

O ANALIZĂ INTERMEDIARĂ A FORMELOR MEDII ȘI SEVERE DE COVID-19 TRATATE ÎN CLINICA DE BOLI INFECȚIOASE CRAIOVA

Șef Lucr. Dr. Lucian Giubelan, Șef Lucr. Dr. Livia Dragonu,
Asist. Univ. Dr. Andreea Cristina Stoian, Șef Lucr. Dr. Florentina Dumitrescu
Clinica de Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

REZUMAT

Obiective. Descrierea și diferențierea formelor medii și severe de COVID-19 diagnosticate și tratate în Clinica de Boli Infecțioase Craiova (din cadrul Spitalului de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Victor Babeș").

Material și metodă. Studiu retrospectiv (martie 2020 – iulie 2020) al primei 300 de cazuri internate ce compară formele medii și severe de COVID-19 din punct de vedere clinic și biologic.

Rezultate. Au fost înregistrate 56 de cazuri medii și 33 severe; între acestea, se înregistrează o serie de diferențe cu semnificație statistică: vârsta pacienților ($49,5 \pm 16,13$, $p < 0,0001$), numărul de pacienți obezi (12 vs. 14, $p = 0,06$), cu suferințe cardiovasculare (8 vs. 18, $p < 0,0001$), diabet zaharat (9 vs. 15, $p = 0,005$) sau neoplazii (2 vs. 7, $p = 0,02$). Mai mulți pacienți cu forme severe prezintă dispnee (14 vs. 24, $p < 0,0001$), raluri pulmonare (8 vs. 13, $p = 0,01$), valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice (2 vs. 9, $p = 0,01$), comă (0 vs. 5, $p = 0,01$) sau imagine radiologică de tip bronhopneumonie (0 vs. 6, $p = 0,004$). Bolnavii critici au un număr mai mare de leucocite ($6.176,07 \pm 2.512,05$ vs. $8.666,67 \pm 4.565,88$, $p = 0,01$), VSH la 1 oră mai mare ($43,05 \pm 18,09$ vs. $71,18 \pm 30,8$ mm, $p < 0,0001$), nivel mai mare al proteinei C reactive ($29,62 \pm 19,81$ vs. $43,46 \pm 18,01$ mg/l, $p = 0,01$), lactatului seric ($1,19 \pm 0,91$ vs. $3,47 \pm 3,84$ mEq/l, $p = 0,006$), glicemiei ($112,5 \pm 25,01$ vs. $304,45 \pm 273,58$ mg/dl, $p < 0,0001$), D dimerilor ($518,7 \pm 455,32$ vs. $1.314,22 \pm 1.347,54$ μg/ml, $p < 0,0001$), troponinei ($1,8 \pm 4,02$ vs. $90,81 \pm 202,08$, $p < 0,0001$); raportul dintre numărul de neutrofile și limfocite este mai mare în formele severe ($3,66 \pm 1,2$ vs. $6,21 \pm 4,21$, $p < 0,0001$). Dintre cei 33 de pacienți cu forme severe, 16 (aproximativ 50% dintre aceștia, respectiv 5,33% din cele 300 de cazuri) au decedat.

Concluzii. Pacienții cu forme severe de COVID-19 sunt mult mai în vârstă și prezintă mai multe comorbidități (în special obezitate, suferințe cardiovasculare, diabet zaharat sau malignități). Pentru detectarea precoce a formelor severe, medicii curanți trebuie să deceleze dispneea, saturația scăzută în oxigen sau prezența ralurilor pulmonare, mai frecvent întâlnite în formele severe. Inflamația și statusul procoagulant sunt semnificativ statistic mai bine exprimate la pacienții cu forme severe. La nivelul lotului studiat, controlul glicemic a fost suboptimal pentru formele severe de boală. Chiar în condiții de suport în compartimentul TI, jumătate dintre cei admiși cu forme severe (5,33% din totalul cazurilor) au decedat

Cuvinte cheie: COVID-19, forme medii și severe

INTRODUCERE

Pe 31 ianuarie 2019, Republica Populară Chineză raportează către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) existența unui focar de pneumonii virale în orașul Wuhan, provincia Hubei. Primul caz confirmat de infecție cu noul coronavirus (denumit Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2) a fost înregistrat de către OMS în data de 4 ianuarie 2020. Infecția s-a răspândit ulterior pe

tot globul, ceea ce a determinat Organizația Mondială a Sănătății (OMS) să o declare urgență de sănătate publică la nivel internațional pe 30 ianuarie și, ulterior, pandemie din 11 martie 2020 [1,2].

