Taylor B, Arabi YM, Warren M, McClave SA. Nutrition Therapy in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease (COVID-19). *J Parenter Enter Nutr.* 2020;00(0).
2. Arkin N, Krishnan K, Chang MG, Bittner EA. Nutrition in critically ill patients with COVID-19: Challenges and special considerations. *Clin Nutr [Internet].* 2020;39(7):2327–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.007>
3. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behaviour Immun.* 2020;87(January):53–4.
4. Costa Farias F, Wilian RR, Riberiro Farias AC, Guimaraes de Souza R, Duarte Gondim RS, Assuncao Barroso W. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(January):809–14.
5. Ribeiro AF, Pellini ACG, Kitagawa BY, Marques D, Madalosso G, Nogueira Figueira GDC, et al. Risk factors for death from influenza a (H1N1)pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. *PLoS One.* 2015;10(3):1–14.
6. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500–15.
7. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet].* 2020;8(9):782–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
8. Papadokostaki E, Tentolouris N, Liberopoulos E. COVID-19 and diabetes: What does the clinician need to know? *Eleni. Prim Care Diabetes.* 2020;
9. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;(March):19–20.
10. Chapple L anne S, Fetterplace K, Asrani V, Burrell A, Cheng AC, Collins P, et al. Nutrition management for critically and acutely unwell hospitalised patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Australia and New Zealand. *Aust Crit Care [Internet].* 2020;33(5):399–406. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2020.06.002>
11. Efron PA, Mohr AM, Bihorac A, Horiguchi H, Hollen MK, Segal MS, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery. *Surg (United States) [Internet].* 2018;164(2):178–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.011>
12. Zhao X, Li Y, Ge Y, Shi Y, Lv P, Zhang J, et al. Evaluation of Nutrition Risk and Its Association With Mortality Risk in Severely and Critically Ill COVID-19 Patients. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;00(0).
13. Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition [Internet].* 2020;74:110834. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110834>
14. Saez De La Fuente I, Saez De La Fuente J, Quintana Estelles MD, Garcia Gigorro R, Terceros Almanza LJ, Sanchez Izquierdo JA, et al. Enteral Nutrition in Patients Receiving Mechanical Ventilation in a Prone Position. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(2):250–5.
15. Mukherjee S, Banerjee O, Singh S, Maji BK. COVID 19 could trigger global diabetes burden e A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(June):963–4.
16. Paolo F, Teresa L. Effects of COVID-19 Infection on Beta-cell Function in Euglycemic Patients (COBETOX). 2020.
17. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-

- 2 infection. Clin Nutr. 2020;39(6):1631–8.
18. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003;22(4):415–21.
  19. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017;36(1):49–64.
  20. Zhang P, He Z, Yu G, Peng D, Feng Y, Ling J, et al. The modified NUTRIC score can be used for nutritional risk assessment as well as prognosis prediction in critically ill COVID-19 patients. Clin Nutr [Internet]. 2020;(1095). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.051>
  21. Ballesteros Sanz MÁ, Hernández-Tejedor A, Estella Á, Jiménez Rivera JJ, González de Molina Ortiz FJ, Sandiumenge Camps A, et al. Recommendations of the Working Groups from the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) for the management of adult critically ill patients in the coronavirus disease (COVID-19). Med Intensiva (English Ed. 2020;44(6):371–88.
  22. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr [Internet]. 2019;38(1):48–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
  23. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract. 2020;35(2):178–95.
  24. Im JH, Je YS, Baek J, Chung M-H, Kwon HY, Lee J-S. Nutritional status of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Int J Infect Dis [Internet]. 2020;2019. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>
  25. Wang Y, Zhang D, Du G, Zhao J, Jin Y, Fu S, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;395(May):1569–78.

## **8. TERAPIA ANTIBACTERIANĂ LA PACIENTUL CRITIC CU BOALĂ COVID-19**

**Prof.dr. Ioana Grigoraș**

Indicațiile antibioterapiei la pacienții COVID-19 au suferit modificări în paralel cu evoluția pandemiei și cu publicarea experienței în diverse regiuni ale globului. Majoritatea recomandărilor de management a pacienților COVID-19 emise la începutul pandemiei includeau pentru formele severe administrarea empirică de antibiotice ghidată de criteriile de severitate și nu de suspiciunea/dovada unei co-infecții bacteriene (1). Publicațiile ulterioare au arătat un consum masiv de antibiotice și a apărut îngrijorarea justificată a efectelor secundare și, mai ales a creșterii rezistenței la antibiotice. Pe lângă presiunea prin antibiotice, alți factori alimentează această îngrijorare: abaterea în contextul pandemiei de la principiile și regulile *antibiotic stewardship* (administrarea nejustificată de antibiotice, durata prelungită a terapiei, utilizarea schemelor standard pentru un spital/țară, fără adaptarea la specificul local, diminuarea eforturilor de identificare a germenilor datorită riscului manipulării căii aeriene prin manevre generatoare de aerosoli, diminuarea diversității antibioticelor utilizate și a strategiilor de cruțare a carbapenemilor și altele). Această îngrijorare crescândă și acumularea de date prin publicarea experienței acumulate în timp au dus la rafinarea indicațiilor antibioterapiei la pacienții COVID-19.

