

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" ÎN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DEPARTAMENTUL XIII - BOLI INFECȚIOASE**

ROXANA MANUELA FERICEAN



TEZA DE DOCTORAT

**FENOTIPURI CLINICE SI PARACLINICE ALE PACIENTILOR
INFECTIATI CU SARS-COV-2**

Conducator de doctorat

PROF. UNIV. DR. OANCEA CRISTIAN

**Timisoara
2023**

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

I.1 VIRUSUL SARS-COV-2	1
I.2 EPIDEMIOLOGIA PANDEMIEI COVID-19	2
I.3 PATOFIZIOLOGIA INFECȚIEI	11
I.4 CONSTATĂRI CLINICE ȘI COMPLICAȚII	21
I.5 VACCINAREA COVID-19 ȘI SFÂRȘITUL PANDEMIEI	30

PARTEA SPECIALĂ

STUDIUL 1: CARACTERIZAREA ȘI REZULTATELE INFECȚIEI SARS-COV-2 LA PACIENȚII SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI: O COMPARAȚIE DINAMICĂ A VALURILOR PANDEMICE COVID-19	33
I.1 INTRODUCERE	33
I.1.1 CONTEXT	33
I.1.2 SCOPUL CERCETĂRII	34
I.2 MATERIALE ȘI METODE	35
I.2.1 PROIECTAREA ȘI ETICA STUDIULUI	35
I.2.2 CRITERII DE INCLUDERE ȘI VARIABILE	36
I.2.3 ANALIZA STATISTICĂ	37
I.3 REZULTATE	37
I.3.1 GREUTATE NORMALĂ VS. PACIENȚI SUPRAPONDERALI	37
I.3.2 COOMPARAREA DINAMICĂ A VALURILOR PANDEMICE COVID-19	39
I.3.3 ANALIZA DE RISC	42
I.4 DISCUȚII	44
I.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE	44
I.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI	58
I.5 CONCLUZII	59
II. STUDIUL 2: CARACTERISTICILE CLINICE ȘI REZULTATELE COVID-19 LA PACIENȚII VÂRSTNICI ÎN TIMPUL A ȘASE VALURI PANDEMICE	61
II.1 INTRODUCERE	61
II.1.1 CONTEXT	61
II.1.2 SCOPUL CERCETĂRII	62
II.2 MATERIALE ȘI METODE	63
II.2.1 DESIGNUL ȘI ETICA STUDIULUI	63
II.2.2 CRITERII DE INCLUDERE	64
II.2.3 VARIABILELE STUDIULUI	65
II.2.4 ANALIZA STATISTICĂ	65
II.3 REZULTATE	66
II.3.1 COMPARAREA CARACTERISTICILOR INIȚIALE	66
II.3.2 COMPARAȚIE DINAMICĂ A ȘASE VALURI PANDEMICE	68
II.3.3 ANALIZA RISCURILOR	71
II.4 DISCUȚII	71
II.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE	71
II.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI	92

II.5 CONCLUZII	93
III. STUDIUL 3: REZULTATELE PACIENȚILOR VÂRSTNICI SPITALIZAȚI CU VARIANTA SARS-COV-2 OMICRON B.1.1.1.529	61
III.1 INTRODUCERE	61
III.1.1 CONTEXT	61
III.1.2 SCOPUL CERCETĂRII	62
III.2 MATERIALE ȘI METODE	63
III.3 REZULTATE	66
III.3.1 CARACTERISTICI ALE STUDIULUI	66
III.3.2 REZULTATE CLINICE	68
III.4 DISCUȚII	71
III.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE	71
III.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI	92
III.5 CONCLUZII	93
IV. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE	93
BIBLIOGRAFIE:	96
ANEXA I	

CAPITOLUL 1: CARACTERIZAREA ȘI REZULTATELE INFECȚIEI SARS-COV-2 LA PACIENȚII SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI: O COMPARAȚIE DINAMICĂ A VALURILOR PANDEMICE COVID-19.

CONTEXT

Mai multe comorbidități au fost studiate în relație cu COVID-19 severă și s-a observat că 25% dintre pacienții spitalizați și aproximativ trei sferturi dintre pacienții din terapie intensivă cu SARS-CoV-2 aveau cel puțin o comorbiditate. Comorbidități precum hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare și diabetul zaharat au fost cele mai frecvente și adesea menționate în rapoartele din întreaga lume, toate acestea fiind cunoscute ca fiind legate de obezitate și, într-adevăr, obezitatea este din ce în ce mai mult recunoscută atât ca o comorbiditate, cât și ca un factor de risc. Prevalența obezității crește odată cu vârsta, atât la bărbați, cât și la femei, având o consecință semnificativă pentru sănătatea globală, deoarece excesul de greutate, măsurat printr-un indice de masă corporală (IMC) ridicat, afectează o mare parte din populația lumii; aproape 40 % fiind supraponderali și peste 10 % obezi. Națiunile occidentale au rate mult mai mari de obezitate. De exemplu, în Statele Unite, mai mult de 40% din totalul populației este obeză și alți 32% sunt supraponderali, în timp ce în Regatul Unit, aproape 30% dintre adulți sunt obezi și peste 30% care sunt supraponderali.

Împreună cu replicarea virală și tratamentul antiviral, obezitatea joacă un rol esențial în dezvoltarea COVID-19. S-a demonstrat că obezitatea este un factor de risc independent pentru deces într-un studiu major și o metaanaliză, precum și că pacienții supraponderali prezintă un risc mai mare de a avea COVID-19 sever. O posibilitate este că expresia ACE2 umană este mai mare în țesutul adipos decât în țesutul pulmonar. Pacienții obezi pot avea o funcție pulmonară afectată, un răspuns slab la ventilația artificială și o serie de alte probleme. Volumul tot mai mare de cercetări s-a concentrat asupra obezității și a consecințelor negative asociate cu COVID-19 sever.

