



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Δείκτες παρακολούθησης σε ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 λοίμωξη

Π Ευσταθία Ποταμιάνου, Κωνσταντίνος Ποντίκης
ΜΕΘ Α' Πνευμονολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, ΝΝΘΑ 'Η Σωτηρία'

Κωνσταντίνος Ποντίκης
Παθολόγος- Εντατικολόγος
Επιμ. Α. Ε.Σ.Υ.
ΜΕΘ Α' Πνευμονολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ,
ΝΝΘΑ 'Η Σωτηρία'
Email: kostis_pontikis@yahoo.gr

Λέξεις-Κλειδιά : COVID 19, Δείκτες, IL-6, CRP, D- dimers, φερριτίνη, προκαλσιτονίνη



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Coronavirus Disease-19 (COVID-19) εμφανίστηκε στο επιστημονικό προσκήνιο το Δεκέμβριο του 2019, ξεκινώντας από την πόλη Wuhan της Κίνας. Πρόκειται για μία ιογενή λοίμωξη, ο αιτιολογικός μικροβιολογικός παράγοντας της οποίας ονομάζεται SARS-CoV-2, ενώ στις πρώιμες βιβλιογραφικές αναφορές καταγράφεται και ως 2019-nCoV. Δύο σημαντικά χαρακτηριστικά του SARS-CoV-2, η μεγάλη περίοδος επώασης και η χαμηλή παθογονικότητα επέτρεψαν τη ραγδαία εξάπλωση του σε παγκόσμιο επίπεδο [1], [2]. Έως τις 20 Δεκεμβρίου 2020 απαριθμούνται 74.879.038 επιβεβαιωμένα κρούσματα και 1.676.236 θάνατοι σε 222 χώρες. Την ίδια περίοδο στην Ελλάδα, τα επιβεβαιωμένα κρούσματα είναι 129.584 και οι θάνατοι 4.044 [3]. Δεδομένων των διαστάσεων που έχει λάβει η πανδημία της COVID-19, ένα σημαντικός αριθμός ανθρώπων νοσεί και θα νοσήσει στο άμεσο μέλλον από SARS-CoV-2 και είναι επιβεβλημένη ανάγκη η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου που θα μπορούν να προΐδεάζουν τους θεράποντες ιατρούς για την πιθανότητα δυσμενούς έκβασης τους. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να παρέχει πρακτική καθοδήγηση στον κλινικό ιατρό της ΜΕΘ για τη διαχείριση ασθενούς με σοβαρή COVID-19, συνοψίζοντας τη μέχρι στιγμής διαθέσιμη πληροφορία για τους εργαστηριακούς δείκτες παρακολούθησης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την έναρξη της πανδημίας, η ερευνητική προσπάθεια με επίκεντρο τον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου, τη διάγνωση, την παρακολούθηση και τη θεραπεία της είναι συνεχής και αυτό αντικατοπτρίζεται στη συνεχώς αυξανόμενη επί του θέματος βιβλιογραφία. Παρόλα αυτά, η COVID-19 παραμένει έως σήμερα μια κλινική οντότητα όχι πλήρως κατανοητή και με πολλά προβλήματα και προβληματισμούς ως προς τη διαχείρισή της. Ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που έχουν προκύψει είναι η ταυτοποίηση εργαστηριακών δεικτών παρακολούθησης των ασθενών με COVID-19 που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην αρχική διαστρωμάτωση κινδύνου, την εκτίμηση της πρόγνωσής τους καθώς και την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη χορηγούμενη θεραπεία ή ακόμη και στον καθορισμό αυτής.

Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία αναφέρεται μια πληθώρα εργαστηριακών δεικτών που έχουν βρεθεί να έχουν παθολογικές τιμές στους ασθενείς με COVID-19 όπως ουδετεροφιλία, λεμφοπενία, θρομβοπενία, αυξημένες τιμές CRP, φερριτίνης, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, ταχύτητας καθίζησης ερυθρών



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

αιμοσφαιρίων, GCSF, Interferon- γ induced protein 10 (IP10), Monocyte chemoattractant Protein 1 (MCP1), Macrophage Inflammatory Protein 1A (MIP1A), TNF α , D-Dimers, χρόνου προθρομβίνης, ινωδογόνου, LDH, AST, κρεατινίνης, κινάσης κρεατινίνης και χαμηλές τιμές αλβουμίνης [4]–[14]. Ωστόσο, οι εργαστηριακοί δείκτες παρακολούθησης με την ισχυρότερη τεκμηρίωση στη βιβλιογραφία, για τη συσχέτισή τους με την πρόγνωση της νόσου, είναι η λεμφοπενία, οι αυξημένες τιμές CRP, φερριτίνης, IL-6 και D-Dimers.

