



ARTICOL DE SINTEZĂ

Top 10 cele mai citate articole relaționate cu infecția SARS-CoV-2 ale anului 2020

Svetlana Plămădeală^{1,2}, Natalia Belii^{1,3*}

¹Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Spitalul Internațional Medpark;

³Spitalul Republican pentru Copii „Em. Coțaga”.

Data recepționării manuscrisului: 24.11.2020

Data acceptării spre publicare: 05.12.2020

Autor corespondent:

Natalia Belii, dr. șt. med., asist. univ.

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.belii@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Top 10 most cited articles related to SARS-CoV-2 infection of the 2020 year

Svetlana Plamadeala^{1,2}, Natalia Belii^{1,3*}

¹„Valeriu Ghereg” Chair of anaesthesiology and reanimatology no. 1, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Medpark International Hospital;

³The “Em. Coțaga” Clinic, the Institute of Mother and Child.

Manuscript received on: 24.11.2020

Accepted for publication: 05.12.2021

Corresponding author:

Natalia Belii, PhD., assist. prof.

„Valeriu Ghereg” Chair of anaesthesiology and reanimatology no. 1
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.belii@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Deocamdată, la nivel internațional nu există o farmacoterapie specifică pentru infecția cu SARS-CoV-2, tiparul agresiv și nespecific de evoluție al căreia a luat prin surprindere întreaga comunitate medicală.

Ipoteza de cercetare

Revista de literatură curentă urmărește cele mai citate articole cu acces deschis ale anului 2020, relaționate cu noul tip de coronavirus.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul reprezintă o selecție a celor mai citate publicații ale revistei „Intensive Care Medicine” pe parcursul anului 2020 la subiectul infecției cu SARS-CoV-2, aducând specialiștilor din domeniu o sinteză cu răspunsuri asupra celor mai dezbătute subiecte. Articolul vine să rezume actualizarea unor importante recomandări în domeniu.

What is not known yet, about this topic

At the moment, at the international level, there is no specific pharmacotherapy for SARS-CoV-2 infection – the which aggressive and non-specific pattern of evolution has taken the entire medical community by surprise.

Research hypothesis

The current literature review follows the most cited open access articles of 2020 related to the new type of coronavirus.

Article’s added novelty on this scientific topic

The article represents a selection of the most cited publications of the journal “Intensive Care Medicine” during 2020 year on the subject of SARS-CoV-2 infection, offering to the specialists of this field a valuable synthesis with answers to the most debated topics. The article summarizes the update of important recommendations in the field.

Rezumat

Introducere. La sfârșitul lunii decembrie 2019, în provincia Wuhan (China) a fost raportat un focar de pneumonie atipică cauzată de un nou tip de coronavirus (SARS-CoV-2), de o contagiozitate exponențială și letalitate înaltă. Infecția cu COVID-19 s-a dovedit a fi o boală zoonotică cu rezervor necunoscut, transmitere de la persoană-la-persoană (prin picături, aerosolii, obiecte și suprafețe contaminate) și cu afinitate

Abstract

Introduction. At the end of the December of 2019, an outbreak of atypical pneumonia caused by a new type of coronavirus (SARS-CoV-2), with exponential contagiousness and high lethality, was reported in Wuhan Province (China). COVID-19 infection has been shown to be a zoonotic disease with unknown reservoir, person-to-person transmission (through droplets, aerosols, objects and contaminated surfaces) and

pentru receptorul ACE2. La scurt timp sistemele medicale din lume s-au pomenit într-un colaps greu de imaginat pe cele mai diverse segmente.

Material și metode. A fost dată o căutare în platforma de publicații „Intensive Care Medicine” pentru articolele anului 2020 cu acces deschis relaționate cu tematica COVID-19. În ordinea descrescătoare a frecvenței descărcărilor și citării, au fost preluate primele 10 titluri populare. Au fost examinate surse în limba engleză, cu următoarele cuvinte cheie: „*management Covid-19*”, „*COVID-19*”, „*SARS-CoV-2 mortality*”, „*Covid-19 prevention*”.

Rezultate. Au fost identificate 219 de publicații, printre care studii pilot, reviste ale literaturii, recomandări și ghiduri de bună practică, scrisori către editor și sinteze de actualizări. Publicațiile potențial eligibile au inclus: studii clinice (uni- / multicentrice), fundamentale, ghiduri, epidemiologice și din domeniul sănătății publice. Au fost evidențiate 10 titluri, subiectul cărora a fost infecția cu SARS-CoV-2. Informația a fost analizată și sintetizată în prezenta revistă a literaturii.

Concluzii. De-a lungul primului an de pandemie COVID-19, comunitatea clinico-științifică internațională s-a luptat și concomitent a studiat maladia provocată de noul tip de coronavirus, demonstrând progrese cu referire la înțelegerea fiziopatologiei și caracterizarea formelor de evoluție a bolii, evaluarea continuă a tratamentelor antivirale, antiinflamatoare și imune existente, determinarea strategiei de oxigenare și ventilare, trasarea recomandărilor terapeutice – toate realizate contra cronometru și într-o luptă atroce pentru fiecare viață umană.

Cuvinte cheie: infecția cu SARS-CoV-2, ghid management al pacientului COVID-19.

Introducere

Răspândirea exponențială a infecției cu coronavirus 2019 (engl. *Corona Virus Disease 2019*, COVID 19) cauzată de virusul SARS-CoV-2 (engl., *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) în orașul Wuhan (provincia Hubei, China) a provocat mii de decese [1], astfel încât, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a ajuns să anunțe oficial stare de pandemie la 11 martie 2020 [2].

De-a lungul „anului pandemic” 2020, comunitatea academică și clinică a lumii medicale a publicat un număr impunător de lucrări pe tema infecției cu SARS-CoV-2. Astfel, în încercarea de a găsi soluții, avalanșa de articole a dezbătut strategiile de prevenire și de bună practică, aplicabilitate clinică a diverselor metode de tratament propuse și probleme conexe – toate în format de studii clinice, scrisori către editor, editoriale, note de actualizare și recenzii.

Este recunoscut deja că numărul de citații ale unui articol este o metodă veridică de a judeca despre impactul echipei de cercetători sau despre locul și meritul pe care îl ocupă articolul în lumea comunității științifice. În acest mod, celor mai frecvent citate articole li se poate oferi titlul de „citare clasică”.

Prezenta revistă a literaturii a avut drept scop identificarea celor mai citate 10 articole ale anului 2020 pe tematica

with affinity for the ACE2 receptor. Soon, the medical systems of the world found themselves in an unimaginable collapse of the most segments.

Material and methods. It was performed a search on the publication platform “Intensive Care Medicine” for the open access articles related to COVID-19 published in English language during the 2020 year. In descending order according to the frequency of downloads and citations, the first 10 popular titles were taken over. Searching keywords: “*Covid-19 management*”, “*COVID-19*”, “*SARS-CoV-2 mortality*”, “*Covid-19 prevention*”.

Results. It were identified 219 publications: pilot studies, literature reviews, recommendations and guides of good practice, letters to the editor and summaries of updates. Potentially eligible publications included: clinical trials (uni- / multicenter), fundamental, epidemiological and public health guidelines. Ten titles the subject of which was SARS-CoV-2 infection were highlighted. The information was analysed and synthesized in the present literature review.

Conclusion. During the first year of the COVID-19 pandemic, the international medical and scientific community has been fighting and, in the same time, studying the disease caused by the new type of coronavirus. Meanwhile, it was registered a progress in understanding of the underlying pathophysiology and disease forms, with continuous re-evaluation and update of existing antiviral, anti-inflammatory and immune treatments, it were determined oxygenation and ventilation strategies, underlined therapeutic recommendations – all of this timed and simultaneously with an atrocious fight for every human life.

Key words: SARS-CoV-2 infection, COVID-19 management.

Introduction

The exponential spread of coronavirus 2019 infectious disease (COVID 19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) in Wuhan City (Hubei Province, China) has caused thousands of deaths [1], such that the World Health Organization (WHO) officially announced about the pandemic on the 11-th of March 2020 [2].

During the “pandemic year” 2020, the academic and clinical community of the medical world published an impressive number of papers on SARS-CoV-2 infection subject. Thus, in an attempt to find out rapid solutions, the avalanche of articles debated prevention and good clinical practice strategies, clinical applicability of the various proposed treatment methods and other related issues – all of them as different type of articles – clinical trials, letters to the editor, editorials, update notes and reviews.

It is known that the number of citations of an article is a true method of judging about the impact of the research team or the place and merit of the article in the scientific community world. In this way, the most frequently cited articles could be offered the title of “classic citation”.

This present literature review aimed to identify 10 the most

infecției cu SARS-CoV-2 ale revistei „Intensive Care Medicine”, cu furnizarea soluțiilor concrete și implementabile, pe care le oferă la moment comunitatea de specialitate.