Administrarea de antibiotice la pacienții infectați cu virus SARS-Cov-2 este justificată și indicată în cazul **co-infecției bacteriene suspectate sau dovedite**.

Este știut că infecția virală predispune la infecție bacteriană, dar s-a demonstrat că și infecția pulmonară bacteriană (de exemplu, infecția cu *Klebsiella pneumoniae*, 2) alterează răspunsul gazdei și predispune la infecții virale.

Factori de virulență ai SARS-CoV-2 interacționează la nivel pulmonar și produc un răspuns imun. Aceste interacțiuni modifică imunitatea înăscută la mai multe nivele favorizând atașarea, creșterea și diseminarea bacteriană (2). Infecția virală expune receptori de atașare a bacteriilor pe mucoasă și favorizează infecția subsecventă. Efectele infecției virale asupra răspunsului imun favorizează multiplicarea bacteriană în plămâni (2). Pe de altă parte, colonizarea bacteriană prin efectele cronice pe răspunsul imun favorizează multiplicarea virală și accentuează procesul patologic indus de acesta. În esență, co-infecția accentuează distrucția țesutului pulmonar și răspunsul imun al gazdei, ceea ce agravează evoluția clinică a pacientului.

Infecția cu virusul SARS-Cov2 îmbracă mai multe forme: asimptomatică, cu simptome minore/moderate, formă severă cu hipoxemie și formă critică cu sindrom de detresă respiratorie acută (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*). Infecția bacteriană concomitentă poate fi prezentă în oricare din aceste forme, dar incidența este crescândă în paralel cu severitatea formei și atunci când coexistă factori de risc, ce țin de pacient și de managementul bolii.

Co-infecția bacteriană are cel mai frecvent localizare pulmonară, dar pacientul critic COVID-19, ca orice pacient critic, poate face orice altă complicație infecțioasă (bacteriemie, infecție de cateter, infecție urinară, infecție cu *Clostridium difficile*, ș.a.). Mortalitatea pacienților COVID-19 cu co-infecție bacteriană este foarte mare (80-95%), ceea ce subliniază importanța tratamentului precoce și adecvat cu antibiotice, mai ales când sunt implicați germeni multi-rezistenți. În acest context *infecția cu virusul SARS-Cov-2, co-infecția bacteriană și rezistența la antibiotice* sunt considerate a fi **triada mortală** (2).

### **Epidemiologia co-infecției bacteriene**

Raportările privind co-infecția bacteriană sunt puține (3). Incidența co-infecției bacteriene confirmate bacteriologic la pacienții COVID-19 spitalizați a fost aproximativ 7% (4,5,6,7) și crește la 14-25% dacă sunt analizați doar pacienții COVID-19 din Terapie Intensivă (4,5). Agenții patogeni identificați cel mai frecvent au fost bacteriile gram-negative, ceea ce coincide cu patternul general al pneumoniei asociate îngrijirilor medicale (HAP) și pneumoniei asociate ventilației mecanice (VAP) și nu reprezintă o predispoziție specială a pacienților cu infecție COVID-19 (4).

Trebuie subliniat că flora implicată în co-infecția bacteriană are modele specifice geografice, de aceea cunoașterea epidemiologiei locale (naționale, regionale, de spital și de secție) este esențială în alegerea antibioterapiei empirice adecvate.

Rata co-infecției bacteriene crește proporțional cu severitatea infecției COVID-19 (5) și prezența ei crește semnificativ mortalitatea (4,5,6,8). De asemenea, trebuie menționat că mortalitatea pacienților, care au primit antibiotice este semnificativ mai mare comparativ cu a celor, care nu au avut antibioterapie (6).

### **Consumul de antibiotice**

Între 70-100% din pacienții COVID-19 cu forme severe sau critice au primit antibiotice cu spectru larg (7,9,10). Acest procent este covârșitor mai mare decât incidența raportată a prezenței co-infecției bacteriene și reflectă inabilitatea de a exclude co-infecția bacteriană în caz de formă severă/critică COVID-19 (3), dar generează îngrijorări majore privind ecologia de spital și rezistența la antibiotice (3).

### **Forme de co-infecție bacteriană**

- **Pneumonia comunitară** (*community-acquired pneumonia, CAP*)

Infecția pulmonară bacteriană poate fi prezentă de la internarea în spital a pacientului COVID-19. Această infecție este considerată comunitară, atât timp cât pacientul nu a urmat la domiciliu antibioterapie pentru afecțiunea respiratorie/altă boală și nu a suferit manevre/tratamente invazive în regim ambulator. Tot CAP este considerată infecția, care este diagnosticată în primele 48 ore de la internarea în spital.