Investigații cuprinzătoare au indicat că până la cincizeci la sută dintre victimele COVID-19 prezentau anomalii metabolice și vasculare, stabilind o relație clară între COVID-19 și sistemele metabolic și endocrin. Astfel, nu numai că persoanele cu disfuncții metabolice prezintă un risc mai mare de a avea COVID-19 sever, dar infecția cu SARS-CoV-2 poate duce, de asemenea, la instalarea diabetului sau la o agravare a bolilor metabolice preexistente. La nivel molecular, aceste efecte pot fi explicate prin efectele sindromului metabolic asupra mitocondriilor și inflamației. Există mai multe căi care implică mitocondriile și funcțiile lor în inflamație care pot aduce lumină asupra motivelor pentru care SARS-CoV-2 afectează pacienții supraponderali și obezi. Mai multe căi leagă mitocondriile îmbătrânite de imunitatea scăzută, inclusiv răspunsurile inflamatorii suprastimulate sau persistente cu producerea de interferon și citokine, biogeneza mitocondrială și interferența cu apoptoza și mitofagia.

Scopul principal al acestei cercetări este de a examina și de a elabora dinamica complexă a manifestărilor virale ale SARS-CoV-2 la persoanele supraponderale și obeze de-a lungul celor cinci valuri ale pandemiei care s-au petrecut în România în ultimii doi ani. Această cercetare își propune să ofere o descriere cuprinzătoare a variației în ceea ce privește gravitatea cazurilor în populația țintă. Aceasta va analiza meticolos diferențele de severitate dintre pacienți în funcție de factori precum vârsta, sexul, comorbiditățile și prezența unor simptome specifice. În plus, studiul își propune să evalueze simptomatologia bolii la populația vizată. În cele din urmă, cercetarea își propune să studieze ratele de internare la terapie intensivă și mortalitatea în rândul pacienților supraponderali și obezi infectați cu SARS-CoV-2.

REZULTATE

Studiul a constatat într-un total de 250 de pacienți supraponderali, cu 50 de persoane infectate cu SARS-CoV-2 în timpul fiecăruia dintre cele cinci valuri ale pandemiei COVID-19 din România. Pentru a stabili o analiză comparativă, a fost inclus un grup de control format

din 113 pacienți cu un indice de masă corporală (IMC) normal, atent comparat în ceea ce privește vârsta, sexul și comorbiditățile cardiovasculare. Au fost evaluate caracteristicile de bază atât ale pacienților cu greutate normală, cât și ale celor supraponderali cu COVID-19 care au fost internați în spital. Analiza nu a evidențiat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește vârsta, sexul, zona de reședință, ocupația sau tulburările legate de consumul de alcool între pacienții cu un IMC de 18,5-24,9 și cei cu un IMC mai mare de 24,9. Cu toate acestea, s-a observat că comportamentul de fumat a fost mai răspândit în rândul pacienților supraponderali, 51,6% dintre aceștia fiind fumători, comparativ cu 38,1% în grupul cu greutate normală (p-valoare = 0,016).

În plus, studiul a examinat prevalența comorbidităților în rândul participanților. S-a constatat că pacienții supraponderali aveau proporții mai mari de diabet zaharat (22,4% față de 12,4%, valoare $p = 0,025$) și boli digestive (20,4% față de 9,7%, valoare $p = 0,012$) în comparație cu grupul cu greutate normală. Aceste constatări evidențiază asocierea potențială dintre excesul de greutate și prezența anumitor afecțiuni de sănătate subiacente, care ar putea contribui la severitatea rezultatelor COVID-19 la persoanele supraponderale.

În ceea ce privește tratamentul COVID-19 primit în timpul internării în spital, nu au existat diferențe semnificative în proporțiile dintre pacienții cu exces de greutate și cei cu greutate normală, cu excepția administrării de antibiotice. Pacienții obezi au primit antibiotice cu o frecvență mai mare (85,6% vs. 77,0%, valoare $p = 0,043$) în comparație cu omologii lor supraponderali. Această observație sugerează că furnizorii de servicii medicale ar fi putut considera obezitatea ca fiind un potențial factor de risc pentru infecții secundare sau complicații, ceea ce a condus la o abordare mai precaută în prescrierea de antibiotice pacienților obezi.

S-a constatat că nivelurile de globule roșii și hematocrit au fost semnificativ în afara intervalului normal în grupul supraponderal și obezi, cu proporții de 65,6% și, respectiv, 49,2%, față de 54,0% și 27,4% în grupul cu greutate normală (p-valoare = 0,034 și, respectiv, p-valoare < 0,001). Aceste constatări sugerează o potențială asociere între excesul de greutate și apariția anemiei la pacienții cu COVID-19.

În afară de anemie, s-au observat modificări și în numărul de celule albe din sânge la pacienții supraponderali și obezi, comparativ cu grupul cu greutate normală. Studiul a arătat că 71,6% dintre pacienții supraponderali și obezi au avut un număr de celule albe din sânge semnificativ alterat, spre deosebire de 60,2% dintre pacienții din grupul cu greutate normală (valoare $p = 0,030$). Această variație a numărului de celule albe din sânge indică un potențial impact al excesului de greutate asupra răspunsului imunitar al persoanelor infectate cu SARS-CoV-2. Sunt justificate investigații suplimentare pentru a explora mecanismele care stau la baza și implicațiile potențiale ale acestor modificări în contextul COVID-19.