Material și metode

A fost dată o căutare în platforma de publicații „Intensive Care Medicine” pentru articolele anului 2020 cu acces deschis, relaționate cu tematica COVID-19. În ordinea descrescătoare a frecvenței descărcărilor și citării, au fost selectate primele 10 titluri. Au fost examinate surse în limba engleză, cu următoarele cuvinte cheie: „management Covid-19”, „COVID-19”, „SARS-CoV-2 mortality”, „Covid-19 prevention”.

Pentru fiecare articol s-au analizat următoarele: publicația, corespunderea titlului cu itemul de căutare, numărul de citări, anul publicării, numărul de autori, tipul articolului (original, studiu clinic, revistă a literaturii, fundamental etc.) și disponibilitatea textului integral. Prioritatea a fost acordată articolelor în acces deschis. Parametrii căutați în mod special au fost: subiectul legat de infecția COVID-19 și locul după numărul de citări în revista „Intensive Care Medicine” printre articolele cu aceeași vârstă; parametru secundar: locul articolului ocupat printre totalitatea de articole de aceeași vârstă din toate revistele platformei SpringerLink.

„Intensive Care Medicine” reprezintă o platformă de publicații pentru comunicare, împărtășire a rezultatelor studiilor curente și a inovațiilor din domeniul terapiei intensive, având un Factor de Impact (FI) de 17,689 (2019) și 14,340 (ultimii 5 ani). FI al unei reviste academice este o unitate de măsură care reflectă numărul mediu de citări ale articolelor recent publicate în revista dată. Acesta aproximează importanța relativă a unei reviste științifice în domeniul său. Astfel, cu cât valoarea FI este mai mare, cu atât se consideră a fi mai importantă publicația.

În același timp, „Intensive Care Medicine” este revista oficială a Societății Europene de Terapie Intensivă, a Societății Europene de Pediatrie și Terapie Intensivă Neonatală. Durata medie de la depunerea articolului la redacția „Intensive Care Medicine” până la prima decizie – 10 zile, până la publicare – 51 zile.

Articolele au fost evaluate după o serie de indici: *Altmetric*, *Web of Science*, *CrossRef*, număr de descărcări solicitate.

Indicele *Altmetric* sumarizează un scor bazat pe atenția de care are parte o publicație în mediul on-line. Fiecare fir colorat din cerc reprezintă un tip divers de atenție online. Numărul afișat în centru este scorul *Altmetric*. Trebuie să menționăm că articolele mai vechi obțin adesea scoruri mai mari, deoarece au avut mai mult timp pentru a fi expuse. Cu scop de a evita acest factor de bias, pentru selectarea publicațiilor am utilizat „datele de context” oferite de indicele *Altmetric*, comparând articolele studiate doar cu cele de o vârstă similară. În același timp, atenționăm că deși scorul *Altmetric* poate servi ca adjuvant al estimării calității unui articol și cuantifica rata de succes, totuși, acesta nu reflectă nemijlocit calitatea.

Contabilizarea citațiilor este furnizată de *Web of Science* și *CrossRef*. Numărul real al citațiilor poate varia în dependență de platformă, de disponibilitatea și accesul de a vizualiza articolele publicate, datele fiind reactualizate zilnic.

cited articles of 2020 on SARS-CoV-2 infection, published by “Intensive Care Medicine” journal. In the same time, another aim was to provide concrete and implementable solutions that are currently offered by the intensive care speciality community.

Material and methods

It was given a search on the publication platform “Intensive Care Medicine” for the articles of the 2020 year, with open access status, related to COVID-19 subject. According to the descending order of frequency of articles’ downloads and citations, the first 10 titles were selected. There were examined articles in English with the following keywords: “Covid-19 management”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2 mortality”, “Covid-19 prevention”.

For each article, there were evaluated: publication name, correspondence of the title with the search item, number of citations, year of publication, number of authors, type of article (original, clinical study, literature review, fundamental, etc.) and full text availability. Priority was given to open access articles in English. The parameters searched in particular were: the subject related to COVID-19 infection and its place according to the number of citations in the journal “Intensive Care Medicine”, among the articles of a similar age; the secondary parameter: the rank of the article tracked among all articles of a similar age in all the journals of the SpringerLink platform.

“Intensive Care Medicine” is a publication platform for communication, sharing the results of current studies and innovations in the field of intensive care medicine, with an Impact Factor (IF) of 17,689 (2019) and 14,340 (last 5 years). The IF of an academic journal is a unit of measurement that reflects the average number of citations of recently published articles in the certain journal. It can approximate the relative importance of a scientific journal in its field. Thus, the higher the IF value, the more important the publication is considered.

At the same time, “Intensive Care Medicine” is the official journal of the The European Society of Intensive Care Medicine and The European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care. The average duration from the submission of the article to the editorial office until the first decision – 10 days, submission to acceptance – 51 days.

The articles were evaluated according to a series of indices: *Altmetric*, *Web of Science*, *CrossRef*, number of downloads requested.

The Altmetric index summarizes a score based on the attention an online publication receives. Each coloured thread in the circle represents a diverse type of online attention. The number displayed in the centre is the Altmetric score. We must mention that older articles often get higher scores because they had more time to be exposed. In order to avoid this bias factor, for the selection of publications we used the “context data” provided by the Altmetric index, comparing the studied articles only with those of a similar age. At the same time, we must note that although the Altmetric score can serve as an adjuvant to estimate the quality of an article and quantify the success rate, it does not directly reflect the quality.

Citation accounting is provided by Web of Science and

Rezultate

Au fost preluate spre analiză un total de 10 cele mai citate publicații ce au inclus: 2 studii clinice multicentrice (1 retrospectiv, 1 prospectiv), 1 articol fundamental, 2 ghiduri de management relaționat cu infecția SARS-CoV-2, 3 scrisori către editor, 1 articol de actualizare și 1 editorial (Tabelul 1).

Media indicilor a constituit după cum urmează: scorul Altmetric – 425,2 (1206-26), Web of Science – 401,2 (1192-89), CrossRef – 405,6 (1161-80), Access & Citations – 105 k (193-11).

1. „Predictori clinici ai mortalității relaționate cu infecția COVID-19 în baza analizei datelor a 150 pacienți din provincia Wuhan, China” [2].

Deși de o contagiozitate fără precedent și cu un cu potențial letal înalt, o mare parte dintre pacienții infectați cu SARS-CoV-2 prezintă simptome ce mimează gripa sezonieră. Această controversă a sugerat echipei Ruan Q. și colegilor [2], să determine factorii de risc pentru evoluția severă a maladiei și care ar servi drept instrument de prioritizare a îngrijirilor medicale, cu selectarea pacienților din grupa de risc înalt, toate acestea în realitățile unor sisteme medicale care s-au pomenit la scurt timp în colaps.

Studiul retrospectiv, analizează datele a 150 pacienți din spitalele Jin Yin-tan și Tongji cu infecție confirmată cu SARS-CoV-2: 68 decese (45%) și 82 cazuri de vindecare (55%). Externarea pacienților a fost posibilă la satisfacerea următoarelor condiții: lipsa febrei ≥ 3 zile, ameliorarea funcției respiratorii, 2 teste de laborator pentru SARS-CoV-2 negative consecutiv.

Astfel, se depistează diferențe de vârstă ($p < 0,001$), prezența a comorbidităților ($p = 0,0069$), infecție secundară și alterarea testelor de laborator (hemoleucogramă, valori absolute ale leucocitelor, trombocitelor, albuminei, bilirubinei totale,

CrossRef. The actual number of citations may vary depending on the platform, availability and access to view the published articles, the data being updated daily.

Results

A total number of 10 most cited publications were taken for analysis, including: 2 multicenter clinical trials (1 retrospective, 1 prospective), 1 fundamental article, 2 guidelines of management of SARS-CoV-2 infection, 3 letters to the editor, 1 update article and 1 editorial (Table 1).

The average of the indices was as follows: Altmetric score – 425.2 (1206-26), Web of Science – 401.2 (1192-89), CrossRef – 405.6 (1161-80), Access & Citations – 105 k (193-11).

1. “Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China” [2].

Although of unprecedented infectiousness and with a high lethal potential, a large proportion of patients infected with SARS-CoV-2 have symptoms that mimic seasonal flu. This controversy suggested to the team of Ruan Q. and colleagues [2], to determine the risk factors for the severe evolution of the disease and which could be used as a tool to select and prioritise patients with the highest risk, all this done in the realities of collapsed medical systems.

The conducted a retrospective multicenter study analyses data 150 patients of Jin Yin-tan and Tongji Hospitals with laboratory-confirmed infection of SARS-CoV-2: 68 deaths cases (45%) and 82 discharged cases (55%). The discharge criteria were as follows: absence of fever ≥ 3 days, significantly improved respiratory function, negative SARS-CoV-2 laboratory test results twice successively.

Thereby, there were significant differences in age

Tabelul 1. Lista articolelor selectate și locul lor.
Table 1. List of selected articles and their ranking.