- **Pneumonia asociată îngrijirilor medicale** (*hospital-acquired pneumonia, HAP*)

HAP este pneumonia apărută la mai mult de 48 ore de la internarea în spital.

- **Pneumonia asociată ventilației** (*ventilator-associated pneumonia, VAP*)

Incidența VAP variază în funcție de mulți factori, dar mai ales criteriile de diagnostic, incidența examenelor bacteriologice și gradul de aplicare a măsurilor de profilaxie. Germenii gram-negativi implicați sunt cel mai frecvent *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*, iar cel mai frecvent gram-pozitiv *Staphylococcus aureus* (11). Flora implicată este predominant cea oro-faringiană în primele 4 zile de la intubație (VAP precoce) și predominant germeni multidrogi rezistenți după 5 zile de la intubație (VAP tardiv) (11).

– **Traheo-bronșita asociată ventilației mecanice** (*ventilator-associated tracheobronchitis, VAT*)

Se diagnostichează când pacientul prezintă semne de infecție de tract respirator inferior la mai mult de 48 ore de la intubație, dar fără semne radiologice de afectare alveolară. Poate precede, dar nu e obligatoriu, apariția VAP. Flora implicată în VAT și VAP este asemănătoare, dar markerii inflamatori, scorurile de severitate și mortalitatea sunt mai mici în VAT comparativ cu VAP (12).

– **Alte infecții**

Pacientul COVID-19 poate prezenta infecții cu altă localizare decât pulmonară încadrându-se în unul din următoarele 2 scenarii: pacient cu o infecție extra-pulmonară în evoluție, care este depistat SARS-CoV2 pozitiv sau pacient COVID-19, care dezvoltă în cursul bolii o altă infecție decât pulmonară. Cel mai frecvent, aceste din urmă apar la pacientul critic din Terapie Intensivă, fiind hemoculturi pozitive sau infecții urinare (8). Incidența infecțiilor cu hemoculturi pozitive achiziționate în Terapie Intensivă (*ICU-acquired bloodstream infection*) a fost mai mare la pacienții COVID-19 comparativ rapoartele anterioare privind pacienții non-COVID (47 versus 5-19 episoade/1000 zile pacient la risc), predominant cu bacterii gram-pozitive (10). Factori predispozanți sunt legați de context (supraaglomerarea secțiilor de Terapie Intensivă și problemele de personal), dar și legați de tratament, incidența fiind mai mare la pacienții tratați cu antiinflamatorii și tocilizumab, dar mai ales asocierea steroizi-tocilizumab (10). Deci, riscul de infecții cu hemoculturi pozitive este mare la pacientul critic COVID-19, mai ales la cel tratat cu antiinflamatoare și crește în paralel cu durata staționării în TI.

Algoritmul de tratament al infecțiilor extra-pulmonare urmează aceleași protocoale ca pentru pacienții non-COVID-19.

### **Diagnosticul co-infecției bacteriene**

Există numeroase ghiduri de diagnostic a infecției cu SARS-CoV-2, dar recomandări privind diagnosticul co-infecției bacteriene sunt puține. În principiu, co-infecția bacteriană se diagnostichează pe baza aceluiași criterii de diagnostic a CAP/HAP/VAP sau a altor localizări (semne clinice, semne imagistice, markeri de inflamație, teste microbiologice). Există totuși particularități ale co-infecției virale SARS-CoV-2 și bacteriene.

În formele severe/critice de COVID-19 tabloul clinic nu oferă elemente specifice co-infecției bacteriene. Pacientul COVID-19, care după o perioadă de stabilizare prezintă agravarea semnelor clinice (reapariția febrei, leucocitoză/leucopenie, alterări ale statusului neurologic, tuse/expectorație purulentă nou apărute sau în agravare, hipoxemie progresivă) trebuie suspiciat ca dezvoltând o co-infecție bacteriană.

De asemenea, examenele imagistice (radiografia și/sau computer-tomografia toracică) nu oferă date certe de diferențiere infecție virală/co-infecție bacteriană.

Markerii inflamatori (procalcitonina PCT, proteina C reactivă PCR și viteza de sedimentare a hematiilor VSH) sunt crescuți în infecția SARS-CoV-2 (5,8). Inhibitorii de IL-6 scad PCR, leucocitoza și febra și au un efect mai mic pe PCT (8,10). O valoare normală a PCT nu exclude infecția bacteriană, iar o valoare foarte crescută nu este specifică co-infecției bacteriene. Normalizarea PCT poate fi utilizată, împreună cu alte criterii în oprirea antibioticelor.