Pe lângă diferențele în ceea ce privește internările la terapie intensivă și ratele de mortalitate, studiul a examinat, de asemenea, durata eliminării virusului în rândul pacienților. S-a constatat că, în timpul celui de-al patrulea val, durata mediană a eliminării virale a fost semnificativ mai lungă, cu o mediană de 17 zile, comparativ cu 8 zile în timpul primului val (valoare $p < 0,001$). Această observație sugerează că varianta Delta poate fi asociată cu o perioadă prelungită de eliminare virală, ceea ce ar putea contribui la creșterea transmiterii și, potențial, la o povară mai mare a bolii în rândul pacienților supraponderali și obezi.

În ceea ce privește medicamentele administrate pacienților în timpul celor cinci valuri ale pandemiei, nu au existat diferențe semnificative, cu excepția utilizării antibioticelor (p-valoare = 0,007). Acest lucru sugerează că abordarea terapeutică a rămas relativ consecventă de-a lungul valurilor, cu excepția utilizării sporite a imunomodulatorilor începând cu cel de-al treilea val. Utilizarea imunomodulatorilor reflectă evoluția înțelegerii gestionării COVID-19 și adoptarea unor strategii terapeutice care vizează modularea răspunsului imunitar în cazurile severe.

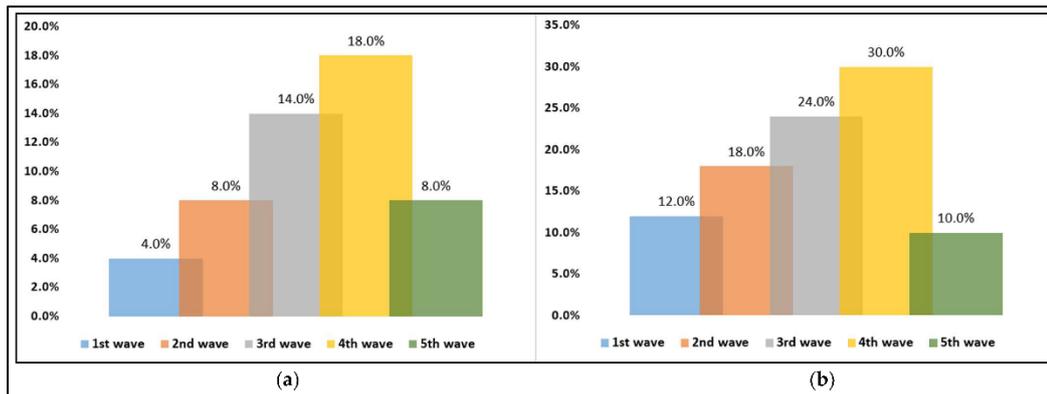


Figura 1 - Comparație dinamică a internărilor la terapie intensivă și a mortalității la pacienții supraponderali și obezi cu COVID-19.

În analiza factorilor de risc de mortalitate, severitatea COVID-19, clearance-ul viral îndelungat, complicațiile severe și o frecvență cardiacă mai mare de 100 de bătăi pe minut au fost identificate ca factori de risc independenți pentru mortalitate la pacienții supraponderali și obezi infectați cu SARS-CoV-2. Acești factori semnifică o susceptibilitate mai mare la rezultate adverse și evidențiază importanța monitorizării și gestionării acestor pacienți cu o vigilență sporită. Identificarea acestor factori de risc poate ajuta furnizorii de servicii medicale să recunoască persoanele cu risc ridicat și să implementeze intervenții adecvate pentru a reduce riscurile și a îmbunătăți rezultatele pacienților.

Rezultatele analizei factorilor de risc multivariate subliniază interacțiunea complexă dintre starea de greutate, parametrii clinici și rezultatele COVID-19 la pacienții supraponderali și obezi. Prin identificarea factorilor de risc specifici asociați cu internarea în terapie intensivă și mortalitatea, profesioniștii din domeniul sănătății își pot adapta abordarea pentru a gestiona și monitoriza eficient aceste persoane. Aceste cunoștințe sunt esențiale pentru implementarea măsurilor preventive, furnizarea de intervenții timpurii și optimizarea căilor de îngrijire pentru pacienții supraponderali și obezi, pentru a reduce povara asupra sistemelor de sănătate și pentru a îmbunătăți ratele de supraviețuire a pacienților. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a explora mecanismele care stau la baza legăturii dintre acești factori de risc și severitatea bolii și mortalitatea la pacienții supraponderali și obezi cu COVID-19.

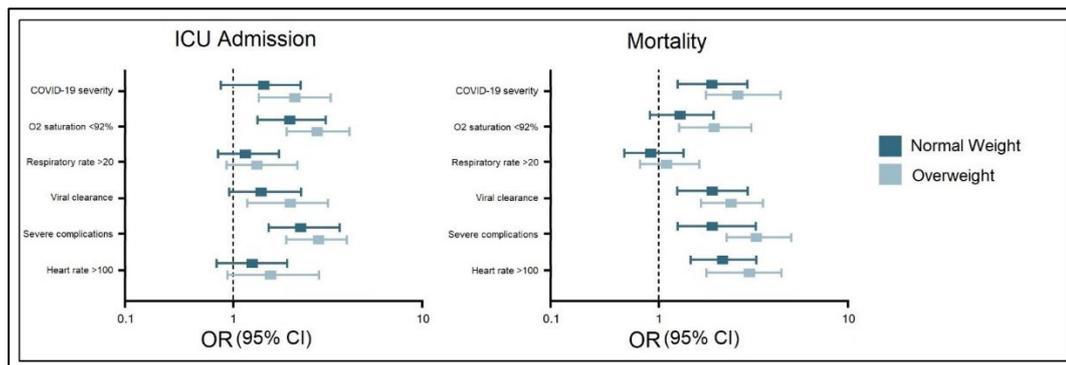


Figura 2 - Analiza multivariată a factorilor de risc pentru admiterea la terapie intensivă și mortalitate la pacienții cu greutate normală și supraponderali/obezi cu COVID-19.

