

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTMENTUL XIV – MICROBIOLOGIE**

**NOVĂCESCU ALEXANDRU-NORIS**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**CORONAVIRUSUL SINDROMULUI RESPIRATOR  
ACUT SEVER 2: SUPRAINFECTII ȘI TERAPII NOI**

## **R E Z U M A T**

Conducător de doctorat  
**PROF. UNIV. DR. MONICA SORINA LICKER**

**Timișoara  
2023**

# CUPRINS

Lista lucrărilor publicate .....	V
Lista abrevierilor.....	VI
Indexul tabelor.....	IX
Indexul figurilor.....	X
Dedicatie .....	XI
Mulumiri .....	XII
INTRODUCERE.....	XIII
PARTEA GENERALĂ .....	1
1. COVID-19 .....	1
1.1. Prezentare generala .....	1
1.2. Raspunsul sistemului imunitar la COVID-19 .....	5
1.3. Fiziopatologie .....	9
1.4. COVID-19 sever in terapie intensiva.....	11
1.5 Tratament.....	15
2. Schimb plasmatic terapeutic .....	18
2.1. Introducere .....	18
2.2. Mecanism de actiune .....	18
2.3. Consideratii clinice .....	21
3. Plasma convalescenta .....	24
3.1. Prezentare generala .....	24
3.2. Consideratii de tratament in COVID-19 .....	24
4. Suprainfectii bacteriene si/sau fungice in COVID-19 .....	26
4.1. Pacientul critic .....	26
4.2. Infectia virala si suprainfectii bacteriene/fungice .....	27
4.3. Principii de tratament.....	30
PARTEA SPECIALA .....	31
5. MATERIALE SI METODA .....	31
5.1. Scop.....	31
5.2. Obiective .....	32
5.3. Metodologie generala .....	32
5.4. Metoda microbiologica.....	34
5.5. Analiza statistica.....	40
6. Etapele cercetarii stiintifice.....	41

6.1. Schimbul plasmatic therapeutic urmat de transfuzie de plasma convalescenta la pacienti severi si critici cu COVID-19: un studiu monocentric, nerandomizat, controlat .....	41
6.1.1. Introducere .....	41
6.1.2. Scop/Obiective .....	43
6.1.3. Materiale si metoda .....	43
6.1.4. Rezultate .....	49
6.1.5. Discutii.....	53
6.1.6. Concluzii partiale .....	57
6.2. Recuperarea cu success a unui pacient critic cu COVID-19, dupa combinatia de schimb plasmatic therapeutic si transfuzie de plasma convalescenta: un studiu de caz .....	57
6.2.1. Introducere .....	57
6.2.2. Studiu de caz.....	58
6.2.3. Discutii.....	65
6.2.4. Concluzii partiale .....	67
6.3. Suprainfectii bacteriene si fungice la pacienti cu COVID-19 spitalizati intr-o sectie de terapie intensiva in Timisoara, Romania .....	67
6.3.1. Introducere .....	67
6.3.2. Scop .....	68
6.3.3. Materiale si metoda .....	68
6.3.4. Rezultate .....	73
6.3.5. Discutii.....	85
6.3.6. Concluzii partiale .....	89
7. Concluzii generale.....	91
8. Originalitatea tezei .....	93
BIBLIOGRAFIE .....	94

# PARTEA GENERALA

## 1. COVID-19

### 1.1. PREZENTARE GENERALA

De la raceala obișnuita la mai multe soiuri mortale, cum ar fi sindromul respirator acut sever (SARS), sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) și Covid-19, virușii pot provoca infecții ușoare respectiv fatale de tract respirator. Termenul „coronavirus” provine din cuvântul latin „coroana”, care descrie aspectul distinctiv al virionilor sub microscopie electronică, care produce o imagine asemănătoare cu corona solară sau cu un halo.

Noua boală a apărut pentru prima dată în decembrie 2019 la Wuhan, China, cu primele cazuri părând a fi legate de o piață locală de pește și animale vii. Clusterul de pacienți a prezentat caracteristici respiratorii ale pneumoniei și sindromului de detresă respiratorie acută, așa cum se vede în epidemia SARS Coronavirus din 2002-2003, determinând oamenii de știință să suspecteze un virus zoonotic.

### 1.2. RASPUNSUL SISTEMULUI IMUNITAR LA COVID-19

Infecția cu SARS-CoV-2 induce atât răspunsuri imune înnăscute, cât și adaptive. Timpul de răspuns, antigenele țintă și mecanismul de recunoaștere a antigenului viral diferă între răspunsurile imune înnăscute și adaptive și oferă gazdei o protecție dinamică și largă.