Examele microbiologice din secreții respiratorii (spută, aspirat traheal, lavaj bronho-alveolar, lichid pleural) și sânge sunt standard de diagnostic a co-infecției bacteriene. Totuși, numeroase raportări semnaleză numărul limitat de probe la această categorie de pacienți corelat cu riscul ridicat de contaminare a personalului în cursul recoltării/prelucrării(5,8). De aceea, în paralel cu recoltarea sistematică de produse patologice, trebuie implementate proceduri riguroase de evitare a contaminării. Recoltarea trebuie efectuată înaintea începerii antibioterapiei oferind date prețioase în discontinuarea/adaptarea/dezescaladarea regimului de antibiotice. Creșterea valorii diagnostice a

examinărilor microbiologice poate fi realizată prin culturi cantitative, examinarea în colorație Gram, evidențierea de bacterii intracelulare sau examinarea histopatologică (acumularea de polimorfonucleare în bronhiole/alveole) (13).

Testele rapide de diagnostic (multiplex polymerase chain reaction - MPCR, exhalome analysis, chromogenic tests) (14) oferă o ghidare rapidă a antibioterapiei empirice și sunt recomandate, când sunt disponibile.

#### **Indicațiile antibioterapiei (1,3,8,15,16)**

- Formele ușoare de boală COVID-19 suspectată sau dovedită nu au indicație de antibioterapie.
- Formele moderate de boală COVID-19 suspectată sau dovedită nu au indicație de antibioterapie, decât în cazul suspiciunii justificate de co-infecție bacteriană.
- Formele severe/critice de boală COVID-19 suspectată sau dovedită au indicație de antibioterapie empirică, administrată precoce (în prima oră de la evaluarea inițială, când e posibil) până la confirmarea/excluderea co-infecției bacteriene.

#### **Principii generale de antibioterapie**

Sunt aceleași ca în cazul infecțiilor non-COVID-19.

- Recoltarea de produse patologice înainte de prima administrare de antibiotice
- Alegerea antibioticului/comparației de antibiotice trebuie ghidată de factori legați de:
  - o forma clinică (CAP/VAP/VAT, sepsis/șoc septic)
  - o pacient (colonizare/infecție bacteriană preexistentă, boli cronice, status imun, etc.)
  - o epidemiologia locală/zonală a infecțiilor asociate îngrijirilor medicale
  - o paternul local de rezistență la antibiotice a florei suspectate.
- Reevaluarea zilnică a oportunității continuării/discontinuirii antibioterapiei
- Reevaluarea zilnică a regimului de antibiotice (ajustarea dozelor, dezescaladare/escaladare)
- Trecerea de la regimul intravenos la cel oral atunci când situația clinică o permite și biodisponibilitatea antibioticului în cele 2 formulări este similară.

Este esențială respectarea/adoptarea programelor de *antibiotic stewardship* mai ales în cursul situațiilor de criză, așa cum este pandemia de COVID-19.

#### **Terapia empirică cu antibiotice**

*Antibioterapia empirică precoce adecvată* este o componentă esențială în managementul complex al formelor severe/critice de COVID-19. Caracterul precoce și adecvat sunt condiții cruciale pentru scăderea mortalității. Antibioterapia empirică poate fi inițiată înaintea internării în Terapie Intensivă, din Unitatea de Primiri Urgențe sau secția de internare a pacientului. Ea trebuie să acopere spectrul florei suspectate/dovedite, dar să aibă cel mai mic impact asupra ecologiei de spital și rezistenței la antibiotice.

Antibioterapia empirică adecvată înseamnă adaptarea la particularitățile pacientului și la ecologia locală. Recomandarea și utilizarea unor regimuri fixe naționale are limite și dezavantaje pentru că acestea pot fi inadecvate pacientului/florei locale (de exemplu, germeni rezistenți la inhibitori ESBL, carbapeneme sau quinolone) și promovează rezistența la antibiotice. Recomandarea macrolidelor în infecția COVID-19 are la bază efectul asupra germenilor atipici și efectele antivirale în asociere cu hidroxichlorochina. Totuși, utilizarea de rutină a azitromicinei este pusă sub semnul întrebării (7) pentru că au fost raportate puține cazuri de co-infecție dovedită SARS-CoV-2 și atipici, tratamentul are efecte secundare (prelungirea intervalului Q-T) și nu previne apariția formelor severe.

Antibioterapia empirică trebuie reevaluată la 48-72 ore. Dacă co-infecția bacteriană este exclusă, se oprește administrarea de antibiotice. În caz de suspiciune persistentă, durata antibioterapiei empirice trebuie să fie de durată scurtă (5-7 zile) pentru că, ca și în cazul infecțiilor non-COVID-19, antibioterapia predispune la modificarea florei endogene, colonizarea/infecția cu germeni multirezistenți, infecția cu *Clostridioides difficile*, ș.a.

#### **Terapia țintită cu antibiotice**

Când identificarea germenilor și a spectrului lor de sensibilitate sunt disponibile, se trece la antibioterapia țintită, care urmează aceleași principii ca și în cazurile non-COVID-19.