În România, primul caz a fost consemnat pe 21 februarie, iar la nivelul județului Dolj primul diagnostic a fost stabilit pe 6 martie 2020.

Marea majoritate a cazurilor de COVID-19 sunt forme asimptomatice sau ușoare; cu toate acestea,

formele severe sunt cele care necesită internare în secțiile de terapie intensivă, ridică probleme medicale și logistice și, în unele cazuri, conduc la decesul pacienților. Descrierea acestor forme și semnalarea factorilor de risc (care pot prezenta unele variații, în funcție de regiunea geografică luată în discuție) pot fi utile medicilor din prima linie.

OBIECTIVE

Descrierea și diferențierea formelor medii și severe de COVID-19 diagnosticate și tratate în Clinica de Boli Infecțioase Craiova (din cadrul Spitalului de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș“).

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiu retrospectiv (martie 2020 – iulie 2020) bazat pe informațiile din foile de observație ale pacienților, introduse într-o bază de date Microsoft Excel. Analiza este una intermediară (primele 300 de cazuri internate) și compară formele medii și severe de COVID-19 din punct de vedere clinic și biologic. Analiza statistică se bazează pe testele Chi² (two tails, cu corecție Yates) și t test (Student) nepereche, semnificația statistică fiind consemnată pentru $p < 0,05$.

Diagnosticul de COVID-19 a fost stabilit în urma unui rezultat pozitiv al unui test RT PCR pentru SARS CoV2.

Formele medii de boală sunt cele pentru care au fost consemnate modificări radiologice la nivel pulmonar, iar cele severe sunt cele care au necesitat internare în compartimentul de terapie intensivă cu cri-

terii de sepsis, sindrom de detresă respiratorie al adultului (ARDS), alterarea statusului mental ori criterii de insuficiență multiplă de organ (MSOF).

REZULTATE

Din totalul celor 300 de cazuri analizate, 56 pacienți (18,67%) au fost diagnosticați cu forme medii ale COVID-19, iar 33 (11%) au prezentat forme severe de boală. Repartiția lunară a cazurilor este prezentată în figura 1.

Vârsta medie a pacienților a fost de $49,5 \pm 16,13$ ani în cazul formelor medii și de $63 \pm 10,12$ ani pentru cele severe ($p < 0,0001$). În figura 2 este reprezentată distribuția cazurilor pe grupe de vârstă. Doi copii au prezentat forme medii de boală, restul pacienților au fost adulți (54 cu forme medii și 33 cu forme severe).

Repartiția în funcție de sexul pacienților este următoarea: pentru formele medii – 39 de bărbați și 17 femei, iar pentru cele severe – 21 bărbați și 12 femei, diferențele neavând semnificație statistică.

Repartiția în funcție de mediul de proveniență arată astfel: pentru formele medii, raportul urban rural este de 41/15, iar pentru formele severe de 25/8 (fără semnificație statistică).

În funcție de județul de proveniență, repartiția bolnavilor este următoarea (forme medii/severe): Dolj (50/26), Mehedinți (3/5), Olt (2/1) și Gorj (1/1).

În tabelul 1 sunt redate sintetic datele privind antecedentele personale ale bolnavilor. Un număr semnificativ statistic mai mare de pacienți diagnosticați cu obezitate, diabet zaharat, neoplazii sau suferințe cardiovasculare (cu excepția HTA) îi reprezintă pe cei cu forme severe de COVID-19.

