



PANDEMIA COVID-19 ÎN ROMÂNIA

ASPECTE CLINICE ȘI EPIDEMIOLOGICE

Coordonatori:

Acad. Victor VOICU

Acad. Costin CERNESCU

**Prof. dr. Irinel POPESCU, membru corespondent
al Academiei Române**



EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE

București, 2020

CUPRINS

<i>Prefață</i>	13
Pandemia COVID-19 – cronologie (<i>Costin Cernescu</i>).....	17
Evoluția epidemiei de SARS-CoV-2 în România	43
<i>Epidemiologie descriptivă</i> (<i>Adrian Pană</i>).....	43
<i>Evoluția epidemiei în România din perspectiva modelelor matematice</i> (<i>Gabriela Marinoschi</i>).....	56
Agentul etiologic: SARS-CoV-2 (<i>Ștefan N. Constantinescu</i>).....	71
Modul de transmitere (<i>Doina Azoicăi</i>).....	81
Gazda și factorii de risc (<i>Amanda Rădulescu</i>).....	101
Mecanisme patogene în infecția cu virusul SARS-CoV-2	
SARS-Cov-2 – receptor, penetrarea în celula umană, patogenie, mecanisme (<i>Victor A. Voicu</i>).....	133
Tabloul clinic al COVID-19 (<i>Emanoil Ceașu, Simin Aysel Florescu, Andreea Stoenescu</i>).....	161
Diagnosticul infecției cu SARS-CoV-2 (<i>Maria Nica, Emanoil Ceașu</i>).....	173
Bolile cronice în contextul pandemiei COVID-19	193
<i>Introducere</i>	193
<i>Bolile cardiovasculare în perioada pandemiei COVID-19</i> (<i>Maria Dorobanțu</i>)	195
<i>Hipertensiunea arterială și COVID-19</i> (<i>Maria Dorobanțu, Oana Gheorghe-Fronea, Alexandru Deaconu</i>).....	196
<i>Boala cardiacă ischemică în contextul pandemiei COVID-19</i> (<i>Maria Dorobanțu, Vlad Bătăilă</i>).....	198
<i>Insuficiența cardiacă în contextul infecției cu SARS-CoV-2</i> (<i>Maria Dorobanțu, Sebastian Onciul, Cosmin Cojocar</i>)	202
<i>Diabetul zaharat și COVID-19</i> (<i>Gabriela Roman, Nicolae Hâncu</i>).....	207
<i>Obezitatea și COVID-19</i> (<i>Cornelia Bala, Nicolae Hâncu</i>).....	214
<i>Aspecte ale infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții cu boală cronică de rinichi hemodializați în România</i> (<i>Mircea Penescu, Ioana Miler, Mădălina Stăncescu</i>)	217
<i>Infecția cu SARS-CoV-2 și bolile reumatice mediate imun</i> (<i>Andra Bălănescu</i>)	223

Managementul afecțiunilor oncologice în contextul pandemiei COVID-19 (Adina Croitoru)	229
Tratamentul COVID-19 (Corneliu Petru Popescu, Simin Aysel Florescu, Emanoil Ceașu)	235
Tratamentul în Secțiile de Terapie Intensivă	247
<i>Tratamentul în ATI (stări critice)</i> (Șerban Bubenek, Daniela Filipescu, Dorel Săndesc, Cosmin Bălan).....	247
<i>Insuficiența respiratorie acută și sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) asociat bolii COVID-19</i> (Șerban Bubenek).....	247
<i>Insuficiența cardiocirculatorie asociată bolii COVID-19</i> (Șerban Bubenek)	257
<i>Afectarea renală din boala COVID-19 în terapia intensivă</i> (Șerban Bubenek)	264
<i>Tratamentul emboliei pulmonare la pacientul cu boală COVID-19</i> (Șerban Bubenek).....	265
<i>Terapia antiinflamatorie – imunomodulatoare în infecția cu SARS-CoV-2</i> (Cosmin Bălan)	273
<i>Terapii emergente la pacienții cu SARS-CoV-2</i> (Dorel Săndesc)	280
<i>Coagulopatia și tratamentul anticoagulant la pacientul critic cu boala COVID-19</i> (Daniela Filipescu).....	299
<i>Pacienți cu boală COVID-19 din România tratați cu plasmă convalescentă</i> (Dorel Săndesc)	321
<i>Activitatea secțiilor ATI din România în îngrijirea pacienților critici cu boală COVID-19, în perioada 01.04.2020 – 16.07.2020</i> (Șerban Bubenek)	323
Leziuni histopatologice necrotice în COVID-19 (Sabina Zurac)	329
Strategia Ministerului Sănătății din România în privința organizării spitalelor în perioada COVID-19 (Horațiu Moldovan, Irinel Popescu, Maria Dorobanțu, Marius Niculescu)	373
Activitatea într-un mare spital: Institutul Clinic Fundeni în perioada COVID-19 (Anca Colița, Alina Tănase, Simona Dima, Speranța Iacob, Adina Croitoru, Dana Tomescu, Irinel Popescu)	389
Impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra activității unui serviciu clinic chirurgical (Cristian Lupașcu, Mihai Zabara, Ana-Maria Trofin)	403
Perspectivile vaccinării împotriva COVID-19 (Simona Ruță).....	409
Efectele crizei Coronavirus forțează mariajul digitalizare-învățare: panaceu sau cal troian? (Mihai Ștefan Mătieș)	425
Protecția datelor cu caracter personal în pandemia din România (Daniel-Mihail Șandru)	435