Regimul de antibioterapie țintită trebuie alcătuit pe baza rezultatelor de laborator (lista antibioticelor active pe germenii izolați) după următoarele principii:

- Spectru cât mai îngust
- Mecanisme diferite de acțiune (când se optează pentru asocieri de antibiotice)
- Penetranță pulmonară/tisulară (în cazul altor localizări) bună
- Adaptarea la particularitățile farmacocinetice/farmacodinamice ale pacientului (pacient critic, disfuncție renală, hepatică, coagulare, etc.)
- Potențial minim de inducere a rezistenței.

### **Durata antibioterapiei**

Trebuie adaptată formei clinice și germenilor izolați. În general, este de 5 zile în caz de CAP și de 7 zile în caz de VAP. Durata va fi prelungită în absența semnelor clinice/biologice de ameliorare și în caz de germeni multirezistenți.

### **BIBLIOGRAFIE:**

1. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 27 May 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
2. Bengoechea JA, Bamford CGG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Molecular Medicine* 12: e12560 | 2020.
3. Bassetti M, Giacobbe DR, Aliberti S, Barisione E, Centanni S, De Rosa FG, Di Marco F, Gori A, Granata G, Mikulska M, Petrosillo N, Richeldi L, Santus P, Tascini C, Vena A, Viale P, Blasi F (2020). Balancing evidence and frontline experience in the early phases of the COVID-19 pandemic: current position of the Italian Society of anti-infective therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Clin Microbiol Infect* 26(7):880–894. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.031>.
4. Louise Lansbury, Benjamin Lim, Vadsala Baskaran, Wei Shen Lim. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2020, 81:266–275.
5. Xi Chen, Binyou Liao, Lei Cheng, Xian Peng, Xin Xu, Yuqing Li, Tao Hu, Jiyao Li, Xuedong Zhou, Biao Ren. The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology*. August 2020. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>.
6. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R 3rd, Bhargav R, Gul F, Peterson E, Albano J, Patarroyo-Aponte G, Rangaswami J, Azmaiparashvili Z. Bacterial Infections and Patterns of Antibiotic Use in Patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Aug 18. doi: 10.1002/jmv.26441.
7. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa530, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
8. Chao-Ping Wu, Fatima Adhi, Kristin Highland. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. *COVID-19 CURBSIDE CONSULTS*. Posted April 27, 2020. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc015.
9. Rafael Cantona, Desiree Gijona, Patricia Ruiz-Garbajosa. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care* 2020, 26:433–441. DOI:10.1097/MCC.0000000000000755.
10. Roberto Giacobbe D, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, Crea F, De Maria A, Dentone C, Di Biagio A, Icardi G, Magnasco L, Marchese A, Mikulska M, Orsi A, Patroniti N, Robba C, Signori A, Taramasso L, Vena A, Pelosi P, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;00:e13319. doi:10.1111/ECI.13319.



11. Helvecio Cardoso Correa Povoia, Gabriela Ceccon Chianca, Natalia Lopes Pontes Povoia Iorio. COVID-19: An Alert to Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Infect Dis Ther* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00306-5>.
12. Nseir S, Povoia P, Salluh J, Rodriguez A, Martin-Loeches I. Is there a continuum between ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia? *Intensive Care Med.* 2016;42(7):1190–2.
13. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LPS. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection* 2020:1. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>.
14. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, Maseda E, Nieto M, Nuvials FX, Ramirez P, Rodriguez A, Soriano C, Veganzones J, Martín-Loeches I. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical Care*, 2020, 24:383.
15. Ministerul Sănătății. Ordin 1418/7.08.2020. Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2. <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliuDocument/229019>.
16. Ministerul Sănătății. Ordinul nr. 860/2020 privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2. [http://www.cdep.ro/pls/legis/legis\\_pck.act?ida=165576](http://www.cdep.ro/pls/legis/legis_pck.act?ida=165576).

## **9. AFECTAREA RENALĂ DIN BOALA COVID-19 ÎN TERAPIA INTENSIVĂ** *Prof.dr. Șerban- Ion Bubenek-Turconi*

Și rinichiul este afectat de virusul SARS-CoV-2, iar datele de laborator vor detecta: creșterea creatininei serice, albuminurie (34% din cazuri) proteinurie (63% din cazuri), hematurie (27% din cazuri), hematoproteinurie (44% din cazuri) [70,71]. În boala COVID-19 s-au raportat incidente variabile ale AKI (acute kidney injury): între 5–23% [70], iar în alte studii chiar până la 35% [71].

După Cheng [70], acest ecart mare al incidențelor raportate se datorează în mare măsură neuniformității criteriilor folosite pentru a defini afectarea renală, cea mai frecventă eroare fiind neutilizarea criteriilor KDIGO pentru definirea și stadializarea AKI.

Virusul ar putea afecta direct rinichiul producând: glomerulopatie, și necroză tubulară acută.

Disfuncția endotelială, coagulopatia (cu posibila apariție de tromboze intraglomerulare) și activarea complementului, ar putea fi și ele mecanisme importante ale AKI la unii pacienți [72]. În plus, și alte manifestări ale bolii COVID-19 precum diareea, febra, deshidratarea, hipovolemia reală sau relativă, hipotensiunea, pot contribui și ele la afectarea funcției renale.