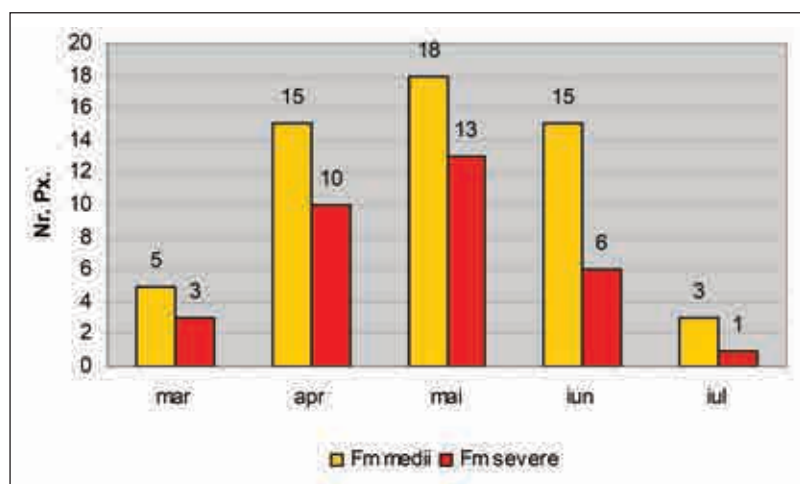


FIGURA 1. Repartiția lunară a cazurilor de COVID-19, forme medii și severe, analiza din clinica craioveană

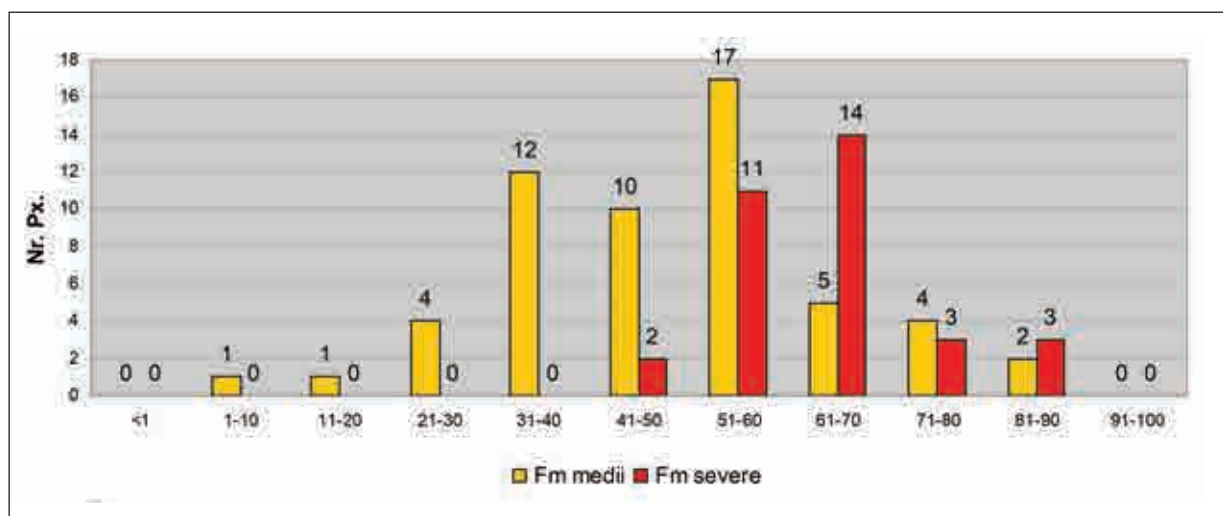


FIGURA 2. Repartiția cazurilor medii și severe în funcție de categoria de vârstă a pacienților studiați

TABEL 1. Date privind antecedentele pacienților spitalizați în clinica craioveană cu forme medii și severe de COVID-19; NS = nesemnificativ statistic

	Forme medii	Forme severe	p
HTA	20	18	NS
Obezitate	12	14	0,06
Alte boli cardiovasculare	8	18	<0,0001
Diabet zaharat	9	15	0,005
Neoplazii	2	7	0,02
Boală cronică renală	0	0	NS
Astm bronșic	2	2	NS
Hepatită cronică B	1	0	NS
BPOC	0	2	NS
Sarcină	0	0	NS
TBC	0	0	NS
HIV	0	0	NS
Insuficiență respiratorie cronică	1	2	NS

În tabelul 2 sunt prezentate acuzele pacienților la internare. Se observă că cele mai frecvente acuze au fost cele care țin de căilor aeriene inferioare și de țesutul pulmonar (tuse, dispnee – diferență cu semnificație statistică – și expectorație), alături de simptomatologia de tip general (febră, frisoane, astenie fizică).