CONCLUZII

S-a constatat că excesul de greutate sau obezitatea crește probabilitatea de spitalizare, complicații severe sau deces din cauza COVID-19. Acest grup demografic special, din cauza factorilor legați de greutate, prezintă un risc mai mare de a se confrunta cu rezultate

mai severe ale bolii. Riscul este exacerbant și mai mult de prevalența comorbidităților asociate obezității în cadrul acestui grup. Aceste comorbidități pot contribui în mod semnificativ la rezultatele negative pentru sănătate observate la persoanele supraponderale și obeze infectate cu COVID-19. Prin urmare, înțelegerea nevoilor unice ale acestei populații este crucială pentru gestionarea eficientă a bolii.

Cu toate acestea, este posibil ca strategiile actuale de asistență medicală să nu abordeze în mod adecvat cerințele specifice ale acestui grup cu risc ridicat. Prin urmare, pledăm pentru crearea unor noi principii directoare adaptate la nevoile persoanelor supraponderale și obeze. Aceste principii ar trebui să ia în considerare vulnerabilitățile și provocările unice cu care se confruntă această populație, cum ar fi riscul mai mare de rezultate grave ale bolii și prevalența comorbidităților asociate obezității. O abordare mai bine orientată a strategiilor de asistență medicală pentru această populație poate duce la îmbunătățirea rezultatelor pentru pacienți.

În plus, aceste principii directoare nu ar trebui să se concentreze doar pe tratamentul și gestionarea COVID-19 în acest grup, ci și pe limitarea pandemiei. Aceasta include măsuri preventive, cum ar fi vaccinarea și orientări de sănătate publică menite să reducă riscul de infectare în cadrul acestei populații. În acest fel, putem atenua impactul viitoarelor valuri pandemice asupra acestui grup cu risc ridicat.

În cele din urmă, merită menționat faptul că aceste noi principii directoare ar trebui să urmărească evitarea repetării greșelilor din trecut. Valurile pandemice anterioare au dus la pierderi economice și de vieți omenești semnificative, în parte din cauza inadecvării orientărilor existente pentru a răspunde nevoilor unor populații speciale. Prin urmare, este esențial ca viitoarele strategii de asistență medicală să învețe din aceste experiențe și să se străduiască să creeze o abordare mai incluzivă și mai eficientă a gestionării pandemiei.

CAPITOLUL 2: CARACTERISTICI CLINICE ȘI REZULTATE ALE COVID-19 LA PACIENȚII VÂRSTNICI ÎN TIMPUL A ȘASE VALURI PANDEMICE.

CONTEXT

În ciuda campaniei mondiale de vaccinare COVID-19 care a luat amploare până la începutul anului 2021 și a dus la un număr semnificativ de persoane vaccinate până în 2022, eficacitatea a două sau chiar trei doze de vaccin a înregistrat un oarecare declin în timp. Această scădere a eficacității poate fi atribuită mutațiilor continue suferite de virusul SARS-CoV-2. În consecință, s-a observat că, în timpul diferitelor valuri ale pandemiei, răspândirea infecției și gravitatea acesteia au fluctuat, ceea ce a dus la un număr variabil de spitalizări și de pacienți COVID-19 grav bolnavi. Cu toate acestea, există o lipsă de date cuprinzătoare cu privire la dinamica simptomelor virale SARS-CoV-2 la pacienții vârstnici spitalizați în România de-a lungul ultimelor șase valuri ale pandemiei. Astfel, obiectivul acestei cercetări a fost acela de a investiga și compara variațiile în ceea ce privește severitatea bolii, simptomatologia, spitalizările la terapie intensivă și mortalitatea în rândul pacienților vârstnici infectați cu SARS-CoV-2 de-a lungul acestor șase valuri pandemice COVID-19.

Înțelegerea impactului diferitelor valuri pandemice asupra pacienților vârstnici este crucială datorită vulnerabilității lor sporite la rezultatele severe ale COVID-19. Prin examinarea gravității și a caracteristicilor clinice ale cazurilor din această populație specifică, se pot obține informații valoroase pentru a ghida intervențiile specifice și alocarea resurselor de asistență medicală. În plus, având în vedere natura evolutivă a virusului și apariția unor noi variante, este esențial să se evalueze modul în care aceste schimbări influențează evoluția bolii la adulții în vârstă, care pot avea deja un sistem imunitar compromis și condiții de sănătate subiacente.

Prin realizarea unei comparații paralele între cele șase valuri pandemice, această cercetare își propune să ofere o imagine de ansamblu cuprinzătoare a tendințelor și modelelor de infecție cu SARS-CoV-2 în rândul pacienților vârstnici din România. Analiza va cuprinde factori precum gravitatea cazurilor, simptomatologia, ratele de spitalizare la terapie intensivă și mortalitatea. Aceste constatări au potențialul de a contribui la dezvoltarea unor strategii specifice pentru prevenirea, gestionarea și tratamentul COV-19 la această populație cu risc ridicat. În plus, ele pot aduce lumină asupra eficienței eforturilor de vaccinare și pot oferi informații despre necesitatea unor potențiale doze de rapel pentru a combate scăderea imunității și variantele emergente.