Funcția renală mai poate fi impactată secundar și de efectul direct al SARS-CoV-2 la nivel pulmonar (hipoxemie severă) sau cardiac (debit cardiac scăzut) prin disfuncțiile produse la nivelul acestor organe, disfuncții care vor duce implicit și la scăderea/neadecvarea aportului de oxigen și la nivel renal.

Tehnicile terapeutice (VM cu presiuni mari), managementul neadecvat al fluidelor, selecția vasopresoarelor și administrarea unor medicamente nefrotoxice pot agrava AKI.

În 2–25% din cazurile COVID-19 cu AKI, va fi necesar a fi instituită terapia de substituție a funcției renale (72). Abordul venos la acești pacienți se recomandă a fi făcut ecoghidat (pentru puncție) și cu ghidare ECG intracavitar pentru a poziționa vârful cateterului în atriul drept. Tehnicile preferate de epurare extrarenală sunt CVVHF sau CVVHD care se colmatează mai puțin la acești pacienți cu status procoagulant și care trebuie foarte bine anticoagulați cu heparină. Doar 10–29% din pacienții COVID-19 din secțiile ATI au nevoie de CVVHF sau CVVHD [72].

## **Bibliografie pentru Capitolele 1, 2 și 9.**

1. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC *et al.* Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020.
2. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N *et al.* Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe* 2020.
3. Rello, J Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *European Respiratory Journal* 2020 55: 2001028; DOI: 10.1183/13993003.01028–2020.
4. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A *et al.* Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020 Jul 2;24(1):389. doi: 10.1186/s13054-020-03022-1.
5. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y *et al.* Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care* 2020 Jul 6;24(1):394. doi: 10.1186/s13054-020-03098-9.
6. Cecconi M, Forni G, Mantovani A. Ten Things We Learned About COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 5;1–4. doi: 10.1007/s00134-020-06140-0. Online ahead of print.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020, 395(10229):1054–1062.
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini M, Castelli A *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 6; 323(16):1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
9. Guan WJ, Ni ZI, Liang WH, Chuan-Ou C, Xing He J, Liu L *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
10. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a „Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *AJRCCM Articles in Press.* Published March 30, 2020 as 10.1164/rccm.202003–0817LE.
11. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020 Apr 24. doi: 10.1001/jama.2020.6825. Online ahead of print.
12. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
13. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi Sandra: COVID-19 pneumonia: ARDS or not?. *Critical Care* (2020) 24:154.
14. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526–33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
15. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438–442. doi:10.1164/rccm.201605–1081CP.
16. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, Schortgen F, Brochard L, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med.* 2016 Feb;44(2):282–90. doi: 10.1097/CCM.000000000000137.
17. Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, Demoule A, Ricard JD, Coudroy R, Robert R, Mercat A, Brochard L, Thille AW; REVA network. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2016 Aug;4(8):646–652. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30093–5. Epub 2016 May 27.
18. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, Bumbasirevic V, Piquilloud L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Bauer PR, Arabi YM, Ranieri M, Antonelli M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jan 1;195(1):67–77. doi: 10.1164/rccm.201606–1306OC.
19. Martín-González F, González-Robledo J, Sánchez-Hernández F, Moreno-García MN, Barreda-Mellado I. Effectiveness and Predictors of Failure of Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Med Intensiva.* Jan–Feb 2016;40(1):9–17. doi: 10.1016/j.medin.2015.01.007. Epub 2015 Mar 8.
20. NHLBI ARDS Network –ardsnet.org.
21. Helms J, Severac F, Merdji H, Angles-Cano E, Meziani F. Prothrombotic phenotype in COVID-19 severe patients. *Intensive Care Med.* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06082-7>
22. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* [Internet] 2020 [cited 2020 May 1]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06059-6>.