TABEL 2. Comparare între acuzele la internare ale pacienților diagnosticați în clinica craioveană cu COVID-19, forme medii și severe; CRS = căi respiratorii superioare, NS = nesemnificativ statistic

Simptome	Forme medii	Forme severe	p
Febră	34	26	NS
Frisoane	18	15	NS
Astenie	13	14	NS
Mialgii	7	1	NS
Cefalee	8	2	NS
Subfebră	6	3	NS

Simptome	Forme medii	Forme severe	p
Artralгии	2	0	NS
Oculalгии	3	1	NS
Disfagie	11	2	NS
Rinoree	0	2	NS
Obstrucția CRS	1	0	NS
Otalgie	0	0	NS
Disfonie	1	1	NS
Tuse	44	27	NS
Dispnee	14	24	<0,0001
Expectorație	12	8	NS
Durere toracică	8	0	NS
Cianoză	3	0	NS
Anosmie	8	0	NS
Ageuzie	5	0	NS
Inapetență	7	5	NS
Diaree	3	1	NS
Grețuri, vărsături	3	2	NS
Dureri abdominale	1	2	NS

În tabelul 3 sunt notate datele clinice depistate la examenul obiectiv al pacienților, diferențe semnificativ statistic fiind înregistrate pentru numărul de pacienți depistați cu raluri pulmonare, cu saturații ale oxigenului sub 90%, intubați sau comatoși.

Analiza datelor de laborator ale pacienților studiați a relevat următoarele diferențe cu semnificație statistică (forme medii vs. severe): hemoglobina (g/dl) $12,56 \pm 1,46$ vs. $12,97 \pm 2,29$, $p < 0,0001$; numărul de leucocite ($/\text{mm}^3$) $6.176,07 \pm 2.512,05$ vs. $8.666,67 \pm 4.565,88$, $p = 0,001$; viteza de sedimentare a hematiilor ($\text{mm}/1 \text{ h}$) $43,05 \pm 28,09$ vs. $71,18 \pm 30,8$, $p < 0,0001$; proteina C reactivă (mg/l) $29,62 \pm 19,81$ ($n = 23$) vs. $43,46 \pm 18,01$ ($n = 24$), $p = 0,01$; lactat seric (mEq/l) $1,19 \pm 0,91$ vs. $3,47 \pm 3,84$, $p = 0,006$;

TABEL 3. Comparație între datele clinice depistate prin examenul obiectiv al pacienților diagnosticați în clinica craioveană cu COVID-19, forme medii și severe; NS = ne semnificativ statistic; Px = pacienți, AV = alura ventriculară, TAS = tensiunea arterială sistolică, TAD = tensiunea arterială diastolică

	Forme medii	Forme severe	p
Febrili	19,00	15,00	NS
Subfebrili	11,00	5,00	NS
Conjunctivită	0,00	0,00	NS
Raluri bronșice	1,00	4,00	NS
Subcrepitante	4,00	6,00	NS
Crepitante	3,00	3,00	NS
Raluri (total)	8,00	13,00	0,01
Px cu SaO ₂ < 90	0,00	20,00	<0,0001
Intubați	0,00	14,00	<0,0001
AV medie	91,20	89,09	NS
AV stdev	18,70	18,36	NS
TAS medie	129,00	127,16	NS
TAS stdev	21,74	29,29	NS
Px cu TAS > 140	2,00	9,00	0,01
Px cu TAS < 90	0,00	1,00	NS
TAD medie	79,80	71,94	NS
TAD stdev	18,69	18,39	NS
Px cu TAD > 90	1,00	3,00	NS
Px cu TAD < 60	0,00	2,00	NS
Diaree	4,00	1,00	NS
Constipație	0,00	0,00	NS
Adenopatii	0,00	0,00	NS
Hepatomegalie	1,00	4,00	NS
Splenomegalie	0,00	1,00	NS
Oligurie	1,00	4,00	NS
Anurie	0,00	1,00	NS
Redoare de ceafă	0,00	0,00	NS
Comă	0,00	5,00	0,01