Από τις αιματολογικές παραμέτρους, η λεμφοπενία έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών με νόσο COVID-19. Κατά την προσέλευσή τους στο νοσοκομείο, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών εμφανίζει λεμφοπενία. Η λεμφοπενία είναι πιο εκσεσημασμένη στους ασθενείς που αργότερα θα αναπτύξουν ARDS, που θα χρειαστεί να νοσηλευτούν σε ΜΕΘ ή που θα καταλήξουν [9], [10], [12], [15]. Σε μετανάλυσή τους, οι Yang και συν. αναφέρουν ότι η μέση τιμή του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν τη θεραπεία ήταν σημαντικά μειωμένη στους θανόντες σε σύγκριση με τους επιβίωσαντες, με σταθμισμένη μέση διαφορά (Weighted Mean Difference, WMD) ίση με $-390/\mu\text{L}$ (95% CI [-460 έως -330], $P < 0,001$) ενώ η περαιτέρω μείωσή τους σχετίζονταν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (OR = 9,83, 95%CI [6,72- 14,38], $P < 0,001$) [10]. Η πρόγνωση καθίσταται δυσμενέστερη όταν η λεμφοπενία συνδυάζεται με λευκοκυττάρωση και ουδετεροφιλία. Σε μελέτη αναφέρεται ότι η επίπτωση της σοβαρής νόσου σε ασθενείς COVID-19 άνω των 50 ετών με λόγο ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) μικρότερο από 3,13 ήταν 9,1% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε ασθενείς με NLR μεγαλύτερο ή ίσο του 3,13 ήταν 50% [15], [16].

Η σοβαρή COVID-19 θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα μιας κατάστασης αυξημένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών (“καταιγίδα κυτταροκινών” – “cytokine storm”), που συνιστά απρόσφορη αμυντική απάντηση. Σε αυτό το πλαίσιο, έχουν βρεθεί πολλοί δείκτες φλεγμονής να είναι αυξημένοι. Η CRP, η φερριτίνη και η IL-6 είναι οι πιο προσβάσιμοι στην καθ’ ημέρα κλινική πράξη. Από μελέτες, αυξημένες τιμές αυτών έχει βρεθεί να έχουν σημαντική συσχέτιση με ανάπτυξη ARDS σε ασθενείς με COVID-19 [9]. Επίσης, οι τιμές φερριτίνης και IL-6 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, και είναι σαφώς αυξημένες στους θανόντες, καθ’ όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους, συγκριτικά με τους επιβίωσαντες ενώ η περαιτέρω αύξησή τους, σε σχέση με την αρχική τους τιμή, σχετίζεται με επιδείνωση της νόσου [6], [10], [15], [17]. Οι Yang και συν. αναφέρουν, στη μετανάλυσή τους, WMD της φερριτίνης μεταξύ θανόντων και επιβιωσάντων ίση με 770,05 ng/ml (95%



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

CI [530,34 -1009,76], $P < 0,001$) [10]. Στη μελέτη των Gao και συν., η ROC ανάλυση για την αξιολόγηση πρώιμων δεικτών επιδείνωσης της νόσου COVID-19, στην οποία συμπεριλήφθηκαν η IL-6, τα D-Dimers, η CRP, η γλυκόζη, το ινωδογόνο και ο χρόνος θρομβίνης ανέδειξε την IL-6 ως τον καλύτερο δείκτη για την πρόβλεψη της ανάπτυξης σοβαρής πνευμονίας COVID-19 με επιφάνεια υπό την καμπύλη (Area under the curve, AUC) ίση με 0,795 ($P < 0,001$) και βέλτιστο κρίσιμο σημείο (critical point) τα 24,3 $\mu\text{g/ml}$ που ήταν η ανώτερη τιμή των ασθενών χωρίς σοβαρή πνευμονία COVID-19. Στην ίδια μελέτη φάνηκε η IL-6 να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη βαρύτητα της νόσου COVID-19 με OR 17,304 (95% CI [2,416 - 123,933], $P = 0,005$) [13]. Όσον αφορά τη CRP, σύμφωνα με τους Mo και συν., Velavan και συν. και Pourbagheri-Sigaroodi και συν., οι αυξημένες τιμές που παρατηρούνται στη νόσο COVID-19 είναι ακόμα πιο υψηλές στην επιδεινούμενη νόσο, στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και στους θανόντες [4], [14], [15].