În concluzie, în ciuda campaniei globale de vaccinare împotriva COVID-19, eficacitatea vaccinării a înregistrat un oarecare declin în timp, potențial influențat de mutațiile continue ale virusului SARS-CoV-2. Ca urmare, gravitatea și răspândirea infecției au variat în diferite valuri pandemice. Înțelegerea dinamicii infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții vârstnici este critică din cauza vulnerabilității crescute a acestora la rezultate grave. Această cercetare își propune să abordeze această lacună de cunoștințe prin examinarea și compararea severității, simptomatologiei, spitalizărilor în terapie intensivă și mortalității în rândul pacienților vârstnici infectați cu SARS-CoV-2 din România de-a lungul ultimelor șase valuri pandemice. Constatările vor oferi informații valoroase pentru intervenții specifice și vor ghida viitoarele strategii de vaccinare pentru a proteja eficient această populație cu risc ridicat.

REZULTATE

În acest studiu, au fost selectați pentru analiza datelor un total de 360 de pacienți vârstnici, cu vârsta de 70 de ani și peste, datele fiind detaliate în tabelul 5. Acești participanți au fost comparați cu un grup de control, format din 234 de adulți care aveau mai puțin de 70 de ani. Cele două grupuri au fost atent potrivite pe baza a doi factori cheie: proporțiile de gen și numărul de comorbidități. Prin asigurarea similitudinii acestor caracteristici, studiul a urmărit să atenueze variabilele de confuzie și să tragă concluzii mai solide din date.

Un detaliu interesant al studiului a fost diferența de vârstă medie dintre cele două grupuri. Grupul de control a avut o vârstă medie de 60,9 ani, în timp ce grupul de interes, pacienții vârstnici, a avut o vârstă medie mai mare, de 73,6 ani. Această diferență distinctă de vârstă a fost esențială în cadrul studiului, deoarece a permis examinarea efectelor îmbătrânirii asupra variabilelor studiate.

În ciuda diferenței de vârstă, nu au existat disparități semnificative în ceea ce privește caracteristicile de bază între cele două grupuri, cu excepția indicelui de masă corporală (IMC) și a statutului de vaccinare. Acești doi factori au fost considerabil mai mari în grupul de pacienți vârstnici în comparație cu adulții mai tineri. Mai exact, IMC a fost de 25,6 la pacienții vârstnici, ceea ce a fost semnificativ mai mare decât IMC-ul de 24,2 înregistrat la adulții mai tineri (valoare $p = 0,002$).

În plus, starea de vaccinare a prezentat, de asemenea, o diferență semnificativă între cele două grupuri. În rândul pacienților cu vârsta peste 70 de ani, 15,6% fuseseră vaccinați. În schimb, doar 9,8% dintre adulții mai tineri au fost vaccinați, ceea ce indică o variație semnificativă (p -valoare = 0,044). Vaccinul cel mai frecvent utilizat în cadrul studiului a fost BNT162b2, care a fost administrat la 83,9% dintre pacienții mai în vârstă. Acest lucru a fost comparat cu o rată de utilizare mai mică, de 60,9% în grupul de control, ceea ce evidențiază și mai mult diferențele în practicile de gestionare a sănătății între grupurile de vârstă.

Una dintre constatările cheie a fost o diferență semnificativă în ceea ce privește numărul de celule albe din sânge. În mod surprinzător, grupul de control a avut un număr mai mare de globule albe în comparație cu pacienții vârstnici, 40,6% dintre probe fiind în afara intervalului normal, față de 31,9% în grupul de vârstnici. Această diferență semnificativă (valoare $p = 0,031$) ar putea sugera un răspuns imunitar mai robust în grupul de control sau ar putea reflecta condiții de sănătate subiacente care nu depind de vârstă. În plus, studiul a scos la iveală o diferență în ceea ce privește numărul de limfocite între cele două grupuri. Procentul de pacienți vârstnici cu un număr redus de limfocite a fost de 44,4%, în timp ce în grupul de control a fost de 54,3%. Numărul mai mic de limfocite la vârstnici (p -valoare = 0,019) poate indica o capacitate redusă de a organiza un răspuns imunitar eficient, evidențiind vârsta ca un factor potențial care afectează funcționalitatea sistemului imunitar.

În ceea ce privește markerii inflamatori, studiul a constatat diferențe semnificative în ceea ce privește nivelurile de proteină C-reactivă (CRP), procalcitonină și interleukina-6 (IL-6). Acești markeri au fost semnificativ mai ridicați din punct de vedere statistic la pacienții cu vârsta peste 70 de ani. Această constatare este esențială, deoarece sugerează că pacienții mai în vârstă ar putea prezenta răspunsuri inflamatorii mai pronunțate, ceea ce ar putea avea implicații asupra sănătății lor generale și asupra gestionării diferitelor boli.

În mod interesant, s-a observat că pacienții mai în vârstă au avut un număr semnificativ mai mic de simptome la internare, comparativ cu grupul mai tânăr. Dintre semnele și simptomele clinice analizate, s-a constatat că pacienții cu vârsta de peste 70 de ani au avut o prevalență mai mare a simptomelor digestive (16,4% față de 8,5%, valoare $p = 0,005$). În plus, o proporție mai mare de pacienți mai în vârstă au prezentat dispnee și confuzie ca simptome inițiale, cu rate de 16,9% și, respectiv, 10,6%, comparativ cu 10,3% și 4,7% în grupul mai tânăr (p -valoare = 0,022 și, respectiv, p -valoare = 0,011). În schimb, febra a fost semnificativ mai frecventă în rândul pacienților mai tineri, cu o prevalență de 75,6%, comparativ cu 66,1% la pacienții mai în vârstă (p -valoare = 0,013).