Loc ICM ¹ Rank ICM ¹	Loc, alte reviste ² Rank other journals ²	Autori Authors	Altmetric	Web of Science	CrossRef	Access & Citations	Tipul articolului Type of article	nr. autori authors no.
I	318	Ruan Q. et al. [2]	1206	1192	1161	193 k	RMC	5
III	998	Alhazzani W. et al. [3]	592	637	456	175 k	G	35
II	1527	Zhang H. et al. [4]	383	591	661	240 k	F	5
XIII	3951	Helms J. et al. [6]	231	497	664	35 k	PMC	17*
II	906	Gattinoni L. et al. [7]	684	378	410	132 k	E	7
II	1044	Peng Q. et al. [12]	526	241	255	81 k	LE	3**
XI	4821	Xie J. et al. [13]	157	145	159	56 k	AA	6
VIII	3520	Zeng J. et al. [14]	213	118	80	34 k	LE	3
L	26284	Pan X. et al. [15]	26	124	116	11 k	LE	6
VIII	2961	Bouadma L. et al. [17]	234	89	94	93 k	G	5

* – plus CRICS TRIGGERSEP Group (engl., Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis).

** – plus CCUSG (engl., Chinese Critical Care Ultrasound Study Group).

¹ – ratingul articolului în revista „Intensive Care Medicine” comparativ cu articolele de aceeași vechime de publicare. // article’s rank in Intensive Care Medicine Journal among similar age articles.

² – ratingul articolului comparativ cu articolele de aceeași vechime de publicare în toate revistele de profil de pe platforma SpringerLink. // article’s rank among other articles of similar age, published in all journals of same profile of the SpringerLink platform.

Note: RMC – articol pe studiu retrospectiv multicentric // retrospective multicentric study’s article; G – ghid // guidelines, F – articol de cercetare fundamentală // fundamental research article; PMC – articol pe studiu prospectiv multicentric // prospective multicentric study’s article; E – editorial // editorial; LE – scrisoare către editor // letter to Editor; AA – articol de actualizare // article of actualisation.

ureei, creatininei, mioglobinei, troponinei cardiace, proteinei C-reactive (CRP) și interleukinei-6 (IL-6)) între grupul de supraviețuitori și cel al deceselor. Nu sunt depistate diferențe între apartenența de sex în cele 2 grupe studiate ($p=0,43$). De asemenea, a fost analizată longevitatea luptei cu boala în grupul pacienților decedați, unde s-au decelat 2 perioade critice: ziua 14 și 22 de la debut.

În concluzie, predictorii pentru o evoluție fatală a infecției cu SARS-CoV-2 au fost constatați: vârsta înaintată, prezența comorbidităților, infecția secundară, elevarea indicatorilor inflamatori – toate indicând declanșarea „furtunii citokinice” de către virusul SARS-CoV-2.

2. „Campania de supraviețuire a Sepsisului: ghid de management al pacientului adult cu COVID-19 în stare critică” [3]

Lucrarea lui Alhazzani W. și a autorilor [3] constituie în sine un ghid de management al pacientului critic cu infecția cu SARS-CoV-2. Metodologic, 32 de experți consacrați în domeniu din 12 țări au pus în dezbatere răspunsul la 54 cele mai controversate întrebări și dileme de conduită clinică formulând recomandări și instrucțiuni clare pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții cu forme de evoluție severă a infecției cu COVID-19. Discuțiile au vizat următoarele subiecte: controlul infecției, probe și diagnostic de laborator, suportul hemodinamic, suportul ventilator, terapia specifică a pacienților diagnosticați cu COVID-19. Experții au generat: 4 recomandări de „cea mai bună practică” (engl., *best practice*), 9 „recomandări stricte” (engl. *strong recommendation*) și 35 de recomandări beneficiul cărora rămâne încă a fi demonstrat (engl., *weak recommendation*).

Cele 4 recomandări de „cea mai bună practică” se referă la:

a) Utilizarea măștilor respiratorii cu grad înalt de protecție (respiratoare N95, FFP2 sau echivalentul acestora) adițional la echipamentul de protecție personală (mănuși, halat, vizieră/ ochelari de protecție) pentru personalul medical și auxiliar implicat în realizarea procedurilor generatoare de aerosoli la pacienții cu COVID-19 din secțiile ATI.

b) Efectuarea procedurilor generatoare de aerosoli la pacienții din ATI diagnosticați cu COVID-19 în încăperi cu presiune negativă.

c) Manopera de protezare a căii aeriene la pacienții cu COVID-19 va fi realizată de medicul specialist cu cea mai mare experiență în domeniu, în scop de a minimiza numărul de tentative și, implicit, riscul de transmitere a infecției.

d) La pacientul adult cu infecția COVID-19 și care beneficiază de ventilare non-invazivă cu presiune pozitivă (engl. *non-invasive positive pressure ventilation*, NIPPV) sau canula nazală cu flux înalt (engl., *high flow nasal cannula oxygen*, HFNC), se recomandă monitorizarea riguroasă a parametrilor ventilatori, pentru a surprinde în timp util o eventuală deteriorare a sistemului respirator cu necesitatea conversiei la intubația timpurie, gestionată în circumstanțe non-urgente și bine controlate.

Dintre recomandările stricte de urmat:

a) Pentru resuscitarea volemică a pacientului adult cu infecția COVID-19 în stare de șoc se recomandă evitarea soluțiilor perfuzabile ce conțin hidroxiethyl amidon.

($p<0.001$), underlying diseases ($p=0.0069$), presence of secondary infection and laboratory test results (white blood cell counts, absolute values of lymphocytes, platelets, albumin, total bilirubin, blood urea nitrogen, blood creatinine, myoglobin, cardiac troponin, C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6)) between the two groups: survivors and deaths. There was no difference in the sex ratio ($p=0.43$). Also, there were analyzed survival times of the enrolled patients in the death group, where were revealed 2 critical periods: day 14 and 22 from the onset.

In conclusion, as predictors of a lethal outcome in COVID-19 infection cases are: older age, the presence of underlying diseases, the presence of secondary infection and elevated inflammatory tests in the blood – all of them indicating to SARS-CoV-2-activated “cytokine storm syndrome”.

2. “Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)” [3]

The article of Alhazzani W. and colleagues [3] represent a management guide for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. Methodologically speaking, they formed a discussion group of 36 experts from 12 countries, where they debated on the 54 most encountered controversies and clinical practice dilemmas, formulating clear recommendations and instructions for reducing morbidity and mortality in patients with severe forms of COVID-19 infection. The main themes of discussions were: infection control, laboratory diagnosis and specimens, hemodynamic support, mechanical ventilator support, COVID-19 patients specific therapy. The experts panel generated: 4 best practice statements, 9 strong recommendations, and 35 weak recommendations.

The 4 “best practice” recommendations are regarding to:

a) Is recommended to use fitted respirator masks (N95 respirators, FFP2, or their equivalent) for healthcare workers which perform aerosol generating procedures on patients with COVID-19 in the Intensive Care Unit (ICU), in addition to other personal protective equipment (i.e. gloves, gown, and eye protection, such as are the face shield or special goggles).

b) Is recommended to perform aerosol generating procedures on ICU COVID-19 confirmed patients in a room with negative pressure.

c) Endotracheal intubation of COVID-19 patients requiring ventilator support should be performed by the healthcare worker who is the most experienced with airway management, in order to minimize the number of attempts and risk of infection spread.

d) In adults with COVID-19 infection receiving non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) or high flow nasal cannula oxygen (HFNC), is recommended close monitoring for worsening of respiratory function, and if necessary, early intubation in a controlled setting.

Among strong recommendations are:

a) Is not recommended to use hydroxyethyl starches for the acute hemodynamic resuscitation of adults with COVID-19 infection and shock.

b) Pentru pacientul adult cu infecția COVID-19 în stare de șoc se recomandă evitarea dopaminei atunci când este disponibilă norepinefrina.

c) Pentru pacientul adult cu infecția COVID-19, se sugerează analizarea situației în vederea inițierii suplimentării de oxigen dacă saturația oxigenului periferic (SpO_2) este $<92\%$ și se recomandă strict suplimentarea oxigenului dacă SpO_2 este $<90\%$.

d) La pacientul adult cu insuficiență respiratorie hipoxemică relaționată cu COVID-19 și care beneficiază de oxigenoterapie se recomandă ca valoarea țintă a SpO_2 să nu depășească 96% .

e) La pacientul adult cu formă severă de COVID-19 și ARDS (engl., *acute respiratory distress syndrome*) care beneficiază de ventilație mecanică se recomandă ventilația mecanică pulmonară cu volume curente mici ($4-8$ ml/kg) în detrimentul volumelor mari (>8 ml/kg).

f) La pacientul adult cu formă severă de COVID-19 și ARDS care beneficiază de ventilație mecanică se recomandă presiuni platou (P_{plat}) de <30 cm H_2O .

g) La pacientul adult cu formă severă de COVID-19 și ARDS formă moderată până la severă și care beneficiază de ventilație mecanică se recomandă utilizarea strategiei unui PEEP mai mare versus un PEEP de valoare mică. Observații: în cazul utilizării unui PEEP mai mare medicul specialist trebuie să monitorizeze pacienții pentru a evita barotraumatismul.

h) În cazul utilizării manevrelor de recrutare, nu se recomandă recurgerea la recrutarea în trepte (PEEP crescând).