Επιπλέον, στην παθοφυσιολογία της COVID-19 συμμετέχει και η ανάπτυξη θρομβώσεων στο αγγειακό δίκτυο σε διάφορου μεγέθους αγγεία, ενώ στις επιπλοκές της νόσου συγκαταλέγεται η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Εύκολα γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι οι μηχανισμοί πήξης και ινωδόλυσης είναι επηρεασμένοι, σε αυτούς τους ασθενείς. Στα πλαίσια αυτά, είναι αναμενόμενο να ανευρίσκονται αυξημένα τα D-Dimers, ειδικά στον πληθυσμό με σοβαρή νόσο [6], [9], [10], [12], [13], [15]. Στη μελέτη των Gao και συν. για την αξιολόγηση πρώιμων δεικτών επιδείνωσης της COVID-19, τα D-Dimers είχαν AUC 0,750 ($P = 0,0053$) και ήταν ο δεύτερος καλύτερος δείκτης για την πρόβλεψη σοβαρής νόσου, μετά την IL-6. Το βέλτιστο κρίσιμο σημείο των D-Dimers ήταν τα 0,28 $\mu\text{g/ml}$, που ήταν η ανώτερη τιμή των ασθενών χωρίς σοβαρή πνευμονία COVID-19 [13]. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση των Zhou και συν., για τις παραμέτρους που σχετίζονται με την πιθανότητα θανάτου στη νόσο COVID-19, τιμές D-Dimers $> 1 \mu\text{g/ml}$ κατά την προσέλευση του ασθενούς ήταν ένας από τους 3 παράγοντες, μαζί με την ηλικία και το SOFA score εισαγωγής, που συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα θανάτου (OR = 18,42, 95%CI [2,64 -128,55], $P < 0,0033$) [6] ενώ οι Pourbagheri-Sigaroodi και συν. στη μελέτη τους προτείνουν τα 0,4 $\mu\text{g/ml}$ ως όριο για την πρόβλεψη δυσμενούς πρόγνωσης της νόσου [15].

Η φαινοτυποποίηση των ασθενών με βάση κλινικές, αλλά κυρίως εργαστηριακές παραμέτρους αποτελεί προαπαιτούμενο για την εφαρμογή προσωποποιημένης θεραπείας (personalized medicine, precision medicine). Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί στον τομέα της σοβαρής/ μέτριας βαρύτητας



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

COVID-19, δεν είναι ιδιαίτερη, ωστόσο έχει ένα ισχυρό σκεπτικό ως υπόβαθρο, ενώ παράλληλα αποτελεί τομέα επαλήθευσης (ή διάψευσης) των παθοφυσιολογικών θεωριών.

Η τεκμηρίωση, ασθενής επί του παρόντος, αφορά την τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης. Οι Stone και συν. μελέτησαν την επίδραση της θεραπείας με tocilizumab σε νοσηλευόμενους ασθενείς με έντονη ανοσολογική απόκριση και πνευμονία με ή χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια στα πλαίσια λοίμωξης από SARS-CoV-2. Δεν υπήρχε καμία επίδραση της θεραπείας στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της διασωλήνωσης ή του θανάτου, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στην υπο-ομάδα των ασθενών με IL-6 υψηλότερη των 40 pg/mL. Εντούτοις, και στη μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε η αρνητική προγνωστική αξία των επιπέδων της IL-6 [18].

Απεναντίας, ενδείξεις για διαφορετική απάντηση στη θεραπεία ασθενών με διαφορετική ένταση φλεγμονής υφίστανται για τα γλυκοκορτικοειδή. Δυστυχώς, στη μελέτη RECOVERY, που καθιέρωσε τη χορήγηση στεροειδών στη σοβαρή COVID-19, δεν παρέχονται στοιχεία για το φλεγμονώδες status των ασθενών [19]. Εντούτοις, στην κλινική δοκιμή Metcovid, που μελέτησε την επίδραση της μεθυλπρεδνιζολόνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, διαπιστώθηκε ότι η τελευταία είχε θετικό αποτέλεσμα στους ασθενείς άνω των 60 ετών, που παράλληλα είχαν ενδείξεις εντονότερης φλεγμονώδους απάντησης, και στατιστικά μη σημαντικό αρνητικό αποτέλεσμα στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών [20]. Βέβαια, η αξία της ανωτέρω συσχέτισης περιορίζεται σημαντικά από τον post hoc χαρακτήρα της ανάλυσης.