Una dintre observațiile izbitoare a fost diferența de severitate a COVID-19 în rândul pacienților spitalizați în timpul acestor valuri. În mod specific, al treilea și al patrulea val au fost caracterizate de o proporție mai mare de cazuri severe, 31,7% și, respectiv, 26,7%. Aceasta a fost o creștere semnificativă a gradului de severitate în comparație cu cel de-al șaselea val, în care doar 13,3 % dintre spitalizări au fost clasificate ca fiind severe.

Studiul a remarcat, de asemenea, o variație semnificativă a duratei medii de spitalizare între cele șase valuri pandemice (valoare $p < 0,001$). Al patrulea val a înregistrat cele mai lungi spitalizări, pacienții rămânând în îngrijire în medie 16,4 zile. Acesta a fost urmat îndeaproape de primul val, în timpul căruia pacienții au fost spitalizați în medie 15,3 zile. În

schimb, cele mai scurte șederi în spital au fost observate în timpul celui de-al cincilea și al șaselea val, pacienții fiind externati după aproximativ 10,3 și, respectiv, 10,5 zile. În plus față de durata spitalizării, alte aspecte cheie ale îngrijirii pacienților au variat semnificativ între valurile pandemice. Acestea au inclus durata mediană a șederii în Unitatea de Terapie Intensivă (UTI) și proporția de pacienți care au necesitat suplimentarea cu oxigen. Cea mai lungă durată mediană a șederii la terapie intensivă a avut loc în timpul primului val (7,1 zile), care a fost urmat de cel de-al doilea val cu o medie de 6,6 zile. În schimb, cea mai scurtă durată mediană a șederii la terapie intensivă a fost înregistrată în timpul celui de-al patrulea val (5,2 zile, valoare $p = 0,001$).

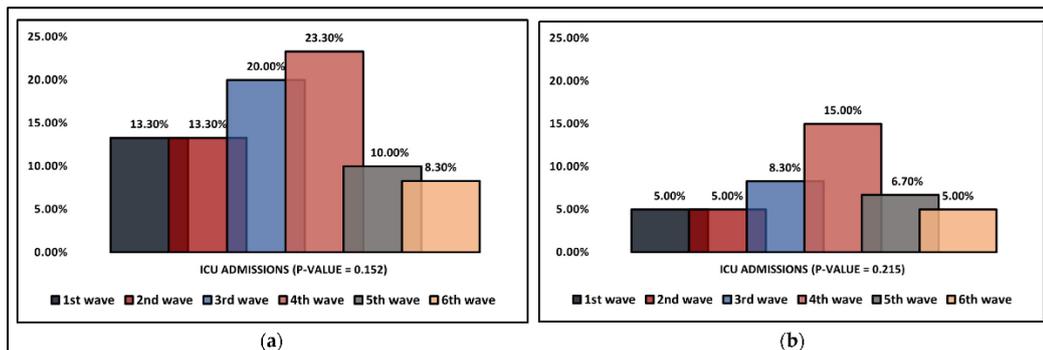


Figura 3 - Comparație dinamică a internărilor la terapie intensivă și a mortalității la pacienții vârstnici.

CONCLUZII

Impactul COVID-19 asupra pacienților vârstnici în timpul spitalizării este adesea sever, în mare parte din cauza prevalenței mai mari a comorbidităților și a fragilității generale în cadrul acestui grup demografic. La pacienții vârstnici se observă în mod obișnuit o susceptibilitate mai mare la rezultate nefavorabile pentru sănătate în comparație cu omologii lor mai tineri. Diferitele afecțiuni preexistente și starea generală de sănătate fragilă la multe persoane în vârstă tind să agraveze riscurile asociate cu virusul, exacerband astfel gravitatea rezultatelor COVID-19.

În acest studiu, cele șase valuri pandemice analizate nu au evidențiat diferențe semnificativ disproporționate în ceea ce privește ratele de mortalitate ale pacienților. Cu toate acestea, s-a observat că, în timpul celui de-al patrulea val, se pare că a existat un număr mai mare de cazuri grave de COVID-19 admise în spital. Această observație ar putea fi atribuită unei varietăți de factori, dintre care unul ar putea fi prezența unor tulpini SARS-CoV-2 mai contagioase în timpul aceluia val specific.

Ipoteza este că aceste tulpini virale mai contagioase ar fi putut duce la o creștere bruscă a numărului de infecții, suprasolicitând astfel sistemele de sănătate. Această povară crescută asupra unităților sanitare ar putea explica variațiile observate în ceea ce privește internările de pacienți și gravitatea bolii în timpul celui de-al patrulea val. Cu toate acestea, aceasta este doar o presupunere și ar fi necesare cercetări suplimentare pentru a confirma această afirmație.

În mod interesant, parametrii biologici ai pacienților vârstnici nu au prezentat variații semnificative de-a lungul celor șase valuri pandemice care au fost analizate. Cu toate acestea, s-a constatat că pacienții cu vârsta de peste 70 de ani au fost mai predispuși să prezinte simptome precum dispnee, confuzie și probleme digestive. Aceste simptome au fost asociate cu niveluri mai scăzute de limfocite și niveluri mai ridicate de IL-6, ceea ce indică un răspuns inflamator sever la virus.

Diagnosticarea și tratarea infecției SARS-CoV-2 la persoanele în vârstă reprezintă provocări unice din cauza riscului crescut al acestora de a dezvolta consecințe clinice grave. Prin urmare, este crucială o strategie personalizată, care să ia în considerare atât beneficiile,

cât și riscurile potențiale ale diferitelor opțiuni de tratament. Această strategie ar trebui să fie adaptată la nevoile specifice ale pacienților în vârstă, luând în considerare starea de sănătate individuală a acestora și potențialul de reacții adverse la terapie.