PANDEMIA COVID-19 – CRONOLOGIE



COSTIN CERNESCU

INTRODUCERE

La 1 iunie 2020, când a fost finalizat acest capitol, mai multe concluzii erau evidente în ceea ce privește desfășurarea pandemiei COVID-19:

- Toate continentele aparțin unei singure entități epidemiologice;
- Un sistem de Sănătate Publică global, cu un management competent și inovativ, este determinant pentru răspunsul rapid și eficient;
- Acest sistem global trebuie să asigure infrastructura, lanțurile de aprovizionare cu echipamente de protecție pentru personal și mijloace medicale suport pentru pacienți;
- Sursa (sursele) de aprovizionare și lanțurile de distribuție trebuie să fie flexibile, accesibile și complementare între state;
- Pregătirea și finanțarea personalului din Sănătatea Publică sunt elemente esențiale ale programelor de pregătire și intervenție în situațiile critice;
- Măsurile nonfarmacologice de prevenție pot atenua panta, amploarea și durata curbei epidemice, evitând blocaje în capacitatea de spitalizare;
- Impunerea timpurie și strictă a măsurilor de prevenție girate de competența factorilor de decizie poate salva vieți și limita pierderile sociale și economice.

Din analiza soluțiilor aplicate în momente și locații punctuale ale pandemiei, pentru România rezultă lecții și acțiuni oportune, care vor fi detaliate în paragrafele următoare.

NOȚIUNI DE BAZĂ DESPRE CORONAVIRUSURI

Coronavirusurile (care determină la om infecții ale tractului respirator și digestiv) sunt clasificate în două genuri: Alpha și Betacoronavirusuri. Alte două genuri (Gamma și Delta) produc infecții la păsări. SARS-CoV-2, agentul pandemiei COVID-19, face parte din betacoronavirusuri (Coronaviridae Study Group, 2020). Rezervorul natural al alpha și betacoronavirusurilor este reprezentat de mamifere

sălbatică (Drosten C. *et al.*, 2003). Incidental, transmiterea zoonotică implică omul și poate iniția epidemii de amploare (tabelul 1).

Tabelul 1. Coronavirusuri implicate în pandemii în secolul XXI

Anul	Virusul	Număr cazuri	Număr decese	CFR***
2002–2003	SARS*	8096	774	10%
2012–2013	MERS**	2400	850	35%
2019–?	SARS-CoV-2	Peste 3,5M	Peste 200 000	0,2–5%

* virusul Sindromului Acut Respirator Sever (SARS-CoV-1)

** virusul Middle East Respiratory Syndrome

*** case fatality ratio

Genomul coronavirusurilor are talia între 26K și 32K baze, distribuite în mai multe cadre de citire (open reading frames sau orf). Genomul coronavirusurilor umane cuprinde două orf:

- Orf 1 reprezintă circa 67% din genom și codifică 16 proteine nonstructurale (nsp);
- Orf 2 codifică 4 proteine structurale: S (Spike), E (proteina anvelopei), M (proteina matrix), N (nucleocapsida).

Proteina S are rolul principal în internalizarea virusului, respectiv, în legarea receptorului celular prin domeniul RBD (receptor binding domain). RBD determină tropismul de gazdă și de organ, de asemenea are rol în inducția anticorpilor seroneutralizanți (Weiss S.R., Navas-Martin S., 2005).

RBD al SARS-CoV-1 și 2 leagă receptorul pentru angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2). MERS utilizează un receptor diferit: CD26 sau dipeptidil peptidaza (Luo C. *et al.*, 2018).