### 1.3. FIZIOPATOLOGIE

Procesul inflamator este declanșat de o interacțiune între receptorul ACE2 uman și proteina vârfului asupra particulelor virale. O cauză comună a mortalității este dezvoltarea pneumoniei SARS-CoV-2, ceea ce duce la sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). ACE2 este exprimat în mod specific în celulele epiteliale de tip II alveolar. Când Covid-19 este sever, factorii de coagulare sunt consumați și procesul de coagulare devine fulminant. Există o incidență ridicată a complicațiilor trombotice la pacienții bolnavi critici, inclusiv tromboza venoasă profundă, embolie pulmonară și complicații arteriale trombotice.

## **1.4. COVID-19 sever în terapie intensivă**

La o săptămână după debutul simptomelor, pacienții cu COVID-19 se pot deteriora rapid în 20% din cazuri, crescând severitatea afecțiunii. În decurs de 24 până la 48 de ore de la debutul simptomelor, forma severă de COVID-19 este indicată prin agravarea dispneei, hipoxiei sau infiltratelor pulmonare care sunt mai mari de 50% pe imagistica. Cel mai frecvent motiv pentru care pacienții COVID-19 sunt internați în terapie intensivă este insuficiența respiratorie hipoxemică. Vârsta, rezultatele anormale a analizelor de laborator, comorbiditățile (diabet, hipertensiune arterială, boală coronariană, malignitate, boli pulmonare cronice) și sexul masculin au fost legate de o înrăutățire a bolii. S-a raportat că între 39 și 72% dintre pacienții care sunt internați în terapie intensivă decedează.

## **1.5. TRATAMENT**

Mai multe clase de medicamente, multe dintre ele fiind disponibile de înainte de pandemia SARS-CoV-2, sunt utilizate pentru a trata pacienții COVID-19 atât în spitale, cât și în afara spitalelor.

### **1.5.1. Antivirale**

Panelul de ghiduri de tratament Covid-19 sugerează următoarele terapii anti-SARS-CoV-2 ca opțiuni pentru tratarea adulților cu Covid-19 în afara spitalelor: Nirmatrelvir (Paxlovid) cu augmentare ritonavir și Remdesivir sunt ambele recomandate (recomandare moderată). Atunci când niciuna dintre terapiile preferate nu este disponibilă, sau adecvată din punct de vedere clinic, panoul sugerează Molnupiravir ca tratament alternativ (recomandare slabă).

### **1.5.2. Imunomodulatori**

Medicamentele cunoscute sub numele de imunomodulatoare ajută la activarea, îmbunătățirea sau suprimarea funcției imunitare. Sistemul imunitar poate deveni hiperactiv în cazul infecției cu COVID-19, care ar putea agrava starea generală. Imunomodulatoarele pot ajuta la reducerea acestei inflamații. Pentru tratamentul Covid-19, au fost aprobați următorii imunomodulatori: Tocilizumab, baricitinib, anakinra, corticosteroizi.

### **1.5.3. Anticorpi monoclonali tincti anti-SARS-COV-2**

Anticorpii monoclonali dezvoltati într-un laborator care vizează în mod specific SARS-CoV-2 pot susține lupta sistemului imunitar împotriva virusului. Acești anticorpi monoclonali împiedică virusul să intre în celulele umane și să -l neutralizeze. Printr-o

autorizare de urgență, sunt permisi următorii anticorpi monoclonali care vizează SARS-CoV-2: Betelovimab și Tixagevimab co-ambalate cu cilgavimab.

#### **1.5.4. Terapie antitrombotică**

Nivelurile crescute de fibrină, produse de degradare a fibrinei, fibrinogen și D-dimeri au fost legate de COVID-19 și de inflamație, precum și de o stare protrombotică. Mai multe organizații au lansat recomandări pentru utilizarea terapiei antitrombotice la pacienții cu COVID-19. Conform recomandărilor emise, pacienții COVID-19 spitalizați care nu sunt însărcinați ar trebui să obțină cel puțin o doză profilactică de anticoagulare pentru a preveni tromboembolismul venos. Grupul recomandă tratarea pacienților cu COVID-19 care au o probabilitate ridicată de a avea o boală tromboembolică cu anticoagulare terapeutică atunci când imagistica diagnostică nu este o opțiune (dovezi puternice). Grupul recomandă tratarea pacienților cu terapie antitrombotică în conformitate cu protocoalele instituționale standard pentru cei fără COVID-19 în cazurile în care au nevoie de ECMO, terapie de substituție renală continuă sau în cazul celor cu tromboză legată de catetere sau filtre extracorporeale.

## **2. SCHIMBUL PLASMATIC TERAPEUTIC (PLASMAFEREZA)**

### **2.1. INTRODUCERE**

O procedură terapeutică numită afereză implică extragerea sângelui din corp, purificarea acestuia de agenți patogeni și apoi reintroducerea acestuia în corp. Cu toate acestea, schimbul de plasmă poate, de asemenea, să reînnoiască substanțe sănătoase. Cel mai popular termen pentru o procedură specifică de afereză terapeutică în care plasma pacientului este îndepărtată și „schimbată” cu o soluție de înlocuire se numește „schimb plasmatic terapeutic” (TPE).