Administrarea corticosteroizilor, strategia conservatoare restrictivă pentru fluide, inhalarea de oxid nitric, administrarea de rutină a antibioticelor, a plasmei convalescente, a preparatelor antivirale, a interferonilor recombinanți (engl., *recombinant interferons*, rIFNs), precum și administrarea de clorochină, hidroxiclorochină și tocilizumab rămân controversate, la momentul publicării ghidului nefiind încă demonstrat prin studii beneficiul administrării acestora la pacientul cu formă medie și severă a infecției COVID-19.

3. „Enzima de conversie a angiotensinei 2 ca și receptor pentru SARS-CoV-2: mecanisme moleculare și țintă cu potențial terapeutic”[4].

De-a lungul ultimului an, în lupta cu infecția SARS-CoV-2, au fost testate o serie de medicamente, majoritatea dintre care nu și-au dovedit eficacitatea. Patobiologia infecției cu SARS-CoV-2 nefiind complet elucidată până în prezent. Articolul dezbate potențialul receptorului pentru enzima de conversie a angiotensinei 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) drept țintă terapeutică specifică.

Virusul SARS-CoV-2 a fost supus secvențierii, iar analiza filogenetică a detectat proveniența acestuia de la lilieci, gazda intermediară nefiind încă definitiv confirmată. Totodată, există multe similitudini între virusurile SARS-CoV-2 și SARS-CoV original, una dintre care este afinitatea și legarea puternică de ACE2 prin intermediul unei catene proteice, demonstrată atât în studii biochimice de interacțiune, cât și în rezultatul analizei structurale a cristalelor [5]. Pe modelul rodent, a fost demonstrată relația dintre populația crescută de receptori ACE2 și

b) If norepinephrine is available, is not recommended to use dopamine in adult patients with COVID-19 infection and shock.

c) In adult patients with COVID-19 infection, is suggested to start oxygen supplementation in case if the peripheral oxygen saturation (SpO_2) is $<92\%$, and is recommended to start oxygen supplementation if SpO_2 is $<90\%$.

d) In adult patients with COVID-19 infection and acute hypoxemic respiratory failure on oxygen therapy, is recommended to maintain the SpO_2 not higher than 96% .

e) In adult patients with severe forms of COVID-19 and ARDS, beneficiary of mechanical ventilation, is recommended to use low tidal volume (V_t) ventilation ($4-8$ ml/kg of predicted body weight), instead of higher V_t (>8 ml/kg).

f) For adult patients with COVID-19 and ARDS, beneficiary of mechanical ventilation, is recommended to maintain the target plateau pressures (P_{plat}) of <30 cm H_2O .

g) For adult patients with COVID-19 and moderate to severe ARDS, beneficiary of mechanical ventilation, is suggested to use a higher positive end expiratory pressure (PEEP) strategy, instead of a lower PEEP strategy. Remarks: in case of use of a higher PEEP strategy (i.e. PEEP >10 cm H_2O), patients should closely be monitored for barotrauma.

h) In case if recruitment manoeuvres are used, is not recommended to use staircase (incremental PEEP) recruitment manoeuvres.

Corticosteroids administration, fluid-restricted conservative strategy, nitric oxide inhalation, routine administration of antibiotics, convalescent plasma obtained from patients who have recovered from COVID-19 transfusion, antiviral drugs, recombinant interferons (rIFNs), and administration of chloroquine, hydroxychloroquine and tocilizumab remained controversial, at the time of publication of the guide, not being yet demonstrated by studies the benefit of their administration to the patient with moderate and severe form of COVID-19 infection.

3. “Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target”[4].

Over the past year, a number of pharmaceuticals already have been tested in an effort to fight against pandemic with SARS-CoV-2 infection, but most of them have not been shown to be effective. The underlying pathobiology of SARS-CoV-2 infection has not been fully elucidated up to this moment. The article discusses the potential of the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a specific therapeutic target.

SARS-CoV-2 virus has been sequenced and a phylogenetic analysis found out that it has a bat origin, with a diversity of possible intermediate hosts, but with no definitive confirmation. At the same time, there are many similarities between the SARS-CoV type 2 virus and original SARS-CoV. One of them is the affinity and strong bind of the SARS-CoV spike protein unit to human ACE2, demonstrated by both biochemical interaction studies and crystal structure analysis [5]. In a mouse model, it was demonstrated the relationship between increased ACE2 population and severity of lesions. Therefore,

severitatea leziunilor. Prin urmare, ACE2 favorizează legarea, pătrunderea și replicarea virală intracelulară. În același timp, calea patogenetică a renin-angiotensinei, privită și prin prisma reducerii populației de receptori pentru ACE2, reprezintă un important mecanism protectiv, care este compromis ca urmare a leziunii pulmonare asociată infecției cu SARS-CoV-2.

ACE2 au fost detectați și într-o serie de alte țesuturi extrapulmonare: endoteliu, cord, rinichi și intestin. Astfel, poate fi explicat și sindromul disfuncției multiple de organe constat adesea la pacienții diagnosticați cu infecția COVID-19 pe de o parte, pe de altă parte, densitatea înaltă a receptorilor ACE2 în celulele endoteliului lumenului intestinal confirmă ipoteza transmiterii infecției date prin utilizarea în alimentație a produselor din piața Wuhan, considerată ca punct de izbucnire a focarului.

Odată dovedit faptul că ACE2 este receptorul pentru SARSCoV-2, grupul de autori propun sondarea a 4 direcții de bază în procesul de cercetare și elaborare a unui vaccin:

a) vaccinul ce ar avea ca țintă catena proteică ce asigură legarea SARS-CoV-2 de ACE2;

b) odată ce s-a demonstrat că expunerea inițială a catenei proteice la serin-proteaza transmembranară 2 (TMPRSS2, *engl. transmembrane protease serine 2*) este esențială pentru intrarea și răspândirea virusului SARS-CoV-2 prin interacțiunea cu receptorul ACE2, o altă pistă de luptă ar fi camostat mesilatul – inhibitorul TMPRSS2;

c) situs-urile propriu-zise de interacțiune dintre ACE2 și SARS-CoV au fost identificate până la nivel de atomi, la moment derulându-se studii similare și pentru ACE2 și SARS-CoV-2. Astfel, situs-urile ar putea fi țintite cu anticorpi sau molecule mai mici;

d) pe modelul rodent s-a constatat cum că virusul SARS-CoV reduce ACE2 (dar nu ACE) prin legarea catenei sale proteice, contribuind la leziuni pulmonare severe. Prin urmare, o cantitate excesivă de ACE2 s-ar putea lega competitiv cu SARS-CoV-2 atât pentru a neutraliza virusul, cât și pentru a menține funcționalitatea celulară a ACE2, care reglează prin feed-back negativ sistemul renin-angiotensină pentru a proteja plămânul de leziuni. Astfel, se cercetează ipoteza tratamentului cu o formă solubilă de ACE2 care ar putea reduce viteza intrării virusului în celulă și, ca urmare, răspândirea virală, dar și ar proteja plămânul de leziuni.

4. „Risc trombotic înalt la pacienții cu forme severe ale infecției cu SARS-CoV-2: studiu multicentric prospectiv de cohortă” [6].

Studiul prospectiv, multicentric, de cohortă, al lui Helms J. și a coautorilor [6] urmărește pacienți din 4 unități de Terapie Intensivă (Franța) (2 instituții medicale) și își propune să investigheze riscul trombotic în cazul pacienților cu ARDS ca formă severă a infecției cu SARS-CoV-2. În acest scop se înregistrează o serie de parametri comparativi între cele două loturi: ARDS de etiologie non-COVID-19 (lot retrospectiv 2013-2019) și ARDS asociată infecției COVID-19 (lot prospectiv 03-31 martie 2020). Pacienții cu ARDS asociată COVID-19 (n=77) au dezvoltat semnificativ mai multe complicații trombotice în comparație cu pacienții cu ARDS non-COVID-19 (n=145) (11,7

human ACE2 receptor mediates binding, viral entry and replication in the cells. At the same time, if analysed through the downregulation, the renin-angiotensin pathway represents an important protective mechanism which is compromised as a result of pulmonary lesion associated with SARS-CoV-2 infection.

ACE2 receptors has also been detected in a number of other extrapulmonary tissues: endothelial, heart, kidneys and intestines. That is how can be explained multiple organ dysfunction syndrome witnessed in COVID-19 patients on one hand, on the other hand high ACE2 receptor density inside human gut epithelium confirms the hypothesis of intestine as an entry site for SARS-CoV-2, hypothetically initiated by eating food from the Wuhan market, the supposed site of the outbreak.