Analiza genomului SARS-CoV-1 și 2 relevă asemănări cu coronavirusurile de la lilieci (rezervorul natural). Sunt numai 5 nucleotide înlocuite (într-o secvență de 29.8 kb) în genomul SARS-CoV-2 în raport cu genomul coronavirusului de la lilieci (Fan Y. *et al.*, 2019).

La capătul 3' orf b se află secvențele pentru cele 4 proteine structurale și 8 proteine accesorii.

La capătul 5' se află secvențele pentru două gene orf 1 ab și orf 1a, care codifică împreună 15 proteine accesorii. De reținut:

- proteinele nonstructurale – nsp 3 și nsp 5 – sunt proteaze;
- nsp 11 și nsp 12 sunt polimeraze; mutații în nsp 12 determină rezistența la remdesivir (GS-5734); nsp 14 este enzimă de corecție a citirii; nsp 10 și nsp 16 asigură camuflajul genetic; nsp 13 desface spira ARN⁺ genomică făcând citirea posibilă;
- proteinele accesorii sunt implicate în patogeneză: inducția inflamației, blocarea semnalelor metabolice etc.;
- proteina S este un trimer, iar inserția unei secvențe de 12 baze în tiparul monomerului asigură replicarea la om.

Respect pentru Existența unor regiuni subgenomice, care se traduc separat, este definitorie pentru tot genul *Coronavirus* care face parte din familia *Nidovirale* (*nidus* = cuib). Aceste cuiburi se traduc pornind de la o secvență lider definită la capătul 5' al genomului și care este reprodusă la capătul 5' al fiecărui cuib. Aceasta dă posibilitatea unei transcrieri noncontinue, determinată de salturi ale polimerazei ARN de la un cuib la altul. Astfel se explică (Weiss S.R., Navas-Martin S., 2005):

- posibilitatea unor recombinări care conduc la adaptarea și evoluția coronavirusurilor de la o specie la alta;
- adaptarea coronavirusurilor de la lilieci la om, cu sau fără gazdă intermediară;
- posibilitatea construcției (deliberat sau accidental) unor coronavirusuri hibrid, prin genetică inversă;
- existența unor ținte multiple pentru antivirale;
- predicția unor cocktailuri de antivirale (ex. inhibitori de polimerază + inhibitori de proteaze) cu efect virustatic;
- identificarea unor semnături genetice care să obiectivizeze continuitatea lanțurilor epidemiologice;
- stabilirea originii tulpinilor pandemice etc.

În linii generale, genomurile SARS-CoV-1 și 2 se aseamănă, dar există diferențe la nivelul aminoacizilor codificați:

- unele proteine lipsesc între cele 2 specii (ns8, de exemplu);
- altele au secvențe de aminoacizi care diferă în lungime;
- aceste diferențe par să aibă semnificație în patogenie, virulență etc.;
- achiziția unor situri noi pentru procesarea proteinelor virale pornind de la precursori comuni;
- modificări de antigenitate în cursul transmiterii interumane (clade antigenice care se suprapun focarelor epidemice cu surse diferite).
- compararea secvențelor SARS-CoV-1 și 2 a evidențiat substituția codonilor pentru 380 aminoacizi, ceea ce explică diferențele de patogenie și virulență.
- în termeni filogenetici, SARS-CoV-2 este mai apropiat de genomul coronavirusurilor de la lilieci decât SARS-CoV-1, care este un descendent al celor de la lilieci (Wu A. *et al.*, 2020).
- nu s-au evidențiat substituții în proteinele nonstructurale 7, 13, precum și în genele pentru E, M și mai multe proteine accesorii.

Deși numele celor două virusuri sugerează caracteristici biologice comune, originea celor doi agenți este complet diferită. Emergența SARS-CoV-2 în 2019 este independentă de pandemia SARS din 2003–2004, iar transmiterea interumană a celor două specii virale este facilitată de factori externi și sociali specifici. Istoricul celor două pandemii este totuși instrumental în predicția unor evenimente similare.

ORIGINEA SARS-COV-2

Tulpinile SARS-CoV-2 secvențiate inițial sunt înrudite cu tulpinile de coronavirusuri de la lilieci (*Rhinolophus affinis bats*). Deși secvențele integrale sunt 96% identice, ele diverg în privința porțiunii care codifică domeniul de legare

al receptorului (RBD) de la mamifere, ceea ce a presupus existența unei alte gazde intermediare (pangolin?) importate ilegal în China.