uree (mg/dl) 27,55±1,77 vs. 88,97±74,53, p < 0,0001; GPT (u/l) 30,27±8,65 vs. 15,85±0,49, p < 0,0001; glicemie (mg/dl) 112,5±25,01 vs. 304,45±273,58, p < 0,0001; D dimeri (mg/ml) 518,7±455,32 (n = 21) vs. 1.314,22 ± 1.347,54 (n = 23), p = 0,01; troponina ((mg/l) 1,8±4,02 (n = 6) vs. 90,81±202,08 (n = 5), p < 0,0001. În schimb, nu au fost obținute diferențe cu semnificație statistică pentru: numărul de trombocite (/mm³) 237646,43±103615,39 vs. 249687,88 ± 128903,78; creatinină (mg/dl) 1,21±0,28 vs. 1,09 ± 0,03; procalcitonină (ng/ml) 0,11±0,02 (n = 21) vs. 0,92±2,43 (n = 20). Raportul dintre numărului de neutrofile și, respectiv, limfocite (NLR) este de 3,66±1,2 pentru formele medii, respectiv 6,21±4,21 pentru cele severe (p < 0,0001). Pentru lotul studiat, raportul dintre numărul de trombocite și cel al limfocitelor (PLR) este de 249,76±461,05, respectiv 217,24 ± 12,16, iar cel dintre numărul de limfocite

și valoarea proteinei C reactive (LCR) de 49,51±61,09, respectiv 74,43±77,8; comparativ, pentru cele două rapoarte nu se atinge pragul de semnificație statistică.

În tabelul 4 sunt redate comparativ informațiile imagistice pulmonare pentru pacienții diagnosticați cu COVID-19 incluși în studiu.

TABEL 4. Aspecte radiologice la pacienții diagnosticați în clinica craioveană cu COVID-19, forme medii și severe; NS = ne semnificativ statistic

	Forme medii	Forme severe	p
Aspect de pneumonie alveolară	25	18	NS
Aspect interstițial	20	3	0.01
Aspect normal	10	2	NS
Aspect de bronhopneumonie	0	6	0.004
Aspect de „geam mat“	1	3	NS
Aspect lichidian pleural	0	0	NS
Abcese	0	1	NS

Media zilelor de spitalizare pentru cele două forme de boală (medii vs. severe) a fost de 14,76±5,74 zile vs. 14,09±8,29 zile (ne semnificativ statistic). În tabelul 5 sunt prezentate comparativ alte date cu privire la evoluția bolnavilor din clinica craioveană.

TABEL 5. Date evolutive înregistrate la pacienții craioveni diagnosticați cu COVID-19 forme medii sau severe

	Forme medii	Forme severe	p
Zile de febră în evoluție			
media	2,13	2,71	NS
deviația standard	1,68	2,21	
Zile de simptomatologie			
media	6,60	12,88	<0,0001
deviația standard	4,51	8,09	
Px admiși în TI	8	33	<0,0001
Ventilați mecanic	2	19	<0,0001
CPAP / O ₂ pe mască	6	13	0,003
Zile TI			
media	10,55	13	NS
deviația standard	13,40	7,06	

Rezultatul spitalizării bolnavilor incluși în studiu este arătat în tabelul 6.

TABEL 6. Rezultatul final al spitalizării pacienților craioveni diagnosticați cu COVID-19, forme medii sau severe; NS = ne semnificativ statistic

	Forme medii	Forme severe	p
Ameliorat	5	1	NS
Vindecat	50	14	<0,0001
Agravat și transferat	1	2	NS
Decedat	0	16	<0,0001

DISCUȚII

Vârsta pacienților pare să fie un factor important care determină apariția formelor severe de boală. Din datele obținute de noi, se observă o diferență a vârstei medii de 13 ani între cei cu forme medii versus cei cu forme severe, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate [3-7]. De remarcat că nu am înregistrat forme severe de boală la pacienți pediatrici, aceștia reprezentând însă o minoritate în cadrul pacienților tratați în cadrul Spitalului de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie din Craiova.

În concordanță cu datele disponibile din literatura medicală [3,4,6,7], am observat o preponderență a sexului masculin pentru formele medii (raport M/F = 2,29) sau severe (raport M/F = 1,75) de COVID-19, dar fără semnificație statistică (probabil din cauza numărului mic de bolnavi incluși în studiu).

Similar cu datele raportate de alți cercetători [3,4,6,8,9], pacienții tratați în clinica craioveană aveau multiple comorbidități, între cele două forme de boală luate în considerare existând diferențe semnificative statistic pentru obezitate, suferințe cardiovasculare, diabet zaharat sau neoplazii diverse. La examenul obiectiv, mai mulți pacienți cu forme severe aveau valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice comparativ cu cei cu forme medii (2 vs. 9, $p = 0,01$). Aceste suferințe sunt însă printre cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate la nivel mondial [10], iar asocierea acestora cu COVID-19 pare să contribuie semnificativ la agravarea bolii și decesul pacienților [11-14].