Once proven that ACE2 is the receptor for SARSCoV-2, the group of authors proposes to test 4 basic directions in the process of research and development of a vaccine:

a) the vaccine based on spike subunit protein and on the fact that ACE2 is the SARSCoV-2 receptor;

b) it was demonstrated that initial spike protein exposure to transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) is essential for SARS-CoV-2 entrance and spread by interaction with ACE 2 receptor. So, the camostat mesylate – a serine protease inhibitor – may be another interesting chance;

c) the interaction sites between ACE2 receptors and SARS-CoV have been recently identified at the atomic level; similar studies are now conducted for interactions between ACE2 and SARS-CoV-2. Thus, this sites could be targeted with antibodies or smaller molecules;

d) On mice model it was reported that SARSCoV downregulates ACE2 protein (but not ACE) by binding to its spike protein and by this contributing to severe lung injury. Thus, in order to protect the lung from the injuries, an excessive quantity of ACE2 could competitive bind SARS-CoV-2 for both to neutralise the virus and to maintain cellular functionality of ACE2, which regulates by negative feed-back the renin-angiotensin system. So, it is considered the hypothesis of treatment with an ACE2 soluble form, which could reduce the speed of virus entrance into the cells and protect the lung from lesions.

4. “High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study” [6].

The multicenter prospective cohort study conducted by Helms J. and coauthors [6] follows patients from 4 French ICUs (2 medical institutions) and investigates the thrombotic risk in severe SARS-CoV-2 form patients with ARDS. There were registered a series of comparativ parameters between 2 trials: non-COVID-19 ARDS (retrospective trial 2013-2019) and ARDS associated to COVID-19 infection (prospective trial 03-31 march 2020). Patients with COVID-19 ARDS (n=77) developed significantly more thrombotic complications in comparison with non-COVID-19 ARDS patients (n=145) (11.7 vs. 2.1%, p<0.008), usually pulmonary embolism (n=25, 16.7%). Coagulation parameters were find to be different in this 2 study groups. Even though it were prescribed anticoagulation, a high

vs. 2,1%, $p < 0,008$), în mare parte reprezentată de embolismul pulmonar ($n=25$, 16,7%). De asemenea, parametrii de coagulare au fost diferiți în ambele grupuri de studiu. Cu toate că în schema de tratament al pacienților cu ARDS asociată COVID-19 a inclus și tratament anticoagulant, la un număr relativ mare de pacienți au fost înregistrate complicații trombotice potențial letale, sugerând necesitatea creșterii dozelor anticoagulantelor convenționale.

5. „Pneumonia COVID19: tratamente respiratorii diferite pentru fenotipuri diferite?” [7]

Grupul de lucru pentru Campania de Supraviețuire a Sepsisului (*engl., Surviving Sepsis Campaign*) a reactualizat recomandările, reiterând că „managementul pacienților cu infecția COVID-19 care beneficiază de suport ventilator, trebuie să fie similar cu cel al pacienților cu insuficiență respiratorie acută din ATI [2]. Cu toate că pneumonia asociată formelor severe de evoluție a maladiei COVID-19 întrunește criteriile definiției Berlin a ARDS [8], totuși, Gattinoni L. și autorii [7] înaintează ipoteza că această entitate nozologică ar putea fi mult mai specifică, dat fiind faptul că, în infecția cu SARS-CoV-2, hipoxemia severă se asociază în multe cazuri cu o complianță pulmonară normală. În timp ce în cadrul ARDS această combinație contradictorie nu se atestă aproape niciodată. Deși majoritatea cu o hipoxemie severă de etiologie unică (SARS-CoV-2), pacienții pot prezenta tablouri pulmonare diferite: de la o respirație normală (hipoxemia „ silențioasă”) până la una sever dispneică; receptivă la oxidul nitric sau total refractară; profund hipocapnică sau normo/hipercapnică; responsivă la ventilația în decubit ventral sau nu. În concluzie, aceeași boală se prezintă printr-o neuniformitate impresionantă a simptomatologiei respiratorii.

Astfel, în dependență de severitatea infecției, rezerva fiziologică și comorbidități, responsivitatea ventilatorie la hipoxemie, timpul scurs de la apariția primelor simptome până la adresarea după consult medical specializat se conturează două „fenotipuri” primare (Tabelul 2) [7]:

a) Tipul L, caracterizat prin elastanță scăzută (complianță crescută), raport ventilație-perfuzie jos, greutate pulmonară mică și grad de recrutabilitate redus.

b) Tipul H, caracterizat prin elastanță înaltă, sunt dreapta-stânga ridicat, greutate pulmonară mare și grad înalt de recrutabilitate.

Așadar, tipul L și tipul H de evoluție a formelor severe a infecției COVID-19 pot fi identificate la CT pulmonar sau indirect prin semne și simptome clinice (complianța și recrutabilitatea sistemului respirator). Primul pas al tratamentului este administrarea unei fracții mai mari de oxigen la inspir, și tipul L va răspunde bine la această terapie cu condiția că deocamdată este păstrat minut-volumul ventilator al pacientului. Identificarea tipului de evoluție a leziunii pulmonare este crucială, dat fiind faptul că tratamentul este ușor diferit. În cazul în care pacientul devine hipercapnic, tipul L poate fi ventilat cu volume inspiratorii mai mari (>6 ml/kg, până la 8-9 ml/kg), fără riscul de leziune pulmonară cauzată de ventilarea mecanică. Acest lucru se datorează unei complianțe pulmonare mai mari. Însă valoarea PEEP-va fi redusă (8-10 mmH₂O), dată fiind recrutabilitatea joasă și riscul unei instabilități hemodinamice. Din

number of patients with ARDS secondary to COVID-19 infection developed potentially lethal thrombotic complications, suggesting the necessity to increase the conventional anticoagulants doses.

5. “COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?” [7]

Surviving Sepsis Campaign panel group of authors has updated recommendations, reiterating that “the management of patients with COVID-19 infection receiving ventilator support should be similar to that of patients with acute respiratory failure in ICU” [2]. Although pneumonia associated with severe forms of COVID-19 meets the criteria of the Berlin definition of ARDS [8], however, Gattinoni L. and the authors [7] hypothesize that this nosological entity could be much more specific, given the fact that in many cases of SARS-CoV-2 infection severe hypoxemia is associated with a normal lung compliance. While in ARDS this contradictory combination is almost never seen. Although most of patients have severe hypoxemia of same etiology (SARS-CoV-2), their lung conditions may be presented different: from normal breathing (“silent” hypoxemia) to severe dyspnea; receptive to nitric oxide or not at all; deeply hypocapnic or normo/ hypercapnic; responsive to prone ventilation or not. In conclusion, the same disease is presented by an impressive non-uniformity of respiratory symptoms.

Thus, depending on the severity of the infection, on the physiological reserve and comorbidities of certain patient, the ventilatory responsiveness to hypoxemia, the time elapsed from the the first symptoms appearance till the first medical consultation could be outlined two primary “phenotypes” (Table 2) [7]:

a) Type L, which is characterized by low elastance (i.e., high compliance), low lung weight, low ventilation-to-perfusion ratio and low degree of recruitability .

b) Type H, which is characterized by high elastance, high lung weight, high right-to-left shunt and high degree of recruitability.

Therefore, type L and type H of severe forms of COVID-19 evolution could be identified at pulmonary CT or indirectly by clinical signs and symptoms (compliance and recruitability degree of the lungs). The first step of treatment is to administer a higher fraction of inspired oxygen and, in case of type L, it will respond well to this therapy provided that the patient’s minute ventilation is maintained. Identifying the type of evolution of the lung lesion is crucial, because the treatment for each case is slightly different. If the patient becomes hypercapnic, type L could be ventilated with larger Vt (>6 ml/kg, up to 8-9 ml/kg), without the risk of ventilator associated lung injury. This is due to a higher lung compliance. But the PEEP should be reduced (8-10 mm H₂O) because of low recruitability and risk of hemodynamic failure. On the contrary, type H will be approached as a severe ARDS: high PEEP values (if hemodynamically tolerated), prone ventilation, extracorporeal lung support. Another important issue would be that early intubation of the trachea in case of type L pattern can convert it to type H [7].

Tabelul 2. Fenotipuri ale pneumoniei COVID-19.**Table 2.** COVID-19 pneumonia phenotypes.