Transmiterea zoonotică a fost suspectă pentru că primele cazuri au fost asociate cu frecventarea pieței de animale vii din Wuhan. Cu siguranță că au existat cazuri infectate din alte surse, iar diseminarea comunitară a început înainte ca blocajul social și economic să fie impus în Wuhan. Lilieci reprezintă un rezervor de coronavirusuri, iar trecerea barierei de specie este o etapă a procesului de adaptare care a continuat și care poate să se amplifice generând tulpini mai virulente (Cui J. *et al.* 2020).

Două scenarii au fost propuse pentru explicarea originii SARS-CoV-2 (Riou J. *et al.*, 2020):

- selecția naturală în cursul pasajelor la o specie gazdă animală, înainte de transmiterea zoonotică la om;
- selecția naturală în cursul transmiterii interumane (super-spreaderii sunt suspecții).

Schimbările structurale care au contribuit la trecerea/adaptarea la gazda umană sunt:

- mutații în domeniul de legare (RBD) al receptorului ACE2;
- achiziția unei secvențe (care codifică 6 aminoacizi polibazici) care crește afinitatea pentru RBD.

Această ultimă inserție, ușor clivabilă de enzime celulare, asigură infectivitatea înaltă, replicarea în țesuturi diverse, patogenitatea accentuată (Paraskevis D. *et al.*, 2020).

Astfel de modificări genomice nu sunt o noutate în virusologia comparată. De exemplu, tulpini de gripă aviară înalt patogene se selectează în cursul pasajelor rapide în populații foarte dense de păsări. La fel cum hemaglutinina gripală dobândește afinitate crescută pentru receptorii celulari, proteina S a coronavirusurilor își „optimizează” afinitatea pentru ACE2. În paranteză, se pare că incidența foarte scăzută a COVID-19 la copii (sub 2% cazuri) se explică prin raritatea ACE2 pe epiteliul respirator la copii.

Analiza secvențelor genomice **integrale** aduce dovezi obiective privind originea pandemiei, precum și asupra dinamicii transmiterii. Practica de laborator aduce însă în discuție și un al treilea scenariu: propagarea interumană sau în laborator ca alternativă pentru explicarea originii coronavirusurilor. Accidente de laborator s-au produs în cursul studiilor asupra virusului SARS după pandemia din 2002–2004. Cazuri de cercetători cu forme severe SARS au atras atenția asupra riscului breșelor în protocolul de biosecuritate (Lai A. *et al.*, 2004, Wurtz N. *et al.*, 2016).

Osório și Correia-Neves au analizat secvențele a 1 825 izolate virale depozitate în baza de date GISAID. Secvențele au fost aliniate în raport cu tulpina de referință Wuhan Hu-1 (NC_045512). Mai mult, alinierea s-a raportat și la siturile de legare pentru 33 oligonucleotide folosite ca primeri în trusele Rt-PCR dezvoltate inițial de 7 centre de cercetare.

Când se compară izolate din același focar, se găsesc puține mutații sugerând descendența dintr-un ancestor comun recent. Uneori, în secvențe se pot găsi oligonucleotide care constituie semnătura acestor descendenți. În cursul rundelor de replicare succesive, corespunzând noilor generații de cazuri, se acumulează

Respect mutații cu sau fără (*silent mutations*) impact asupra aminoacizilor codificați. Porțiunile din genomul viral constante sunt ținta primerilor utilizați de trusele Rt-PCR pentru diagnostic. Autorii citați au constatat că 14% din tulpinile europene conțin mutații care scapă primerilor, ceea ce implică riscul semnificativ al unor rezultate fals negative.

Din nefericire, în baza GISAID nu sunt prezente izolate din România. Se apreciază că, în acest moment al pandemiei din Europa, izolatele cu 10 sau mai multe mutații în raport cu tulpina Wuhan Hu-1 sunt comune.

În fapt, coronavirusurile suferă mutații cu o rată lentă deoarece una dintre proteinele structurale acționează ca enzimă de corecție care minimizează riscul de fixare al mutațiilor.

PANDEMIA COVID-19 – CRONOLOGIE GLOBALĂ

La 31 decembrie 2019, China a semnalat OMS apariția unui focar cu cazuri severe de pneumonie, determinate de un coronavirus nou (CoV), în orașul Wuhan (Zhou P. *et al.*, 2020). Secvențierea genomică a acestui agent patogen (Chan J.F. *et al.*, 2020) a indicat asemănarea noului CoV cu un CoV de la lilieci (identitate de 96,2%) și înrudirea cu SARS-CoV (identitate de 79,5%). Comitetul Internațional de Taxonomie a Virusurilor a denumit noul virus SARS-CoV-2, iar OMS a desemnat infecția – COVID-19.