Pe măsură ce continuăm să înțelegem și să ne adaptăm la situația în evoluție, devine din ce în ce mai critic pentru unitățile de asistență medicală, inclusiv spitale și centre de îngrijire rezidențială pe termen lung, să dezvolte și să implementeze planuri de asistență medicală adecvate pentru pacienții lor în vârstă. Abordarea problemei fragilității este esențială pentru a se asigura că pacienții vârstnici cu COVID-19 au acces la cele mai eficiente opțiuni de tratament.

CAPITOLUL 3: REZULTATELE PACIENȚILOR VÂRSTNICI SPITALIZAȚI CU VARIANTA SARS-COV-2 OMICRON B.1.1.529: O ANALIZĂ SISTEMATICĂ.

CONTEXT

Având în vedere situația actuală privind vulnerabilitatea anumitor grupuri demografice la varianta COVID-19 Omicron, a existat o preocupare tot mai mare că schema standard de imunizare ar putea să nu producă rezultate semnificativ favorabile pentru aceste grupuri [216,217]. Având în vedere susceptibilitatea potențială a populației vârstnice, în special a celor spitalizați din cauza infecției Omicron, este extrem de important să se înțeleagă evoluția bolii la acest grup demografic. Această înțelegere este vitală nu numai pentru a identifica factorii de risc care contribuie la o rată de recuperare lentă, ci și pentru a recunoaște elementele de protecție care pot ajuta la prevenirea apariției bolii în primul rând.

Prin urmare, ne-am angajat într-o analiză sistematică, al cărei obiectiv principal este de a examina rezultatele clinice ale pacienților spitalizați cu vârsta de 65 de ani și peste, care au contractat virusul SARS-CoV-2 Omicron. Accentul pus pe acest grup de vârstă este deliberat, având în vedere că, din punct de vedere statistic, aceștia se numără printre cei mai vulnerabili la manifestările mai severe ale virusului. Prin evaluarea evoluției bolii la această populație, ne propunem să obținem informații esențiale care pot informa potențial strategii de prevenire și tratament mai eficiente pentru acest grup cu risc ridicat.

În mod specific, un aspect crucial pe care această analiză își propune să îl examineze este impactul statutului de vaccinare COVID-19 al pacienților asupra rezultatelor lor clinice. Statutul de vaccinare, în special în ceea ce privește primirea dozelor de rapel, ar putea fi un factor determinant semnificativ al progresiei și severității bolii la pacienții vârstnici. Există o nevoie urgentă de a evalua dacă actualele scheme de vaccinare sunt suficiente sau dacă este nevoie de modificări adaptate la nevoile specifice ale pacienților vârstnici, în special în fața variantelor de virus în evoluție.

Prin realizarea acestei analize, sperăm să umplem un gol vital în înțelegerea actuală a modului în care varianta SARS-CoV-2 Omicron afectează populația vârstnică. Constatările ar putea oferi potențial practicienilor din domeniul sănătății și factorilor de decizie politică orientări bazate pe dovezi privind modul de îmbunătățire a rezultatelor în materie de sănătate ale acestui grup vulnerabil, fie că este vorba de modificarea protocoalelor de vaccinare existente, de introducerea de noi măsuri preventive sau de optimizarea abordărilor de tratament.

REZULTATE

Revizuirea sistematică a încorporat articole atât cu un design de studiu de cohortă retrospectiv multicentric, cât și cu un design de studiu de cohortă prospectiv multicentric. Aceste modele au fost utilizate pentru a colecta și analiza date din mai multe centre, ceea ce a contribuit la robustețea studiilor. Această abordare a fost avantajoasă, deoarece a crescut diversitatea populației studiate și a permis o generalizare mai largă a constatărilor. Articolele selectate pentru această analiză sistematică au provenit din diverse locații la nivel global, asigurând o reprezentare geografică diversă a datelor.

Două dintre studiile realizate au avut sediul în Statele Unite, în timp ce restul cercetărilor au fost efectuate în diferite țări, cum ar fi Israel, China, Belgia și Australia. Această răspândire geografică a studiilor sporește relevanța globală a analizei sistematice, asigurând că rezultatele sunt aplicabile unui grup demografic larg. Variația geografică a permis, de asemenea, o înțelegere mai cuprinzătoare a efectelor variantei COVID-19 Omicron în diferite populații și sisteme de sănătate.

În ceea ce privește dimensiunea eșantionului, studiile au inclus un număr relativ mare de pacienți, variind de la 3056 la 445. Populația totală de pacienți din toate cele șase studii s-a ridicat la 7398, o dimensiune substanțială a eșantionului care contribuie la fiabilitatea și

validitatea rezultatelor. Vârsta medie a participanților a variat între studii, fiind raportată între 65 și 80 de ani. Cu toate acestea, un studiu nu a furnizat o vârstă medie specifică, identificând doar eșantionul ca fiind mai mare de 65 de ani. În ciuda vârstelor diferite, a existat o reprezentare egală a bărbaților și a femeilor în toate studiile, reducând potențialul de părtinire bazată pe gen.

Un aspect important al profilului demografic al pacienților a fost starea de sănătate a acestora. Pe lângă faptul că erau infectați cu varianta COVID-19 Omicron, majoritatea pacienților incluși în studii aveau multiple comorbidități. Printre acestea se numărau hipertensiunea arterială, insuficiența renală cronică, bolile pulmonare cronice, cancerul, imunosupresia, demența și diabetul. Prezența acestor comorbidități ar putea influența potențial rezultatele infecției cu COVID-19, ceea ce face ca luarea lor în considerare să fie crucială în cadrul analizei.