### **2.2. MECANISM DE ACȚIUNE**

Schimbul plasmatic terapeutic își exercită efectele benefice printr-o serie de mecanisme. Principalele sale efecte includ eliminarea rapidă a agenților specifici care provoacă boli, cum ar fi anticorpi, factori toxici, complexe imune și factori trombotici sau agenți inflamatori precum citokine și complement și înlocuirea factorilor plasmatici specifici (factori de coagulare, imunoglobuline).

## **2.3. CONSIDERATII CLINICE**

Societatea Americană pentru Afereză a lucrat la clasificarea grupurilor de indicații relative pentru plasmafereza și alte tehnici de afereză terapeutică din 1993. Tulburările au fost clasificate în patru grupuri, din categoria I, unde plasmafereza este utilizată ca tratament principal sau ca o terapie de prim rang la categoria IV, unde plasmafereza nu are beneficii terapeutice și nu este recomandată. Plasmafereza trebuie utilizată pentru condițiile în care eficacitatea sa este bine stabilită.

## **3. PLASMA CONVALESCENTA**

### **3.1. PREZENTARE GENERALA**

Plasma convalescentă, cunoscută și sub denumirea de plasmă imună sau plasmă hiperimună, este plasma din sânge donată de un pacient care s-a recuperat dintr-o anumită boală, cu intenția de a da unui pacient care este în prezent bolnav, acea imunitate pasivă a bolii particulare. Atunci când plasma convalescentă este administrată unui pacient care se confruntă cu o anumită boală pentru prima dată, anticorpii plasmei convalescente se leagă de virusul sau bacteriile care provoacă boli și pot reduce sau opri virusul să intre și să se replice în celulele pacientului.

### **3.2. Consideratii de tratament in COVID-19**

Imunitatea umorală, o componentă crucială a răspunsului imun uman la SARS-CoV-2, este variabilă și se maturizează în cele 2-6 săptămâni după infecție. Ideea din spatele utilizării plasmei convalescente pentru tratamentul COVID-19 este că pacienții care nu și-au produs încă propriul răspuns la anticorpi pot beneficia de administrarea pasivă de anticorpi de la un donator aflat în convalescență.

## **4. SUPRAINFECTII BACTERIENE SI/SAU FUNGICE IN COVID-19**

### **4.1. PACIENTUL CRITIC**

Pacienții cu COVID-19 care sunt internați în terapie intensivă prezintă un risc ridicat de a contracta o infecție din mai multe motive. În primul rând, experimentează frecvent o insuficiență multiplă a organelor, necesitând utilizarea vasopresoarelor, terapia de substituție renală și, ocazional, suportul ECMO. Drept urmare, acești pacienți au de obicei șederii mai lungi în terapie intensivă (până la 49 de zile pentru durata de ședere în terapie intensivă și, respectiv, până la 19 zile pentru ventilație mecanică). În al doilea rând, Covid-19 este legat de disfuncția severă a sistemului imunitar la pacient. În al treilea rând, corticosteroizii sistemici sunt acum administrați în mod obișnuit tuturor pacienților care au nevoie de oxigen suplimentar. În plus, acești pacienți primesc frecvent o varietate de medicamente concepute pentru a reduce reacția sistemului imunitar la infecția virală, cum ar fi inhibitorii citokinelor (tocilizumab, anakinra, sarilumab) sau inhibitori de complement (eculizumab).

### **4.2. INFECTIA VIRALA SI SUPRAINFECTII BACTERIENE/FUNGICE**

Infecțiile pot fi clasificate în două grupuri: co-infecțiile sunt infecții găsite la momentul internării pacientului în unitatea de asistență medicală, iar suprainfecțiile, cunoscute și sub denumirea de infecții asociate asistenței medicale, sunt infecții găsite pe parcursul șederii în spital. Pneumonia asociată cu ventilatorul și infecțiile fluxului sanguin sunt cele mai răspândite suprainfecții la pacienții critici infectați cu COVID-19. Când un nou agent patogen se găsește într-un eșantion biologic și pacientul prezintă simptome clinice și semne de infecție, se face diagnosticul.

Prezența infecției cu *Clostridioides difficile* nu trebuie trecută cu vederea. Deși efectele complete ale pandemiei COVID-19 asupra infecției cu *Clostridioides difficile* sunt încă necunoscute, s-a raportat că, în timpul pandemiei, a existat o scădere a testării *C. difficile* și o creștere a utilizării antibioticelor cu spectru larg, care poate contribui la dezvoltare a unei infecții cu *C. difficile*.