Împreună cu Sindromul Acut Respirator Sever (determinat de SARS-CoV) și Sindromul Acut Respirator din Orientul Mijlociu (determinat de MERS-CoV), SARS-CoV-2 este al treilea coronavirus uman care determină pandemii (tabelul 2). În martie 2020, OMS a declarat *Urgență Internațională de Sănătate Publică*. Maladia se manifestă prin tuse, febră, pneumonie și dispnee (20% din cazuri), evoluție letală la vârstnici, la bolnavi cu comorbidități etc. (Chen N. *et al.*, 2020).

Tabelul 2. Caracteristici epidemiologice comparative ale pandemiilor recente

Anul	Virusul	Număr țări /decese (M) în pandemie	R ₀ *	Factor de dispersie (k)**
2002–2003	SARS	37/774M	1,60-1,80	0,16
2012–2013	MERS	18/850M	0,47 (superspreaderi?)	0,25
2019–?	CoV-2	200/	1–1,5*	0,1
August 1918 – Martie 1919; al doilea val – toamna 2009	Gripa H1N1 Spanish Flu	? ≥50/25M		1
Iarna 1957 – Aprilie 1958	Gripa H2N2 Asian Flu	? ≥50/1M		1
Toamna – Iarna 1968	Gripa H3N2 Hong Kong Flu	? ≥50/2–4M		1
Toamna – Iarna 2009	Gripa H1N1		1,2	1

* R₀ – Media numărului de infecții noi determinate de fiecare bolnav într-o populație susceptibilă

** un număr relativ mic de bolnavi poate genera clustere largi (Lloyd Smith JO. *et al.*, 2005): despre MERS – un număr restrâns de bolnavi generează zeci de cazuri secundare, în timp ce alte clustere se desfășoară în lanțuri epidemiologice cu mai multe generații succesive (cazul COVID-19). Cu cât k este mai mare, rata de transmitere crește

Tabelul 3. Caracteristici epidemiologice comparative ale virusurilor respiratorii implicate în pandemii

Virusul	Incubație* zile	Intervale seriale**	Seroprevalența%	R ₀ ***
SARS	4–6	8,4	0,01	1,60–1,80
MERS	5–7	4,1	0,2	0,47 (superspreaderi?)
CoV-2	2–21	?	1-2 (20% în NY)	1–1,5*
Influenza A – 2009	1,4	2–8	În funcție de vaccinare	1,3–1,7
Influenza A – sezonieră	0,6	3		1,2–1,4

* Incubație – media (50th percentile) intervalului de expunere – debut simptome

** Timpul dublării epidemiei în zile (exemplu în Wuhan = 6,4 zile)

** Rată decese în Hubei = 2,9% (scade spre sfârșitul epidemiei)

*** R₀ în Wuhan = 2,68%

Secvențierea genomică a SARS-CoV-2 a stabilit apartenența noului agent la genul Betacoronavirus, la fel ca și SARS-CoV (Helmy Y.A. *et al.*, 2020). MERS aparține altei specii în gen (Weiss S.R., Navas-Martin S., 2005). Similitudinile de secvență variază între diferitele gene. Important de semnalat este asemănarea de numai 72% pentru proteina S („Spike”), glicoproteină superficială cheie pentru interacțiunea virus-receptor celular. Analiza genomică comparativă a adus probe importante privind originea noului SARS-CoV-2. Semnificativ pentru patogenia infecției la om a fost semnalarea unei inserții de aminoacizi polibazici (reziduurile PRRA – furină) care determină posibilitatea clivării proteinei S. Această inserție nu este prezentă la coronavirusurile de la lilieci sau la alte betacoronavirusuri (Fan Y. *et al.*, 2019). În plus, domeniul de legare al receptorului celular uman (DLR, în română, sau RBD, în engleză) al SARS-CoV-2 prezintă diferențe în raport cu SARS-CoV, indicând o mai bună adaptare la om și o dinamică epidemiologică (transmisibilitate) crescută (Paraskevis D. *et al.*, 2020).

Detaliile structurale permit o abordare obiectivă a originii actualei pandemii. Un virus transmis în principal aerogen determină infecții într-un oraș cu populație densă și mobilă (peste 11 milioane de locuitori), într-o perioadă cu trafic intens, care precede Festivalul Chinez de Primăvară. Creșterea logaritmică a numărului de cazuri în Wuhan sugerează debutul epidemiei anterior, probabil în octombrie–noiembrie 2019.