Tipul L / L type	Tipul H / H type
<i>Elastanță redusă</i> Compliance normală sau apropiată de cea a normei indică prezența unei cantități normale de gaz în pulmoni [9]. <i>Low elastance</i> <i>The normal or nearly normal compliance indicates the presence of a normal amount of gas in the lung [9].</i>	<i>Elastanță înaltă</i> Reducerea volumului de gaz datorită edemului crescut explică creșterea recului pulmonar. <i>High elastance</i> <i>The reduction in gas volume due to increasing oedema explains the increase of lung elastance.</i>
<i>Raport ventilație/perfuzie redus</i> Din moment ce volumul aerului este aproape normal, hipoxemia poate fi explicată prin perturbarea reglării perfuziei și a vasoconstricției hipoxice. Drept urmare, la această etapă, presiunea în artera pulmonară ar trebui să fie aproape de cea normală. <i>Low ventilation-to-perfusion (VA/Q) ratio</i> <i>Since the gas volume is nearly normal, hypoxemia may be explained by impaired regulation of perfusion and by hypoxic vasoconstriction. As a result, at this stage, the pressure in pulmonary artery should be very close to the normal value.</i>	<i>Șunt dreapta-stânga înalt</i> Fapt datorat fracției de debit cardiac care perfuzează țesutul neaerat care se dezvoltă în regiunile pulmonare susceptibile din cauza edemului și a presiunii suprapuse. <i>High right-to-left shunt</i> <i>This is due to that fraction of cardiac output that is perfusing the non-aerated tissue, developed in the damaged lung regions due to the oedema and overlapping pressure.</i>
<i>Masă pulmonară redusă</i> La CT pulmonar sunt prezente doar opacități în „sticlă mată”, localizate cu predilecție subpleural și de-a lungul fisurilor pulmonare. În consecință, se înregistrează doar o creștere moderată a masei pulmonare. <i>Low lung weight</i> <i>On CT scan are present only "ground-glass" localized mostly subpleurally and along the lung fissures. As a result, it is registered only a moderately increased lung weight.</i>	<i>Masă pulmonară mare</i> Analiza cantitativă la CT pulmonară revelează o creștere semnificativă a greutății pulmonare (>1,5 kg), proporțională cu severitatea formei de ARDS [11]. <i>High lung weight</i> <i>Quantitative analysis of the CT scan revealed a significant increase in lung weight (>1.5 kg), proportional to severity of ARDS [11].</i>
<i>Grad redus de recrutabilitate pulmonară</i> Zonele de țesut neaerat sunt mici, în consecință, și recrutabilitatea este modestă [10]. <i>Low lung recruitability</i> <i>The zones of non-aerated tissue are very low. Consequently, the recruitability is modest [10].</i>	<i>Grad înalt de recrutabilitate pulmonară</i> Ca și în cazul unui ARDS sever, cantitatea crescută de țesut neaerat este asociată cu recrutabilitate crescută [10]. <i>High lung recruitability</i> <i>Like in severe ARDS, the increased amount of non-aerated tissue is associated with increased recruitability [10].</i>

contra, tipul H se va trata ca un ARDS sever: valori de PEEP înalte (în cazul în care este tolerat hemodinamic), ventilare în decubit ventral, suport pulmonar extracorporal. O altă atenționare importantă ar fi că intubarea precoce a traheei în caz de tipar L îl poate converti în tipul H [7].

6. "Examenul ultrasonografic al pulmonilor în cazul pneumoniei provocate de noul tip de coronavirus pandemic 2019-2020" [12].

Având în vedere că modificările pulmonare pot apărea la CT înaintea semnelor și simptomelor clinice, iar transportarea intraspitalicească a pacientului infectat cu COVID-19 cu hipoxemie și instabilitate hemodinamică reprezintă adesea o provocare pentru medicul ATI, grupul de autori a lui Peng Q. [12] propun screening-ul cu ajutorul ultrasonografiei pulmonare, care, reprezintă o metodă echivalentă CT-lui pulmonar și net superioară radiografiei toracice, realizată repetat la patul pacientului (Tabelul 3).

În același timp, autorii atenționează că una din limitările examenului ultrasonografic pulmonar este că acesta nu poate detecta leziunile pulmonare mai profunde, plămânul aerat blocând propagarea undelor. Astfel, pentru a fi vizibilă la examinarea ultrasonografică, afectarea trebuie să se extindă până la suprafața pleurală. CT toracic este indicat pentru detectarea pneumoniei care nu ajunge la suprafața pleurală.

6. "Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic" [12].

Because of the fact that pulmonary changes on CT often occur before appearance of clinical signs and symptoms, and in-hospital transportation of the COVID-19-infected patient with hypoxemia and hemodynamic instability is a real challenge for the ICU physician, Peng Q.'s group of authors [12] propose a screening method using pulmonary ultrasonography. This is a method equivalent to lung CT and clearly superior to chest radiography, which may be repeated as many times as needed at the patient's bed (Table 3).

At the same time, the authors warn that one of the limitations of lung ultrasound examination is that it cannot detect deeper lung lesions, because the aerated lung blocks the propagation of the waves. Thus, in order to be visible on ultrasound examination, the damage must extend to the pleural surface. Pulmonary CT is indicated for the detection of pneumonia that does not reach the pleural surface.

7. "Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China" [13].

The National Health Commission of China (Wuhan) shares its experience regarding the crisis in the healthcare system: the large avalanche of patients in need of medical care, with severe forms of COVID-19 infection inclusively, the lack of

Tablelul 3. Tabloul pulmonar imagistic în infecția cu SARS-CoV-2: CT vs. USG [12].**Table 3.** Chest CT vs. USG pulmonary characteristics of SARS-CoV-2 infection [12].

CT	USG
Îngroșarea pleurei. <i>Thickened pleura.</i>	Îngroșarea liniei pleurale. <i>Thickened pleural line.</i>
Opacitate în „sticlă mată” și efuziune pleurală. <i>“Ground glass” shadow and effusion.</i>	Linii B (multifocale, confluențe sau discrete). <i>B lines (multifocal, confluent or discrete).</i>
Opacitate de infiltrare pulmonară. <i>Shadow of pulmonary infiltration.</i>	Linii B confluențe. <i>Confluent B lines.</i>
Consolidare subpleurală. <i>Subpleural consolidation.</i>	Consolidări mici (centromerice). <i>Small (centomeric) consolidations.</i>
Consolidări translobare. <i>Translobar consolidation.</i>	Consolidări translobare și non-translobare. <i>Both non-translobar and translobar consolidation.</i>
Efuziunea pleurală este rară. <i>Rarely pleural effusion.</i>	Efuziunea pleurală este rară. <i>Rarely pleural effusion.</i>
Afectarea a mai mult de 2 lobi. <i>More than two lobes affected.</i>	Distribuție multilobară a abnormalităților. <i>Multilobar distribution of abnormalities.</i>
Stadiu timpuriu – imagini negative sau atipice, stadiu tardiv – opacități difuze în „sticlă mată” cu progresarea consolidării. <i>In early stage – negative or atypical in lung CT images, but with the progress of the disease – diffuse scattered or “ground glass” shadow, with progressive lung consolidation.</i>	Focalizarea liniilor B constituie caracteristica principală a fazei timpurii și a infecției moderate, iar sindromul interstițial alveolar este caracteristic pentru progresarea maladiei și pacientul în stare critică. Liniile A sunt decelate deja în stadiul de convalescență. Îngroșarea liniei pleurale cu linii B neuniforme se observă la pacienții cu fibroză pulmonară. <i>The main characteristic of the early stage and mild infection are focal B lines, while the alveolar interstitial syndrome is the main characteristic of the progressive stage and critically ill patient. Lines A usually are observed in the convalescence. Thickening of pleural line with non-uniform B lines could be revealed in patients with pulmonary fibrosis.</i>

7. „Criza din serviciul terapiei intensive și recomandări în timpul epidemiei COVID-19 din China” [13].

Comisia Națională pentru Sănătate din China (Wuhan) își împărtășește experiența cu referire la criza din sistemul de sănătate: avalanșa mare de pacienți care necesită îngrijiri medicale, inclusiv cu forme severe ale infecției cu COVID-19, insuficiența de aparataj pentru suport ventilator (atât non-invaziv, cât și invaziv), lipsa personalului medical pregătit în domeniu pe diverse segmente, insuficiența de paturi pentru internarea tuturor celor ce prezintă indicații pentru spitalizare. Modelarea matematică cu precizarea numărului așteptat de pacienți ar fi o soluție. Astfel, din alte zone ale țării pot fi mobilizate în timp util resursele umane și logistice necesare.

O altă provocare legată de virusul SARS-CoV-2 este și faptul că durata de la debutul primelor simptome până la instalarea insuficienței respiratorii este >7 zile, pacienții diagnosticați cu insuficiență respiratorie devenind hipoxemici cu mult înainte de apariția semnelor clinice („hipoxemie silențioasă”), 30-50% dintre pacienți prezentând comorbidități. În acest context, metodele tradiționale de screening al pacienților cu potențial de evoluție severă, gen qSOFA (engl., *quick sequential organ failure assessment*) sau NEWS (engl., *new early warning score*) sunt mai puțin eficiente. Grupul de autori recomandă identificarea biomarker-ilor specifici pentru formele cu evoluție severă, fapt ce ar da posibilitatea de a detecta și individualiza din start tratamentul acestor pacienți.