23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* [Internet] 2020 [cited 2020 May 2];395(10234):1417–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309375>.
24. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21. PMID: 32437596.
25. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, *et al.* Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
26. Tian S, Xiong Y, Liu H, *et al.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020; 1–8.
27. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Rada M, *et al.* Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; DOI: 10.1111/JTH.14844.
28. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Transl Res* 2020; S1931– 5244(20)30070–0.
29. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020 Jun;48(6):e440–e469. doi: 10.1097/CCM.0000000000000436.
30. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of Critically Ill Adults With COVID-19. *JAMA.* 2020 Mar doi: 10.1001/jama.2020.4914. Online ahead of print.
31. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 27;2016(6):CD002787. doi: 10.1002/14651858.CD002787.pub3. PMID: 27347773.
32. Monsalve-Naharro JÁ, Domingo-Chiva E, García Castillo S, Cuesta-Montero P, Jiménez-Vizuete JM. Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Farm Hosp.* 2017 Mar 1;41(2):292–312. doi: 10.7399/fh.2017.41.2.10533.
33. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.* 1979 Nov 16;242(20):2193–6.
34. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, *et al.* Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support *versus* extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351–63.
35. Combes A, Hajage D, Capellier G, *et al.*: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378(21): 1965–75.
36. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N *et al.* Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2009 Nov 4;302(17):1888–95.
37. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R *et al.* Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 2011 Oct 19;306(15):1659–68.
38. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A *et al.* ; REVA Research Network. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 1;187(3):276–85.
39. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, Tahan ME, Alahmadi B, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Annals of Intensive Care* 2018;8. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0350-x>.
40. Henry BM and Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports, *Journal of Critical Care* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.011>.
41. Namendys-Silva SA. ECMO for ARDS Due to COVID-19. *Heart Lung.* Jul-Aug 2020;49(4):348–349. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.03.012. Epub 2020 Mar 26.
42. Dos Reis Filho VA, Pimenta FA. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With SARS-CoV-2. *Heart Lung.* 2020 May 31;S0147–9563(20)30163–1. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.05.009.
43. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.* 2020. <https://doi.org/10.1159/000507039>.
44. Jian Liu, Yong-Quan Dong, Jie Yin, Guojun He, Xiaoxin Wu, Jianping Li *et al.* Critically Ill Patients With COVID-19 With ECMO and Artificial Liver Plasma Exchange: A Retrospective Study. *Medicine* (Baltimore). 2020 Jun 26;99(26):e21012. doi: 10.1097/MD.00000000000021012.

45. Dawei Wang, Bo Hu, Chang HU, Fangfang ZU, Xing Liu, Jing Zang. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China JAMA. 2020 Feb 7;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Online ahead of print.
46. Michard F, Teboul JL. Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients: A Critical Analysis of the Evidence. Chest. 2002 Jun;121(6):2000–8.
47. Marik PE, Baram M, Vahid B: Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. Chest. 2008 Jul; 134(1):172.
48. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S. Pulmonary Artery Occlusion Pressure and Central Venous Pressure Fail to Predict Ventricular Filling Volume, Cardiac Performance, or the Response to Volume Infusion in Normal Subjects. Crit Care Med. 2004 Mar;32(3):691–9.
49. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. Br J Anaesth. 2005 Dec. 95(6):746–55.
50. Berkenstadt H, Margalit N, Hadan M, Friedma Z, Segal, E, Villa Y, Perel A: Stroke Volume Variation as a Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Brain Surgery. Anesth Analg 2001;92:984–989.
51. Monnet X, Teboul JL: Passive leg raising in Intensive Care Med. 2008,34: 659–663.
52. Teboul JL, Monnet X. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. Curr Opin Crit Care. 2008 Jun;14(3):334–9.
53. Monnet X, Bleibtreu A, Ferre A, Dres M, Gharbi R, Richard C, Teboul JL: Passive leg raising and end-expiratory occlusion test perform better than pulse pressure variations in patients with low respiratory compliance. Crit.Care Med. 2012, 40:000–00.
54. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, *et al.* Superior vena cava collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. Intensive Care Med. 2004; 30 (9):1734–9.
55. Bubenek-Turconi, Ş., Hendy, A., Băilă, S. *et al.* The value of a superior vena cava collapsibility index measured with a miniaturized transoesophageal monoplane continuous echocardiography probe to predict fluid responsiveness compared to stroke volume variations in open major vascular surgery: a prospective cohort study. *J Clin Monit Comput* **34**, 491–499 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00346-4>.
56. Myatra SN, Monnet X, Teboul JL. Use of ‘Tidal Volume Challenge’ to Improve the Reliability of Pulse Pressure Variation. Crit Care 2017 Mar 21;21(1):60.
57. Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. Crit Care Med. 2009 Mar;37(3):951–6.
58. Boussat S, Jacques T, Levy B, Laurent E, Gache A, Capellier G *et al.* Intravascular Volume Monitoring and Extravascular Lung Water in Septic Patients With Pulmonary Edema. Intensive Care Med. 2002 Jun;28(6):712–8.
59. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C *et al.* Extravascular Lung Water Is an Independent Prognostic Factor in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):472–80.
60. Xiaobo Yang, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia'an Xia, Hong Liu *et al.* Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213–2600(20)30079–5. Epub 2020 Feb 24.
61. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N *et al.* High Versus Low Blood-Pressure Target in Patients With Septic Shock. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1583–93.
62. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in Septic Shock: When and How Much? Curr Opin Crit Care. 2017 Aug;23(4):342–347.
63. Osterman M, Hall A, Crichton S. Low Mean Perfusion Pressure Is a Risk Factor for Progression of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients - A Retrospective Analysis. BMC Nephrol. 2017 May 3;18(1):151.
64. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020 Jul;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10.
65. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G *et al.* Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020 May 12;75(18):2352–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. Epub 2020 Mar 19.
66. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC *et al.* Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 May 8;319(18):1889–1900.
67. Horby PW, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, *et al.* Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv [Internet]. 2020;2020.06.22.20137273. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/06/22/2020.06.22.20137273.abstract>
68. Marik P. Evms, Critical Care Covid-19 Management Protocol Developed and updated by. 2020.