DATE DIN STUDII ÎN CHINA (IANUARIE–FEBRUARIE 2020) – PRIMUL EPICENTRU AL PANDEMIEI

Marți 31.12.2019 Comisia Municipală de Sănătate a orașului Wuhan (11 milioane locuitori) raportează 27 de cazuri de pneumonie la pacienți aparent contaminați în piața de animale vii (între altele aici se vând: pești, șerpi, pasări) a orașului (Wuhan Seafood Wholesale Market). Simptomele erau asemănătoare Sindromului Acut Respirator Sever determinat de coronavirusul SARS în 2002. Șapte cazuri aveau evoluție gravă cu infiltrat pulmonar bilateral și dispnee.

Miercuri 01.01.2020 piața este închisă. Autorul primei semnalări, oftalmologul Li Wenliang, este interogată pentru răspândirea de zvonuri alarmiste. El se va îmbolnăvi

Respect și va fi internat cu pneumonie duminică 12.01.2020. Va deceda la 06.02.2020, după o săptămână de la internare.

Duminică 05.01.2020, OMS anunță existența unui focar de pneumonie virală cu 44 cazuri în Wuhan. La **07.01.2020** medicii chinezi identifică agentul cauzal și pun la dispoziția OMS secvența noului coronavirus (nSARS-CoV-2).

Joi 23.01.2020, Autoritățile chineze pun în carantină orașul Wuhan și întreaga provincie Hubei (55 milioane locuitori). OMS anunță că nu e vorba de o urgență de sănătate publică întrucât nu sunt cazuri în afara Chinei. Cu toate acestea, în ianuarie, cazuri sporadice au fost semnalate și în alte țări: Japonia, Australia, Coreea de Sud, Thailanda, Australia, Franța etc. Retrospectiv, se vor aduce dovezi asupra prezenței virusului mult anterior acestor evenimente: în China, din noiembrie 2019, în Europa din ianuarie, februarie, uneori fără legătură epidemiologică cu surse din China. În săptămânile EPI S4-S6 numărul raportărilor zilnice crește logaritmice în China, cu zeci de mii de cazuri. Sunt raportate mii de cazuri în alte provincii, la sute de kilometri distanță de Hubei (Li Q. *et al.*, 2020).

Joi, 30.01.2020, OMS declară *Urgență de Sănătate Publică* cu impact internațional. Aceasta implică restricții ale traficului internațional, închiderea granițelor, măsuri de blocare a vieții sociale și economice la latitudinea autorităților naționale.

La **30.01.2020** în China erau raportate peste 8 000 cazuri și 170 decese. La **03.02.2020**, peste 20 000, la 13.02.2020, peste 60 000, la 17.02.2020, peste 70 500. Vârful epidemiei în China a fost între **25.01.2020** și **04.02.2020** (EPI S4-S6), iar sfârșitul în S9-S10 (începutul lunii martie).

Din **12.02.2020** însă numărul cazurilor zilnice în China descrește și scade proporția formelor severe și a deceselor.

Date sintetice din China (Li Q. *et al.*, 2020; Wu Z. *et al.*, 2020):

- Incubație medie: 7 zile (interval 2–21 zile);
- $R_0 = 1-4-2,5$ zile; mai mare de la cazurile severe;
- Forme clinice: – asimptomatice (Bai Y. *et al.*, 2020)
 - ușoare–medii = 80%
 - severe = 18%
 - letale = 0,1–2,5%;
- CFR: 0,98–5%; la vârstnicii la peste 80 ani = 21,9%.

Importante precizări au fost făcute în iunie 2020 asupra particularităților clinice și imunologice la asimptomatici. Durata medie a eliminării de virus (între datele primului și ultimului test Rt-PCR pozitiv) este semnificativ mai mare decât la simptomatici – între 15 și 26 zile (medie 19 zile) comparativ cu simptomaticii (14 zile în medie). Nivelul de conversie (Ct) al Rt-PCR este în jur de 32–33 cicluri și este cu atât mai scurt cu cât încărcătura virală este mai mare. În instrucțiunile de interpretare ale truselor Rt-PCR pentru diagnosticul SARS-CoV-2 se indică rezultate pozitive pentru $Ct \leq 37$ și rezultate negative pentru $Ct \geq 40$.

Proporția asimptomaticilor în diferitele cohorte analizate variază în funcție de criteriile clinice. Dacă se apreciază ca semne specifice și datele radiologice sunt mai puțin asimptomatici. Mulți pacienți tolerează un grad mic de efuzii pleurale sau limfadenopatii încât, în lipsa CT scan toracic, aceștia sunt considerați asimptomatici.