Dintre simptomele sugestive pentru forma severă de COVID-19, se remarcă dispneea, aceasta impunând o monitorizare mai atentă din partea medicului curant, pentru a surprinde momentul în care este nevoie de transferul pacientului în sectorul de terapie intensivă (TI). De asemenea, semnificativ statistic, mai mulți pacienți cu formă severă au prezentat raluri la auscultația pulmonară, fără să existe însă diferențe semnificative în ceea ce privește tipul acestora.

Datele de laborator ale lotului studiat arată o serie de diferențe cu semnificație statistică, cele mai im-

portante fiind cele ce relevă un nivel mai mare al inflamației și un status procoagulant crescut al pacienților cu forme severe, informațiile fiind în concordanță cu cele relevate de literatura medicală. Pentru pacienții cu forme severe din lotul studiat controlul glicemiei a fost unul suboptimal. Dintre markerii surogat pentru gravitatea formelor, ușor de utilizat la patul bolnavului, se remarcă NLR, PLR și LCR [15,16]; pe lotul studiat, au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere statistic pentru NLR, dar nu și pentru PLR sau LCR. Spre deosebire de datele altor autori, PLR a înregistrat valori mai mari la pacienții cu forme medii; trebuie însă remarcat faptul că studiul nostru include un număr relativ mic de pacienți.

Semnificativ statistic, aspectul radiologic de tip bronhopneumonic se asociază cu formele severe de boală; repetarea examenului, cu scopul de a surprinde cât mai devreme acest aspect, poate fi utilă medicului curant.

Cu toate eforturile medicale depuse, aproape jumătate dintre cei cu forme severe (5,33% din totalul pacienților analizați) au decedat. Procentul global este în concordanță cu datele prezentate în literatura aferentă COVID-19 [3-9].

CONCLUZII

Pacienții cu forme severe de COVID-19 sunt mult mai în vârstă și prezintă mai multe comorbidități (în special obezitate, suferințe cardiovasculare, diabet zaharat sau malignități) comparativ cu cei cu forme medii de boală. Pentru detectarea precoce a formelor severe, medicii curanți trebuie să deceleze dispneea, saturația scăzută în oxigen sau prezența ralurilor pulmonare, mai frecvent întâlnite în formele severe. Inflamația și statusul procoagulant sunt semnificativ statistic mai bine exprimate la pacienții cu forme severe. La nivelul lotului studiat, controlul glicemic a fost suboptimal pentru formele severe de boală. Chiar în condiții de suport în compartimentul TI, aproape jumătate dintre cei admiși cu forme severe (5,33% din totalul cazurilor) au decedat.

BIBLIOGRAFIE

1. WHO Coronavirus Diseases (COVID-19) dashboard, available at: [COVID-19.who.int](https://covid19.who.int).
2. Timeline of WHO's response to COVID-19, available at: [who.int/news-room/detail/29-06-2020-covid-timeline](https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covid-timeline).
3. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
4. Zhang B, Zhou X, Qiu Y et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0235458.

5. Xie P, Ma W, Tang H, Liu D. Severe COVID-19: a review of recent progress with a look toward the future. *Front Public Health*. 2020; 8:189.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities and outcome among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323(20):2052-2059.
7. King's Critical Care – Evidence summary clinical management of COVID-19, available at: scts.org/wp-content/uploads/2020/03/01-Kings-Critical-Care-COVID19-Evidence-Summary-9th-March-2020.pdf.
8. Huang C, Wang X, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497-506.
9. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical features of coronavirus diseases 2019 in China. *NEJM*. 2020;382:1708-1720.
10. Global Health Observatory (GHO) data, Top 10 causes of death, 2016, available at: who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/.
11. Yanai H. Adiposity is the crucial enhancer of COVID-19. *Cardiol Res*. 2020;11(5):353-354.
12. Yanai H. A significance of high prevalence of diabetes and hypertension in severe COVID-19 patients. *J Clin Med Res*. 2020; 12(6):389-392.
13. Costa de Luceno TM, Fernandes sa Silva Santos A, Regina de Lima B et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):597-600.
14. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR et al. Obesity and outcome in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1445-1453.
15. Chan AS, Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):448-453.
16. Ullah W, Basyal B, Tariq S et al. Lymphocyte-to-C reactive protein ratio: a novel predictor of adverse outcome in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):415-422.