### **4.3. PRINCIPII DE TRATAMENT**

Spre deosebire de co-infecții, care se întâmplă concomitent cu infecția inițială, suprainfecțiile sunt definite de CDC ca „o infecție în urma unei infecții anterioare, în special



atunci când sunt cauzate de microorganisme rezistente sau au devenit rezistente la antibiotice utilizate anterior”. Toți pacienții cu ventilație mecanică urmau să primească un medicament antibacterian empiric, conform instrucțiunilor inițiale ale Surviving Sepsis Campaign pentru gestionarea pacienților cu COVID-19 în stare critică. Cu toate acestea, datele ulterioare au relevat faptul că pacienții infectați cu SARS-CoV-2 au rareori infecții bacteriene concomitente la momentul admiterii în terapie intensivă. Experții conchid că administrarea profilactică de antibioterapie empirică în absența unor semne evidente de co-infecție sau a unei infecții secundare ar trebui descurajată din cauza incidenței ridicate a complicațiilor infecțioase aduse de germenii rezistenți tip multidrug.

## **PARTEA SPECIALA**

### **5. MATERIALE SI METODA**

#### **5.1. SCOP**

Începând cu începutul anului 2020, plasmafereza și transfuzia de plasma convalescentă au fost explorate individual ca tratamente potențiale în lupta împotriva formelor severe și critice ale Covid-19. Cu toate acestea, chiar dacă au apărut mai multe prezentări de caz și serii de cazuri care descriu în mod individual beneficiile potențiale ale acestor tratamente, niciunul dintre ele nu a explorat combinația de plasmafereza urmată de transfuzia plasma convalescentă de la donatori sănătoși. Ca atare, s-a născut ideea din spatele proiectului de doctorat actual - de a explora avantajele plasmaferezei urmate de transfuzia de plasma convalescentă raportat la standardul de îngrijire pentru pacienții cu forme severe și critice de covid-19. Mai mult, cercetarea a fost continuată să studieze suprainfecțiile la pacienții COVID-19 severi și critici spitalizați în terapie intensivă, deoarece datele naționale și globale au fost rare și abia au început să apară.

#### **5.2. OBIECTIVE**

- Determinarea dacă combinarea plasmaferezei urmate de transfuzia de plasma convalescentă de la donatori sănătoși timpuriu în timpul spitalizării îmbunătățește supraviețuirea raportată la standardul tratamentului de îngrijire

- Evaluarea evoluției presiunii parțiale a oxigenului arterial și a raportului de oxigen inspirat fracționat (raport P/F) înainte și după tratament
- Evaluarea evoluției CRP, a lactatului dehidrogenază și a feritinei înainte și după tratament
- Determinarea ratei superinfecțiilor bacteriene/fungice la pacienții COVID-19 spitalizați în terapie intensivă
- Identificarea factorilor de risc asociați cu dezvoltarea suprainfecțiilor bacteriene/fungice
- Determinarea dacă suprainfecțiile joacă un rol în outcomeul pacienților

### 5.3. METODOLOGIE GENERALA

Acest proiect de cercetare este structurat sub forma unui studiu clinic și a unei prezentări de caz pentru a înțelege cel mai bine implicațiile plasmaferezei urmate de transfuzia de plasma convalescentă în forme severe și critice de COVID-19 și un studiu observațional retrospectiv separat, pentru a explora implicațiile suprainfecțiilor bacteriene și/sau fungice la pacienții cu COVID-19 internați în TI. Studiul clinic a fost realizat în conformitate cu liniile directoare ale Declarației de la Helsinki. Pacienții și-au dat consimțământul informat imediat după admiterea în terapie intensivă. În cazul în care obținerea consimțământului informat nu a fost posibilă din cauza stării critice a pacientului, un reprezentant legal a furnizat consimțământul informat.

Primul pas a fost designul studiului. Intervenția, constând în plasmafereza urmată de transfuzie de plasma convalescentă, a fost aplicată pacienților în mod nerandomizat, întrucât resursele umane și materiale (kituri de plasmafereza), respectiv biologice constând din plasma convalescentă erau limitate. După externarea pacientului din terapie intensivă, datele relevante au fost introduse într-o bază de date electronică (fișier Microsoft Excel) pentru a permite prelucrarea statistică. În cele din urmă, datele au fost analizate statistic și a fost observată o diferență clară a mortalității între grupul de intervenție și grupul de control împreună cu câteva obiective secundare interesante.

Pentru studiul observațional, colectarea datelor s-a efectuat în condițiile legii, respectarea și protecția confidențialității fiind aprobate de Comisia de Etică a SCJUPBT, nr. 206/7.09.2020. La nivelul spitalului nostru universitar, consimțământul informat este inclus în consimțământul dat la internarea pacientului cu posibilitatea de a utiliza datele acestuia în orice studii sau lucrări de cercetare.