O preocupare aparte o constituie factorii de risc asociați cu mortalitatea relaționată cu infecția COVID-19. În lotul celor care nu au supraviețuit infecției cu SARS-CoV-2 s-au înregistrat mai frecvent: vârsta înaintată, apartenența de sex mascu-

ventilatory support equipment (both non-invasive and invasive), the lack of medical staff trained in various segments of the field, the insufficiency of beds for the hospitalization of all those who present indications for admission. Mathematical modeling with the prediction of the expected number of patients might be a solution. Thus, the necessary human and logistical resources could be mobilized in a timely manner from other areas of the country.

Another challenge related to the SARS-CoV-2 virus is that the duration from the onset of the first symptoms to the onset of respiratory failure is >7 days. This means that patients diagnosed with respiratory failure became hypoxemic long before clinical signs appear (“silent hypoxemia”) and 30-50% of patients have comorbidities. In this context, traditional screening methods for patients with potential for severe evolution, such as quick sequential organ failure assessment (qSOFA) or new early warning score (NEWS) are less effective. The group of authors recommend identification of specific biological markers for severe disease evolution, which would make possible to detect them and individualize their treatment from the very beginning.

An issue of particular concern represent the risk factors for COVID-19 related mortality. In the group of those who did not survive the SARS-CoV-2 infection were registered more frequently: advanced age, male gender, hypertension, diabetes, ischemic heart disease. Only 25% of the patients who did not survive the SARS-CoV-2 infection benefited from artificial pulmonary ventilation or oxygenation through the extracorporeal membrane. The causes are the lack of specialized medical staff, lack of equipment and apparatus, delayed intubation,

lin, hipertensiune arterială, diabetul zaharat, boala ischemică a cordului. Doar 25% din cei decedați au beneficiat de ventilație pulmonară artificială sau oxigenare prin membrană extracorporală, cauzele invocate fiind lipsa personalului medical specializat, lipsa echipamentelor și aparaturii, tergiversarea intubării, lipsa unei farmacoterapii eficiente, indisponibilitatea unui protocol internațional standardizat de management al ARDS-lui provocat de noul tip de coronavirus.

8. „Cum ar putea fi balansate infarctul acut al miocardului și infecția cu COVID-19: protocoalele Spitalului Clinic din Provincia Sichuan” [14].

Zeng J. și colegii prezintă protocoale de management al pacientului cu infarct acut al miocardului (IMA), atât cu elevarea segmentului ST (engl., *ST-segment elevated myocardial infarction*, STEMI), cât și non-STEMI, în contextul pandemiei COVID-19, când diagnosticarea și tratamentul urgent al IMA este vădit afectat. Astfel, se va respecta principiul de adresare la cea mai apropiată instituție medicală ce deține tehnologia de intervenție coronariană percutană primară (PCI), cu evitarea transportului public. Pacienții care prezintă IMA concomitent cu simptomatologie respiratorie (febră, tuse etc.) vor fi testați și izolați, cu inițierea tratamentului de reperfuție în caz de IMA STEMI, lipsa contraindicațiilor pentru tromboliză și încadrare în fereastra terapeutică. Din moment ce pacientul se va recupera după pneumonia suportată și va prezenta 2 teste negative consecutive, se va reevalua pentru PCI.

Pentru pacienții cu risc înalt și cu contraindicații pentru tromboliză, ar trebui să se analizeze riscul de infecție și beneficiul PCI. Iar odată ce se va pleda în favoarea PCI, se va lucra doar pe vasul obliterat.

Puțini pacienți cu IMA non-STEMI se prezintă cu instabilitate hemodinamică și/ sau aritmie cu potențial letal. Iată de ce, pentru pacienții cu IMA non-STEMI se va aștepta rezultatul testelor serologice. Pacienții confirmați pozitivi cu infecția COVID-19 vor fi izolați și tratați, iar după recuperare se va decide necesitatea unor intervenții invazive. Pacienții instabili hemodinamic, care nu pot aștepta rezultatele testelor pentru infecția cu SARS-CoV-2, vor beneficia de intervenții în condiții de izolare.

9. „Identificarea mecanismului potențial pentru leziunea renală acută asociată cu COVID-19: studiu bazat pe analiza unicelulară a transcriptomului” [15].

Evoluția infecției cu SARS-CoV-2 se poate complica cu leziune renală acută (LRA) în 0,5-7% cazuri în populația generală și între 2,9-23% dintre pacienții internați în serviciul terapiei intensive [16]. Pan X. și echipa pun în dezbatere dacă LRA constatată la pacienții cu forme severe ale infecției cu COVID-19 este indusă de efectul citopatic al virusului sau de către răspunsul inflamator sistemic de tip „furtuna citokinică” declanșat de SARS-CoV-2.

După Zhang H. și echipa sa [4], conform modelului similar cu cel al SARS-CoV, catena proteică a noului tip de coronavirus (SARS-CoV-2) se leagă de ACE2 (receptor al celulei gazdă), catena proteică fiind astfel activată și scindată de TMPRSS, permițând virusului să elibereze peptide pentru fuziunea membranelor [4]. Prin urmare, presupun Pan X. și echipa [15], co-

lack of effective pharmacotherapy, lack of a standardized international protocol of management of COVID-19 related ARDS.

8. “How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People’s Hospital” [14].

Zeng J. and colleagues present protocols of management for patients with acute myocardial infarction (AMI), both with ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI) and non-ST-segment elevated myocardial infarction (non-STEMI), in the context of the COVID-19 pandemic, when the diagnosis and urgent treatment of AMI is clearly affected. Thus, it is preserved the principle of addressing to the nearest medical institution that owns the technology of primary percutaneous coronary intervention (PCI), avoiding public transport. Patients with AMI concomitantly with respiratory symptoms (fever, cough, etc.) should be tested and isolated, with the initiation of reperfusion treatment in case of STEMI AMI, in case if there are no contraindications for thrombolysis and they are within the reperfusion time window. Once the patient is recovered from the supported pneumonia and has 2 consecutive negative tests, he will be re-evaluated for PCI.

For the patients at high risk and with contraindications for thrombolysis, the risk of infection and the benefit of PCI should be considered. And once the argue is in favor of PCI, the procedure will only be performed for the obliterated vessel.

Very few patients with non-STEMI AMI presents with hemodynamic instability and/ or potential fatal arrhythmia. That is why, for non-STEMI AMI is indicated to wait for the results of serologic tests. Patients confirmed with SARS-CoV-2 infection should be isolated and treated, and then, after their recovery to decide regarding the necessity of invasive interventions. Hemodynamically unstable patients which can not wait for the results of the tests excluding SARS-CoV-2 infection will benefit from the isolated intervention surgery.

9. “Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis” [15].

The evolution of SARS-CoV-2 infection can be complicated by acute kidney injury (AKI) in 0.5-7% of cases in the general population and between 2.9-23% of patients admitted to the intensive care unit [16]. Pan X. and colleagues are debating whether AKI observed in patients with severe forms of COVID-19 infection is induced by the cytopathic effect of the virus or by the systemic inflammatory response of the “cytokine storm” triggered by SARS-CoV-2.

According to Zhang H. and colleagues [4], similar to the model of SARS-CoV, the spike protein of the new type of coronavirus (SARS-CoV-2) binds to ACE2 (a host cell receptor), the spike protein chain being activated and cleaved by TMPRSS, creating conditions for the virus to release peptides for the fusion with membrane [4]. Therefore, Pan X. and the team [15] assumed that co-expression of ACE2 and TMPRSS are key factors for the penetration of SARS-CoV-2 into host cells and the improvement of host conditions for SARS-CoV-2.

Thus, after the analysis of renal cells (49582 samples, 15

expresia ACE2 și TMPRSS reprezintă un factor-cheie pentru pătrunderea SARS-CoV-2 în celulele gazdă și îmbunătățirea condițiilor gazdei pentru SARS-CoV-2.

Astfel, după analiza celulelor renale (49582 mostre, 15 ri-nichi) s-a detectat localizarea concomitentă a genelor ACE2 și TMPRSS, cu o co-expresie relativ ridicată, în podocite și celulele tubilor dreپți proximali – ambele candidate pentru celulă-gazdă ideală. Cu toate că nu s-a detectat nicio diferență semnificativă în expresia genelor TMPRSS, expresia receptorului ACE2 în podocite și celule dreپți proximali a fost mai pronunțată la donatorii occidentali comparativ cu donatorii asiatici, sugerând probabilitatea că populațiile occidentale ar avea un risc mai mare de a dezvolta LRA asociată cu COVID-19.

Studiul autorilor confirmă faptul că podocitele și celulele tubilor dreپți proximali reprezintă importante celule-gazdă pentru virus, în același timp, tot ele având rol crucial în filtrare, reabsorbție și excreție. Astfel, durata de timp de la detectarea virusului SARS-CoV-2 în probele de sânge și apariția LRA constituie în medie circa 7 zile [16].

10. „Forma severă a infecției cu SARS-CoV-2: abordări practice și strategii de management pentru medicii ATI” [17].