Analiza studiilor incluse s-a axat pe mai multe rezultate primare - durata șederii în spital, necesitatea internării în unitatea de terapie intensivă (UTI), necesitatea ventilației mecanice și rata mortalității. Aceste rezultate au fost selectate pentru relevanța lor în evaluarea gravității și a impactului variantei COVID-19 Omicron asupra populației de pacienți.

Durata șederii în spital a variat în cadrul studiilor. Două studii au raportat o durată medie de spitalizare de 6 zile, în timp ce altele două au raportat o durată medie de spitalizare de 8 zile. Cea mai lungă ședere medie în spital a fost raportată ca fiind de 12,5 zile. Cu toate acestea, un studiu nu a furnizat numărul mediu de zile de spitalizare pentru întreaga cohortă. Durata spitalizării este un indicator semnificativ al gravității bolii și al ratei de recuperare, contribuind la înțelegerea generală a evoluției bolii.

Un alt factor critic examinat a fost necesitatea admiterii la terapie intensivă. Două studii au înregistrat întregul grup de eșantion care a avut nevoie de îngrijiri la terapie intensivă. Excluzând un studiu care nu a specificat necesitatea de a recurge la terapie intensivă, celelalte au raportat că o parte din eșantionul lor a necesitat internarea în terapie intensivă. Mai exact, un studiu a constatat că 26,5% dintre pacienții nevaccinați și 18,7% dintre pacienții complet vaccinați au avut nevoie de îngrijiri la terapie intensivă. Un alt studiu a remarcat că 7% din grupul lor de pacienți au necesitat internarea în USI. Aceste statistici ilustrează gravitatea variantei COVID-19 Omicron și impactul acesteia asupra sistemelor de sănătate.

Cerințele de ventilație mecanică și ratele de mortalitate au fost, de asemenea, rezultate semnificative evaluate în această analiză. Procentul de pacienți care au necesitat ventilație mecanică a variat de la 6,7 % la 11,6 %, un studiu raportând o rată remarcabil mai mică de 1,8 %. Pe de altă parte, ratele de mortalitate au variat de la 0,51% până la un procent uimitor de 20,1%. Un singur studiu a raportat o rată de mortalitate deosebit de ridicată, de 47%, dar aceasta a fost în cadrul unui grup de eșantion care suferea de o infecție severă COVID-19 Omicron. Aceste rezultate oferă informații esențiale despre letalitatea bolii și despre amploarea impactului acesteia asupra pacienților.

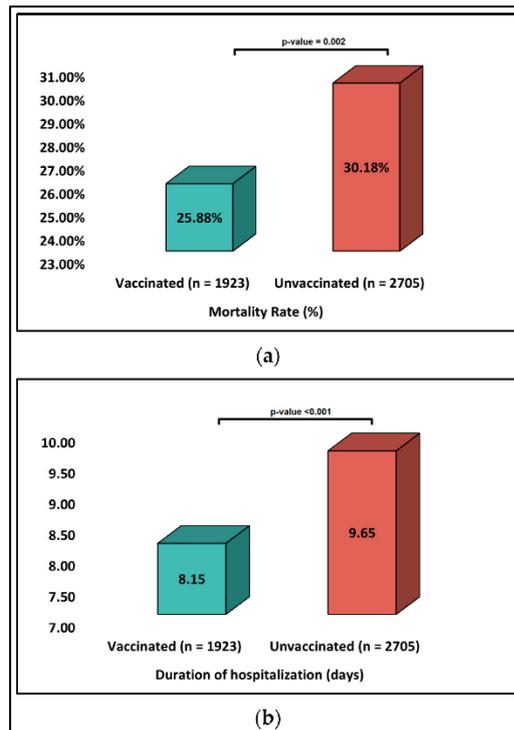


Figura 4 - Rezumatul constatărilor (pacienți vaccinați vs. nevaccinați); (A) - Durata spitalizării; (B) - Ventilație mecanică.

CONCLUZII

Pandemia provocată de răspândirea Coronavirusului și de mutațiile acestuia a lăsat specialiștilor o serie de provocări de depășit în ceea ce privește dezvoltarea de strategii de prevenire și tratament pentru diferitele moduri în care se manifestă virusurile. În ciuda faptului că un număr mare de experți au colaborat în ultimii ani pentru a colecta cât mai multe informații despre originea virusului, despre cele mai eficiente tipuri de vaccinuri, despre prevenire și despre gestionarea spitalelor, există încă unele aspecte care rămân necunoscute. Acest lucru se datorează faptului că cel mai recent val al pandemiei, care a fost cauzat de varianta Omicron a virusului, a avut cea mai mare rată de transmitere. În plus, în ciuda faptului că simptomele par să fi fost mai puțin severe, există încă o parte semnificativă a populației care intră în contact cu acest virus și se confruntă cu probleme grave. Aceste probleme includ rate crescute ale mortalității, internări în unitățile de terapie intensivă și necesitatea ventilației mecanice.

Aceste constatări indică necesitatea de a găsi tratamente eficiente pentru populația vulnerabilă. Utilizarea unei serii de vaccinuri de rapel nu este o opțiune fezabilă, deoarece nu au fost efectuate suficiente cercetări pentru a evalua eficacitatea pe termen lung a vaccinului și pentru că acesta nu poate ajunge la populația globală, deoarece necesită un număr mare de doze care să fie distribuite în întreaga lume.