În primul rând, au fost revizuite evidențele spitalicești a 302 de pacienți consecutivi cu pneumonie SARS-CoV-2 internați în terapia intensivă COVID-19 a SCJUPBT în timpul celui de-al treilea val de COVID-19, din România. Au fost stabilite criteriile de includere și

excludere și datele relevante au fost introduse într-o bază de date electronică (fișier Microsoft Excel). Acest studiu a fost realizat folosind datele microorganismelor izolate din specimene clinice din Departamentul de Microbiologie al Laboratorului Clinic al SCJUPBT.

#### **5.4. METODA MICROBIOLOGICA**

La efectuarea diagnosticului microbiologic a fost respectat protocolul de operare al Laboratorului de Microbiologie SCJUPBT.

#### **5.5. ANALIZA STATISTICA**

Datele colectate au fost analizate utilizând IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL). Variabilele de categorie au fost caracterizate prin valoare și procent, în timp ce variabilele continue au fost caracterizate prin intervalul median și intercuartil (IQR). Intervalul de încredere de 95% a fost măsurat pentru toate variabilele. Cu ajutorul testului Shapiro-Wilk s-a testat distribuția datelor. Variabilele numerice au fost comparate prin testul U Mann-Whitney pentru compararea între două sub-eșantioane independente. Pentru variabilele nominale a fost utilizat testul  $\chi^2$  (testul exact Fisher). Corelația bivariată a fost realizată prin aplicarea corelației Pearson. A fost considerat un factor de risc în cazul unui odds ratio (OR)/risc ratio (RR)  $> 1$  (95% CI  $> 1$ ), cu semnificație statistică. Variabilele care au îndeplinit semnificația statistică ( $p \leq 0,05$ ) în analiza univariată au fost ulterior investigate prin regresie logistică, modelul fiind ales în funcție de coeficientul Nagelkerke  $R^2$ . Testul Hosmer-Lemeshow a evaluat abaterea de la modelul teoretic. Evitarea multicolinearității a fost realizată prin regresie liniară, cu calculul factorului de inflație a varianței. Metoda Kaplan-Meyer cu testul log-rank (Mantel Cox) a fost aplicată pentru a evalua obiectivul principal al studiului clinic. Regresia Cox a fost utilizată pentru a determina raportul de risc al grupului de tratament. Toate testele statistice au fost cu două cozi, iar pragul de semnificație statistică  $p$  a fost stabilit la 0,05.

## **6. ETAPELE CERCETARII STIINTIFICE**

### **6.1. SCHIMBUL PLASMATIC THERAPEUTIC URMAT DE TRANSFUZIE DE PLASMA CONVALESCENTA LA PACIENTI SEVERI SI CRITICI CU COVID-19: UN STUDIU MONOCENTRIC, NERANDOMIZAT, CONTROLAT**

#### **6.1.1. Introducere**

Începând cu 7 iunie 2021, OMS a primit rapoarte de 173.005.553 de cazuri confirmate de COVID-19 la nivel mondial, împreună cu 3.727.605 de decese legate de aceste cazuri. Chiar dacă programele de vaccinare în masă au început la începutul lunii decembrie 2020 și au fost administrate aproape 2 miliarde de doze de vaccin în întreaga lume, pandemia COVID-19 este pe cale să intre în al patrulea val. Puține medicamente s-au dovedit a fi eficiente în tratarea COVID-19, în ciuda faptului că întreaga comunitate medicală din lume a lucrat fără încetare pentru a găsi cel mai bun remediu.

#### **6.1.2. Scop/Obiective**

Scopul acestui studiu a fost de a vedea dacă combinarea plasmaferezei (o procedură specifică de afereză terapeutică efectuată pentru a elimina rapid plasma pacientului și a o „schimba” cu o soluție de înlocuire) cu transfuzia de plasma convalăscenta (terapia cu plasma convalăscenta folosește sânge de la persoane care s-au recuperat după boală pentru ajuta pe alții să se recupereze) devreme în timpul spitalizării îmbunătățește supraviețuirea în rândul pacienților cu COVID-19 severi și critici. Obiectivele secundare au fost de a evalua efectele acestui tratament combinat asupra altor parametri precum raportul P/F, CRP, LDH și nivelurilor de feritină.

#### **6.1.3. Material si metoda**

Actualul studiu controlat, non-randomizat, unicentric, a inclus 38 de pacienți caucazieni. Pacienții care au participat la studiu au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele două grupuri: un grup de tratament a primit beneficiat de plasmafereza urmată de transfuzie de plasma convalăscenta în plus față de tratamentul standard COVID-19, în timp ce grupul de control a primit doar tratament standard COVID-19 (antiretrovirale, corticosteroizi, anticoagulante și antibiotice după cum este necesar) conform protocoalelor spitalicești.