Articolul oferă o actualizare sintetizată a datelor disponibile cu referire la infecția cu SARS-CoV-2 până în momentul publicării: răspândire exponențială (număr bazal de reproducere 2,2), boală zoonotică cu rezervor necunoscut și mod de transmitere de la-persoană-la-persoană (picăturile, aerosolii, obiecte și suprafețe infectate); timpul de supraviețuire al SARS-CoV-2 pe suprafețele uscate nu depășește 4 ore, purtarea echipamentului individual de protecție este obligatorie (educarea și pregătirea personalului medical și auxiliar având un rol crucial); perioada medie de incubare – 5,2 zile (cu potențial de extindere și la 12,5 zile), diagnostic prin reacția de polimerizare în lanț (engl., *real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction*, rRT-PCR); izolarea pacienților suspecțai sau confirmați cu infecția COVID-19 este imperativă; din totalul de pacienți diagnosticați: forme severe – 14%, mortalitate – 2%. La momentul apariției articolului nu exista o farmacoterapie specifică contra virusului și niciun vaccin competent, însă pentru pacienții în stare critică au fost administrate o serie de medicamente antivirale (remdesivir, lopinavir-ritonavir, interferon Beta-1b) care nu și-au demonstrat ulterior eficacitatea.

În ideea de a reduce din magnitudinea leziunii pulmonare, corticosteroizii au fost prescriși frecvent pentru tratamentul pacienților cu forme severe, grație declanșării reacției de tip „furtună citokinică”, atât de către virusurile SARS-CoV și MERS-CoV (engl., *Middle East respiratory syndrome coronavirus*), cât și SARS-CoV-2 [9]. Cu toate acestea, beneficiul utilizării corticosteroizilor nu a fost demonstrat. Din contra, a fost incriminată întârzierea eliminării virusurilor, creșterea încărcăturii virale și a viremiei reprezentând un argument împotriva utilizării lor. În concluzie, corticosteroizii sistemici nu ar trebui administrați de rutină, ci mai degrabă în context clinic individualizat de evoluție a maladiei.

kidneys) it was detected concomitant localization of the ACE2 and TMPRSS genes, with a relatively high co-expression, in podocytes and proximal straight tube cells – both candidates for the ideal conditions host cell. Although no significant difference was detected in TMPRSS gene expression, ACE2 receptor expression in podocytes and proximal straight cells was more pronounced in Occidental donors compared to Asian donors, suggesting the likelihood that Occidental populations would have a higher risk of developing COVID-19 related AKI. The study confirms that the podocytes and cells of the proximal straight tubes are important host cells for the virus and, at the same time, they also have a crucial role in filtration, reabsorption and excretion. Thus, the time from detection of SARS-CoV-2 virus in blood samples and the onset of AKI varies on average about 7 days [16].

10. “Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists” [17].

The article provides a summarized update of available data on SARS-CoV-2 infection up to the time of its publication: exponential spread (basal reproduction number 2.2), zoonotic disease with unknown reservoir and mode of transmission from-person-to-person (drops, aerosols, infected objects and surfaces); the survival time of SARS-CoV-2 on dry surfaces does not exceed 4 hours, the wearing of personal protective equipment is mandatory (education and training of medical and auxiliary personnel having a crucial role in this regard); average incubation period – 5.2 days (with potential for extension up to 12.5 days), diagnosed by real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR); isolation of patients suspected or confirmed with COVID-19 infection is imperative; of the total number of diagnosed patients: severe forms – 14%, mortality – 2%. At the time of the publishing of the article, there was no specific pharmacotherapy against the virus and no competent vaccine yet, but a number of antiviral drugs (remdesivir, lopinavir-ritonavir, lopinavir-ritonavir, interferon Beta-1b) were administered to critically ill patients without demonstrated efficacy.

In order to reduce the magnitude of the lung injury, corticosteroids have been frequently prescribed for the treatment of patients with severe forms associated with “cytokine storm”, targeted by both SARS-CoV and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and SARS-CoV-2 [9]. However, according to the article, the benefit of using corticosteroids has not been demonstrated. On the contrary, the delay in eliminating the viruses was incriminated, the increase in viral load and viremia being an argument against their use. In conclusion, systemic corticosteroids should not be administered routinely, but rather in an individualized clinical context of disease progression.

Conclusions

At the end of January 2020, the WHO declared a state of alert in public health about a new strain of virus that causes pneumonia – SARS-CoV-2. The virus binds to ACE2 (host cell receptor), the spike protein chain being activated and cleaved

Concluzii

La sfârșitul lunii ianuarie 2020 OMS declară stare de alertă în sănătate publică în legătură cu o nouă tulpină de virus ce cauzează pneumonie – SARS-CoV-2. Virusul se leagă de ACE2 (receptor al celulei gazdă), iar catena proteică odată fiind activată și scindată de TMPRSS, permite virusului să elibereze peptide pentru fuziunea membranelor.

Drept predictorii pentru o evoluție fatală a infecției au fost constatați: vârsta înaintată, prezența comorbidităților (hipertensiune arterială, diabet zaharat etc.), infecția secundară, elevarea indicatorilor inflamatori.

Fenotipic, pneumonia asociată formelor severe de COVID-19 poate lua 2 forme – tipul L și tipul H – care din punct de vedere al suportului ventilator se vor gestiona în mod diferit.

Datorită avalanșei mari de pacienți, sistemele de sănătate din lume s-au pomenit într-o veritabilă criză logistică, de echipamente, triaj și resurse umane. Comunitatea de cercetare științifică s-a autosesizat și a realizat cercetări, însă, până la momentul scrierii prezentului articol, deși testate, nu au fost demonstrate beneficiile unor tratamente farmacologice specifice. Studiile clinice continuă, derulându-se și în 2021, pentru a veni cu soluții pentru cele mai stringente dileme clinice.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interes, financiar și nonfinanciar, asociat cu subiectul acestei lucrări.

Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit în mod egal la realizarea manuscrisului. Ambii autori au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

Referințe / references

1. Mahase E. Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *British Medical Journal*, 2020; 368: m641.
2. Ruan Q., Yang K., Wang W. *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 2020; 46 (5): 846-848. (<https://rdcu.be/ceSB8>)
3. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi M. Y. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*, 2020; 46: 854-887 (<https://rdcu.be/b5YGT>).
4. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*, 2020; 46 (4): 586-590 (<https://rdcu.be/ceSDz>).
5. Wan Y., Shang J., Graham R. *et al.* Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*, 2020; 94 (7): e00127-20.
6. Helms J., Tacquard Ch., Severac F. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 2020; 46 (6): 1089-1098.
7. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. *et al.* COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*, 2020; 46 (6): 1099-1102 (<https://rdcu.be/b4KuE>).
8. Force ARDSIT, Ranieri V., Rubenfeld G., Thompson B. *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*, 2012; 307 (23): 2526-2533.

by TMPRSS, allowing the virus to release peptides for membrane fusion.

Advanced age, the presence of comorbidities (hypertension, diabetes, etc.), association of a secondary infection, elevated inflammatory indicators are recognised predictors for a potential fatal evolution.

Phenotypically, COVID-19 associated severe forms pneumonia can take 2 forms – L type and H type – which in terms of mechanical ventilator support will be managed differently.

Due to the large avalanche of patients, the world's health-care systems have found themselves in a challenging logistical crisis of equipment, triage and human resources. The scientific research community carried out many researches. Although tested, until the time of writing of the present literature review, the benefits of specific pharmacological treatments have not been demonstrated. Clinical trials continue, taking place in 2021, to come up with solutions to the most pressing clinical dilemmas.

Declaration of conflict of interest

The authors declare the lack of financial and non-financial conflict of interest associated with the subject of this paper.

Authors' contribution

Both authors contributed equally to the creation of the manuscript. Both authors read and approved the final version of the manuscript.

9. Gattinoni L., Pesenti A., Avalli L. *et al.* Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. The American review of respiratory disease. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 136 (3): 730-736.
10. Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M. *et al.* Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2006; 354 (17): 1775-1786.
11. Maiolo G., Collino F., Vasques F. *et al.* Reclassifying acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018; 197 (12): 1586-1595.
12. Peng Q., Wang X., Zhang L. *et al.* Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*, 2020; 46 (5): 849-850 (<https://rdcu.be/ceSE4>).
13. Xie J., Tong Z., Guan X. *et al.* Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*, 2020; 46 (5): 837-840 (<https://rdcu.be/ceSFd>).
14. Zeng J., Huang J. and Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med*, 2020; 46 (6): 1111-1113 (<https://rdcu.be/ceSFI>).
15. Pan X., Xu D., Zhang H. *et al.* Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*, 2020; 46 (6): 1114-1116 (<https://rdcu.be/ceSFM>).
16. Wang D., Hu B., Hu C. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020; 323 (11): 1061-1069.
17. Bouadma L., Lescure F., Lucet J. *et al.* Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*, 2020; 46 (4): 579-582 (<https://rdcu.be/ceSF2>).