De exemplu, în cohorta analizată de Long Q.X., 20,8% erau clinic asimptomatici, dar 11,8 % aveau semne radiologice.

Răspunsul imun la asimptomatici este relativ scăzut: IgG virus specifice este precar în faza acută, iar titrul scade rapid în faza de convalescență. În jur de 40% dintre asimptomatici (comparativ cu 12,9% simptomatici) devin seronegativi tardiv în convalescență. Aceste date confirmă interpretarea cu prudență a anchetelor serologice.

PORTOFOLIUL SOLUȚIILOR ASIATICE DE COMBATERE A PANDEMIEI

Debutul timpuriu al pandemiei în țările asiatice (înainte ca OMS să declare formal această stare) a impus măsuri de prevenție care au limitat amploarea și durata epidemiei. Nu toate guvernele au adoptat strategia chineză de blocare completă a activității sociale și economice.

Tabelul 4. Țări asiatice afectate de pandemie (după Johns Hopkins Center)

Țara din Asia	Număr (mii) cazuri/decese la 01.06.2020	CFR	Debut epidemie Săptămâna EPI	Sfârșit epidemie Săptămâna EPI	Strategie combatere
China	84/4,6	5,5	11–12.2019	S 10 (01.03)	Blocaj complet
Japonia	16/0,89	5,3	S 13	S 17 (26.05)	Anihilarea clusterelor
Coreea de Sud	11/0,27	2,4	S 12		Testare extinsă
Singapore	34/0,154		S 5	→ S 24	Izolare cazuri import
India	173/5,2	2,9	S 13	→ S 24	Blocaj limitat la câteva zile
Australia	180		S 11	S 15	Testare–trasare–izolare

Coreea de Sud a optat pentru testarea extinsă a populației și izolarea cazurilor. La 01.03.2020, Coreea de Sud putea efectua 10 000 teste pe zi, iar rata de pozitivitate găsită era de 4,3%. În China, încă de la 01.02.2020 existau 5 teste PCR comerciale, iar numărul testelor efectuate ajunsese la 200 000–300 000 zilnic. Carantinarea completă a milioane de oameni, controlul strict al deplasării intra și extra focarului Hubei au făcut ca la 01.03.2020 (după numai 8 săptămâni de la debutul epidemiei) numărul cazurilor noi (pe zi) în China să fie aproximativ 200, iar în afara Chinei de 10 ori mai mare (Pan A. *et al.*, 2020).

Japonia nu a impus blocajul, ci a trecut la identificarea clusterelor și a caracteristicilor lor. Chiar dacă transmisia SARS-CoV-2 este favorizată de cei 3Cs (closed spaces, crowds, close contact), japonezii au constatat că nu toate aglomerările generează focare extinse, ci mai ales cele frecventate de tineri (puburi, săli de sport, săli de concert etc.), care sunt în general asimptomatici și pot facilita ulterior transmiterea comunitară. Pentru comparație: Japonia a făcut sub 3 teste/1 000 loc., Coreea de Sud 16, SUA peste 50 (Leung K. *et al.*, 2020). Rezultatele soluțiilor

asiatice sunt sintetizate în tabelul 4. Trebuie adăugată o posibilă rezistență a asiaticilor la infecție: datele incidenței pe rase în SUA relevă că se semnalează peste 45% cazuri la afro-americani și numai 5% la cei de origine asiatică.

EVOLUȚIA TIMPURIE A PANDEMIEI ÎN AFARA CHINEI ȘI A ALTOR ȚĂRI ASIATICE

OMS a declarat pandemia COVID-19 abia la 11 martie. La acea dată, mii de cazuri și decese erau deja raportate în Iran, Italia, Spania, Franța.

Primele clustere în Italia au fost în Nord, regiunea Lombardia (Codogno – zeci de cazuri). Vârful epidemiei în Italia a fost în EPI S 14 (30.03.2020), iar în afara primelor trei cazuri epidemiologic legate de China, celelalte au fost datorate transmiterii comunitare domestice (Remuzzi A., Remuzzi G., 2020). Mult timp, epidemia în Italia a rămas cantonată în Nord: incidența cumulativă regională la 01.04.2020 era de 687 cazuri la 100 000 locuitori în Lombardia și numai 51%⁰⁰⁰ în Sicilia (Cereda D. *et al.*, 2020).