#### **6.1.4. Rezultate**

A existat o diferență semnificativă statistic în ratele de supraviețuire între cele două grupuri (testul log rank:  $P=0,002$ ). Tratamentul a avut un impact pozitiv semnificativ statistic asupra supraviețuirii, conform analizei de regresie Cox a rezultatului (HR 0,39; interval de

încredere 95%, 0,16-0,91;  $P=0,007$ ). Rezultatele secundare au arătat o îmbunătățire a oxigenării și o scădere a nivelurilor de CRP, LDH și feritină.

#### **6.1.5. Discutii**

Inițierea timpurie a plasmaferezei urmate de transfuzie de plasma convalescenta poate juca un rol crucial în controlul inflamației dereglate în formele severe de COVID-19 la pacienții care au nevoie de terapie intensivă. Beneficiile sale pot fi observate în îmbunătățirea oxigenării, scăderea inflamației, prevenirea furtunilor de citokine și eradicarea încărcăturii virale și a autoanticorpilor, care cresc în etapele ulterioare mai severe ale infecției. Abordarea terapeutică propusă de noi ar putea la fel de bine să schimbe raportul antigen-anticorp în favoarea celui din urmă.

#### **6.1.6. Partial conclusions**

Studiul actual a demonstrat că inițierea timpurie a plasmaferezei urmată de transfuzia de plasma convalescenta, a îmbunătățit rata de supraviețuire la un număr mic de pacienți cu COVID-19 în stare critică care au primit tratament în terapie intensivă. În plus, a existat o scădere a inflamației și o creștere aproape semnificativă statistic a oxigenării.

### **6.2. RECUPERAREA CU SUCCESS A UNUI PACIENT CRITIC CU COVID-19, DUPA COMBINATIA DE SCHIMB PLASMATIC TERAPEUTIC SI TRANSFUZIE DE PLASMA CONVALESCENTA: UN STUDIU DE CAZ**

#### **6.2.1. Introducere**

Sfârșitul anului 2019 a văzut apariția unei pandemii cu un model complex de simptome, inclusiv coagulopatie intravasculară diseminată și tromboză, hiperinflamație sistemică, sindrom de eliberare de citokine, leziune pulmonară acută și ARDS: COVID-19. Puține studii au analizat cele două proceduri combinate: transfuzia de plasma convalescenta după încheierea ședinței de plasmafereza.

#### **6.2.2. Studiu de caz**

Prezentul studiu de caz prezintă recuperarea unui pacient tratat cu plasmafereza și ulterior transfuzie de plasma convalescenta pe langa tratamentul standard, din lotul studiului clinic menționat mai sus.

## Cronologie

Prezentare	Un bărbat de 52 de ani s-a prezentat la compartimentul de primiri urgență cu stare de rău, febră, tuse severă, tahipnee, tahicardie și dispnee, care a debutat cu 2 zile înainte de prezentare. La evaluarea rapidă, pacientul a avut o saturație scăzută în oxigen și a prezentat semne de insuficiență respiratorie. S-a luat decizia transferului pacientului la terapie intensivă în urma examenului radiologic preliminar.
Tratament initial	La internarea la terapie intensivă, pacientul a început imediat oxigenoterapia cu flux înalt de oxigen (60 L/min, FiO <sub>2</sub> = 100%) combinată cu o mască de oxigen cu rezervor (debit de oxigen 15 L/min). S-au început terapia antivirală cu remdesivir, terapia puls cu corticosteroizi în doze mari cu metilprednisolon și anticoagularea terapeutică cu nadroparină, conform ghidurilor spitalicești și naționale în vigoare la momentul respectiv.
Ziua 1	Starea respiratorie a pacientului s-a înrăutățit, necesitând escaladarea la ventilație noninvazivă cu mască facială CPAP și, 3 ore mai târziu, după evaluare rapidă, intubația și ventilația mecanică au fost considerate vitale. Un cateter de dializă de 14 Fr cu lumen dublu a fost plasat în vena femorală dreaptă sub ghidaj ecografic și a fost efectuată o singură ședință de plasmafereza folosind 40 mL/kg plasma proaspăt congelată ca înlocuitor. La finalizarea ședinței de plasmafereza, pacientul a fost transfuzat cu 500 mL plasma convalescentă compatibilă grup ABO sub monitorizare atentă. (Procedurile au fost efectuate în ziua 3 după apariția simptomelor).
Ziua 9	Sedarea și blocada neuromusculară au fost oprite și a fost începută înțărirea respiratorie de la ventilația mecanică prin comutarea modului de ventilație la spontan (CPAP).
Ziua 11	Pacientul a fost extubat în condiții de siguranță.
Ziua 12	Hipercapnia incontrollabilă care duce la agravarea stării neurologice a determinat intubarea și începerea ventilației mecanice și a sedării continue.
Ziua 15	Pacientul a fost înțărcat de la ventilația mecanică și extubat. Testul RT-PCR de COVID-19 a rezultat negativ și pacientul a fost transferat în terapie intensivă non-COVID-19.
Ziua 23	Un CT pulmonar de reevaluare a fost efectuat
Ziua 24	Pacientul a fost externat la domiciliu