69. Shibata SC, Uchiyama A, Ohta N, Fujino Y. Efficacy and Safety of Landiolol Compared to Amiodarone for the Management of Postoperative Atrial Fibrillation in Intensive Care Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Apr;30(2):418–22.
70. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* (2020) 97, 829–838.
71. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, RL *et al.* Barnett Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International* (2020)98, 209–218.
72. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jun; 16(6):308-310. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7.
73. Joly, B. S., Siguret, V. & Veyradier, A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 46, 1603–1606 (2020).
74. Bikdeli, B. *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 2950 LP – 2973 (2020).
75. Helms, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 46, 1089–1098 (2020).
76. Klok, F. A. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 191, 145–147 (2020).
77. Iba, T. *et al.* The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care* 24, 360 (2020).
78. Levi, M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv.* 4, 2850 (2020).
79. Levi, M. & Hunt, B. J. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: An illustrated review. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 4, 744–751 (2020).
80. Guillon, A., Hiemstra, P. S. & Si-Tahar, M. Pulmonary immune responses against SARS-CoV-2 infection: harmful or not? *Intensive Care Med.* (2020) doi:10.1007/s00134-020-06170-8.
81. Tan, C. W. *et al.* Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am. J. Hematol.* 95, E156–E158 (2020).
82. Varga, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)* vol. 395 1417–1418 (2020).
83. Leisman, D. E., Deutschman, C. S. & Legrand, M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 46, 1105–1108 (2020).
84. Ciceri, F. *et al.* Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. care Resusc. J. Australas. Acad. Crit. Care Med.* 22, 95–97 (2020).
85. Vasques, F., Sanderson, B., Formenti, F., Shankar-Hari, M. & Camporota, L. Physiological dead space ventilation, disease severity and outcome in ventilated patients with hypoxaemic respiratory failure due to coronavirus disease 2019. *Intensive Care Med.* (2020) doi:10.1007/s00134-020-06197-x.
86. Marongiu, F., Mameli, A., Grandone, E. & Barcellona, D. Pulmonary Thrombosis: A Clinical Pathological Entity Distinct from Pulmonary Embolism? *Semin. Thromb. Hemost.* 45, 778–783 (2019).
87. Price, L. C., McCabe, C., Garfield, B. & Wort, S. J. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur. Respir. J.* 2001608 (2020) doi:10.1183/13993003.01608-2020.
88. Gabrielli, M., Lamendola, P., Esperide, A., Valletta, F. & Franceschi, F. COVID-19 and thrombotic complications: Pulmonary thrombosis rather than embolism? *Thromb. Res.* 193, 98 (2020).
89. Helms, J., Severac, F., Merdji, H., Anglés-Cano, E. & Meziani, F. Prothrombotic phenotype in COVID-19 severe patients. *Intensive Care Med.* 46, 1502–1503 (2020).
90. Harjola, V.-P. *et al.* Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 18, 226–241 (2016).
91. Mekontso Dessap, A. *et al.* Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med.* 42, 862–870 (2016).
92. Llitjos, J.-F. *et al.* High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1743–1746 (2020).
93. Richardson, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323, 2052–2059 (2020).
94. Sharifi, M., Bay, C., Skrocki, L., Rahimi, F. & Mehdipour, M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the ‘mOPETT’ Trial). *Am. J. Cardiol.* (2013) doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
95. Özkan, M. *et al.* Ultraslow thrombolytic therapy: A novel strategy in the management of PROsthetic MEchanical valve Thrombosis and the prEDictors of outcomE: The Ultra-slow PROMETEE trial. *Am. Heart J.* 170, 409–418 (2015).
96. Wang, J. *et al.* Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1752–1755 (2020).

97. Goyal, A., Saigal, S., Niwariya, Y., Sharma, J. & Singh, P. Successful use of tPA for thrombolysis in COVID related ARDS: a case series. *J. Thromb. Thrombolysis* 1–4 (2020) doi:10.1007/s11239-020-02208-2.
98. Ernest E. Moore, M. Fibrinolytic Therapy to Treat ARDS in the Setting of COVID-19 Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357730>.
99. Patelis, N., Bisdas, T., Tsiachris, D. & Stefanadis, C. I. The role of vascular surgeons in the treatment of COVID-19-associated pulmonary embolism. *J. Vasc. Surg.* S0741-5214(20)31306–9 (2020) doi:10.1016/j.jvs.2020.05.050.
100. Schmiady, M. O., Sromicki, J., Kucher, N. & Ouda, A. Successful percutaneous thrombectomy in a patient with COVID-19 pneumonia and acute pulmonary embolism supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Eur. Heart J.* (2020) doi:10.1093/eurheartj/ehaa.