Menționăm că studiul unor siteuri din Peninsula a relevat faptul că în 2019 peste 3,5 milioane turiști chinezi au vizitat Italia. Mulți chinezi sunt rezidenți temporari, se află la studii, în special studii de canto și interpretare. Riscul crescut al transmiterii COVID-19 în cursul repetițiilor sau spectacolelor corale a fost semnalat în multe țări (SUA, Germania etc). Probabil că în Italia unele infecții COVID-19 s-au produs înainte de declararea epidemiei în Wuhan.

DATE PRIVIND EPIDEMIA DIN ITALIA

Cazuri asimptomatice: 13,1%

Cazuri paucisimptomatice 17,2%

Simptomatologie medie: 35,1%

Simptomatologie severă, spitalizare: 17,1%

Simptomatologie ATI: 2,1% (Aggirnamento Nazionale COVID-19, EPI S 15)

Vârsta medie a cazurilor: 62 ani, letalitatea crește cu vârsta și prezența comorbidităților: peste 31,5% decese cu comorbidități, mai ales în azile (Casa di Riposo) peste 44%.

Tabelul 5. Date asupra epidemiilor europene
(după Johns Hopkins Center)

Țara din Europa	Număr (mii) cazuri/decese la 01.06.2020	CFR Decese la 1000 cazuri/ la 100 000 loc	Debut epidemie Săptămâna EPI	Sfârșit epidemie Săptămâna EPI	Strategie combatere
Italia	232/33	14,3/54,9	S 10	→S 14 (04.04)	Blocaj complet
Spania	238/27	114/58,1	S 11	→S 20	Blocaj, Anihilarea clusterelor

Tabelul 5 (continuare)

Franța	186/28	154/42,8	S 12	S 20	Blocaj, Testare extinsă
Regatul Unit	272/38	139/57,5	S 13	→ S 24	Contaminare controlată apoi blocaj
Germania	182/8,5	46/10,2	S 11	S 18	Izolare cazuri import
Suedia	40/4,5	112.5/44,9	S 11	→ S 24	Contaminare necontrolată
România	19/1,2	65/6,7	S 11	S 15	Blocaj complet

Din Italia și din regiunea Tirolului (italian, austriac, elvețian etc.), din stațiunile unde se practică sporturi de iarnă, epidemia a fost exportată în Franța, Spania, Regatul Unit și în spațiul scandinav.

PORTOFOLIUL SOLUȚIILOR EUROPENE DE COMBATERE A PANDEMIEI

Mai multe studii arată că virusul a diseminat în Vestul Europei înainte ca epidemia să fie semnalată. Evaluarea secvențelor genomice (<https://nextstrain.org/nCov-19>) permite evaluarea frecvenței tulpinilor importate din Asia cu a celor din surse domestice. Mai multe vieți ar fi fost salvate dacă testarea timpurie și trasarea contactilor ar fi fost inițiate măcar cu o săptămână mai devreme decât s-a făcut. Studiile sunt arhivate în cele două huburi inițiate pentru publicațiile care nu au fost revăzute de experți: Rxiv și bioRxiv.

Țările europene, nepregătite pentru o pandemie de asemenea proporții, s-au adaptat tardiv la măsurile draconice impuse de modelul chinez de prevenție/combatere. Inițial, au fost luate măsuri de distanțare fizică/socială: interzicerea evenimentelor publice, închiderea școlilor, izolarea pacienților și trasarea/carantinarea contactilor. Ulterior, evoluția numărului de cazuri a determinat declararea stării de urgență, cu restricții de trafic internațional și domestic, închiderea granițelor regionale/naționale etc. Riscul transmiterii bolii de la asimptomatici, relevat inițial în Germania, a impus o strategie de testare agresivă și atenție sporită în trasarea contactilor (Rhote C. *et al.*, 2020). Toate aceste acțiuni au fost subsumate crizei permanente de materiale de protecție, de penuria spațiilor de spitalizare destinate infecției COVID-19, de lipsa locurilor în secțiile ATI și a ventilatoarelor. Eforturile au fost canalizate pentru:

- aplatizarea curbei epidemice pentru evitarea blocajului spațiilor de spitalizare;
- protejarea persoanelor vulnerabile: vârstnicii peste 65 ani și bolnavii cu comorbidități.

Au fost și soluții originale:

În Regatul Unit s-a optat inițial pentru un scenariu care să nu interfereze cu transmiterea în ideea edificării imunității comunitare (*herd-immunity*). Numai după ce Fergusson și colab. (2020) au avertizat asupra pierderii unui număr nepermis de vieți prin lipsa de acțiune, britanicii s-au aliniat măsurilor de blocaj (Verity R. *et al.*, 2020).