### 6.2.3. Discutii

Pentru a reduce inflamația, a preveni furtunile de citokine, a îmbunătăți oxigenarea și a elimina încărcătura virală și autoanticorpii prin înclinarea raportului antigen-anticorp în favoarea acestuia din urmă, sindromul inflamator dereglat în formele severe de COVID-19 poate fi gestionat prin inițierea timpurie a plasmaferezei urmată de transfuzia de plasma convalescentă. Acest studiu de caz are avantajul semnificativ de a prezenta o opțiune de tratament de salvare care nu a primit prea multă atenție, dar are potențialul de a fi foarte eficient în tratarea pacienților grav bolnavi cu COVID-19 sever și poate fi, de asemenea, util în tratarea altor boli pe viitor.

### 6.2.4. Concluzii parțiale

Acest studiu de caz a demonstrat că efectuarea timpurie a plasmaferezei, urmată de transfuzie de plasma convalescentă, a îmbunătățit prognosticul general al pacientului nostru cu COVID-19 prin scăderea markerilor inflamatori și îmbunătățirea oxigenării. Este dificil să se determine cât de mult au influențat rezultatul final corticosteroizii și antiviralele.

### **6.3. SUPRAINFECTII BACTERIENE SI FUNGICE LA PACIENTI CU COVID-19 SPITALIZATI INTR-O SECTIE DE TERAPIE INTENSIVA IN TIMISOARA, ROMANIA**

#### **6.3.1. Introducere**

Datele privind suprainfectiile bacteriene si micotice la pacientii cu COVID-19 din Romania sunt rare si inca in curs de dezvoltare. Dinamica infectiilor bacteriene și fungice la pacienții cu COVID-19 grav bolnavi, totuși, este încă puțin înțeleasă.

#### **6.3.2. Scop**

În secția de terapie intensivă COVID-19 a celui mai mare spital universitar din vestul României, am realizat un studiu pentru a stabili rata de infecție dobândită în spital la pacienții cu pneumonie COVID-19, factorii de risc legați de apariția suprainfecțiilor bacteriene și fungice și factorii de risc prognostici. pentru mortalitatea în populația de pacienți menționată mai sus.

#### **6.3.3. Materiale si metoda**

Într-un studiu de cohortă retrospectiv, non-intervențional, unicentric, au fost examinate dosarele medicale ale a 302 pacienți cu pneumonie SARS-COV-2 care au fost internați pe secția de terapie intensivă COVID-19 a SCJUPBT în perioada octombrie 2020 – mai 2021. Doi recenzori independenți au trecut peste evidențele spitalicești ale tuturor pacienților înscrși. Au fost create următoarele grupuri de variabile: informații demografice, comorbidități, informații clinice (inclusiv variabilele biologice relevante pentru COVID-19 obținute la internarea in terapie intensiva), informații microbiologice, utilizarea antibioticelor, durata șederii și starea de externare a pacientului. O bază de date creată pentru acest studiu a fost utilizată pentru a colecta datele după ce au fost anonimizate. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: cei care au avut un outcome nefavorabil (au murit sau s-au înrăutățit în timpul spitalizării) au fost în grupul 1, iar cei care au avut un outcome favorabil (stare îmbunătățită la externare) au fost în grupul 2. Aceiași pacienți au fost împărțiți în grupele 3. și 4 pe baza faptului că au avut o infecție bacteriană/fungică în timpul spitalizării in terapie intensiva (grupul 3) sau nu (grupul 4).

#### **6.3.4. Rezultate**

Pe parcursul celor 8 luni de supraveghere s-a format un grup de studiu de 236 de pacienți, cu o vârstă medie de 66,50 ani, o predominanță de sex masculin de 58,90% față de o predominanță de sex feminin de 41,10% și un număr mediu de zile petrecute în terapie intensiva de 9.00 zile. Majoritatea pacienților (64,41%) aveau forme severe ale bolii, 33,47%

erau în stare critică și 2,12% aveau forme moderate de COVID-19, dar cu o patologie subiacentă severă. Rata mortalității a fost de 74,58%; pacienții cu suprainfecții bacteriene/fungice au avut o rată similară (73,11%) comparativ cu pacienții neinfecțați (76,07%). Suprainfecția nu a apărut ca un factor de risc independent pentru un outcome nefavorabil. Este important de menționat că doar 13 pacienți (11,11%) cu COVID-19 care nu aveau infecții bacteriene sau fungice au fost internați în spital fără a primi chimioterapie cu antibiotice.

#### **6.3.5. Discutii**

În studiul efectuat în instituția noastră, am descoperit o rată de suprainfecție bacteriană sau fungică de 50,42%, cu un număr semnificativ de tulpini MDR și XDR izolate din speciimenele biologice. Durata lungă de întreținere a CVC și terapia anterioară cu corticosteroizi au fost doi predictori ai suprainfecției bacteriene sau fungice pe care modelul de regresie i-a identificat. Cu toate acestea, nici măcar modelul de analiză univariată nu a identificat suprainfecțiile bacteriene sau fungice ca un factor de risc pentru un outcome nefavorabil al pacienților. Rata de letalitate a fost comparabilă în subgrupurile de pacienți suprainfecțați și neinfecțați, confirmând faptul că suprainfecția nu a afectat semnificativ rezultatele pacienților în populația studiată.

#### **6.3.6. Concluzii parțiale**

În timpul celui de-al treilea val al pandemiei, populația de pacienți cu COVID-19 internați în terapie intensivă a avut o rată ridicată de suprainfecție (50,42%). Având în vedere că unele constatări clinice (în special febră, tuse, dispnee, diaforeză etc.) și paraclinice (semne radiologice de pneumonie, inflamație mare etc.) sunt similare în infecțiile virale și cele bacteriene, doar unui mic procent din pacienții cu COVID-19 care nu au dezvoltat suprainfecții bacteriene și/sau fungice nu li s-au prescris antibiotice pe parcursul spitalizării lor. Există îngrijorări serioase cu privire la prescrierea prudentă a antibioticelor în infecțiile virale. Suprainfecția nu a jucat un rol major în ceea ce privește rezultatele clinice în populația studiului nostru.

## **7. CONCLUZII GENERALE**

Există puține terapii de salvare rezervate formelor severe și/sau critice de pneumonie COVID-19 care necesită spitalizare în terapie intensivă. Două metode au fost descrise individual printr-un număr mare de rapoarte de caz și serii de cazuri mici, chiar și câteva studii mai mari, plasmafereza și transfuzia de plasma convalescentă. O creștere



semnificativă statistic a ratei de supraviețuire la 30 de zile a fost observată în grupul care a suferit acest tratament. Inflamația a fost scăzută prin reducerea markerilor precum CRP, LDH și feritina. O îmbunătățire a oxigenării a fost observată și în grupul de tratament. Aceste rezultate promițătoare pledează pentru necesitatea de a continua studiul acestei terapii exploratorii prin studii controlate randomizate mai puternice pentru a determina caracteristicile pacienților care ar beneficia cel mai mult de pe urma acestui tratament.

Suprainfecțiile bacteriene și/sau fungice la pacienții cu COVID-19 internați în unitățile de terapie intensivă prezintă variații mari pe tot globul, ceea ce poate fi explicat prin epidemiologia și practica medicală specifică locală și depinde, de asemenea, de puterea programului de administrare a antibioticelor. Nu s-a convenit încă dacă suprainfecția crește mortalitatea în această populație specifică. În grupul nostru de studiu, suprainfecția nu a apărut ca un factor de risc pentru un outcome nefavorabil a pacienților cu forme severe sau critice de COVID-19, iar ratele de mortalitate au fost similare între pacienții cu suprainfecții și pacienții neinfecțați. Ratele ridicate de suprainfecție descrise în această teză, împreună cu incidența ridicată a bacteriilor MDR și utilizarea excesivă a chimioterapiei cu antibiotice empirice ar trebui să ridice îngrijorări și să îmbunătățească eforturile colective de consolidare a programelor locale de antibiotic stewardship, ceea ce ar duce la ameliorarea poverii rezistenței la antibiotice, îmbunătățind tipare de prescriere a antibioticelor și reducerea costurilor de spitalizare.

Cercetarea noastră a atins obiectivele propuse și prezintă date originale de actualitate pentru practica clinică curentă.

## **8. ORIGINALITATEA TEZEI**

Originalitatea proiectului nostru constă în principal în explorarea unui tratament nou, constând în utilizarea secvențială precoce a plasmaferezei, urmată de transfuzia de plasma convalescenta de la donatori sănătoși la pacienții care prezintă forme severe și critice de pneumonie COVID-19. Datele despre acest tratament sunt în prezent limitate în literatura internațională, iar rezultatele promițătoare pe care le-am observat pot conduce la studii suplimentare ale aplicării lui în COVID-19 și, eventual, în alte boli existente, sau în boli care încă nu au apărut.

De asemenea, sunt scoase la iveală noi date locale pentru a completa bazele de date naționale și internaționale cu privire la suprainfecțiile bacteriene și/sau fungice la pacienții internați cu pneumonie COVID-19 în secția de terapie intensivă a celui mai mare spital universitar din vestul României.

Prin urmare, prin cercetările efectuate, această teză stabilește baza pentru continuarea studiului COVID-19 în anii următori.