Στην **Εικόνα 1** απεικονίζεται προτεινόμενος αλγόριθμος παρακολούθησης των ασθενών με σοβαρή COVID-19 στη ΜΕΘ. Η πρόταση βασίζεται σε δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία αλλά και στη μέχρι τώρα κλινική εμπειρία διαχείρισης ασθενών με νόσο COVID-19.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι στην παρούσα φάση, δεδομένων των συνθηκών που επιβάλλουν τον έγκαιρο διαμοιρασμό της πληροφορίας, σχετικά με την αποκτηθείσα εμπειρία πάνω σε μια συνεχώς εξαπλούμενη και δυνητικά θανατηφόρο νόσο, η βιβλιογραφία για τη νόσο COVID-19 απαρτίζεται στην πλειοψηφία της από μονοκεντρικές κλινικές μελέτες με μικρό δείγμα ασθενών. Για το μέλλον, απαραίτητη κρίνεται η διενέργεια καλά σχεδιασμένων πολυκεντρικών κλινικών μελετών που θα παγιώσουν τη γνώση της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τη νόσο COVID-19.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νόσος COVID-19 παραμένει έως σήμερα μια κλινική οντότητα όχι πλήρως κατανοητή και με πολλά προβλήματα και προβληματισμούς ως προς τη διαχείρισή της. Υπάρχει συνεχώς αυξανόμενη βιβλιογραφία σχετικά με την παρακολούθηση των ασθενών αυτών αλλά ακόμα δεν υπάρχει ένας σαφώς διατυπωμένος αλγόριθμος. Μια πληθώρα εργαστηριακών δεικτών έχουν βρεθεί να έχουν παθολογικές τιμές. Οι εργαστηριακοί δείκτες παρακολούθησης με την ισχυρότερη τεκμηρίωση στη βιβλιογραφία για τη συσχέτισή τους με την πρόγνωση της νόσου είναι η λεμφοπενία, οι αυξημένες τιμές CRP, φερριτίνης, IL-6 και D-Dimers. Δυστυχώς, η βιβλιογραφία που στηρίζει τη διαμόρφωση της θεραπείας με βάση το εργαστηριακό προφίλ παραμένει πενιχρή. Περισσότερα δεδομένα απαιτούνται για τη διατύπωση του βέλτιστου σχήματος εργαστηριακής παρακολούθησης του βαρέως πάσχοντος ασθενούς με COVID-19.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων για κανένα από τους συγγραφείς του άρθρου.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Στοιχειώδης εργαστηριακή παρακολούθηση βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19

Γενική αίματος								Εργαστηριακή εξέταση
Λευκά αιμοσφαίρια	Αιμοπετάλια	Λεμφοκύτταρα - NLR	cRP	D-dimers	Φερριτίνη	IL-6	Προκαλσιτονίνη	
								Πεδίο εφαρμογής
Διαφοροδιάγνωση από βακτηριακή επιλοίμωξη/ νοσοκομειακή λοίμωξη	Συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων. Διάγνωση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (overt DIC)	Καμιά ή υψηλό NLR κατά την προσέλευση είναι δείκτης σοβαρής νόσου. Μείωση ειδικότητας κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ	Εύκολα μετρήσιμη. Υψηλές τιμές συνδέονται με δυσμενή έκβαση	Διάγνωση DIC. Υψηλές τιμές μπορούν να πυροδοτήσουν τον έλεγχο για θρομβοεμβολικές επιπλοκές ή και να οδηγήσουν σε τροποποίηση της αντιπηκτικής αγωγής	Διάγνωση δευτεροπαθούς λεμφοκυτταροπενίας. Αδρός χαρακτηρισμός ανοσολογικής απόκρισης.	Εξέταση με σημαντική διακριτή ικανότητα μεταξύ θανάτων και επιβιωσάντων. Όπου είναι διαθέσιμη, μπορεί να μετρηθεί πριν από αποφάσεις που σχετίζονται με ανοσοτροποίηση	Ενδεχομένως χρήσιμη στην ανάδειξη βακτηριακής επιλοίμωξης/ νοσοκομειακής λοίμωξης.	Αντικείμενο εργαστηριακής εξέτασης - Σχόλια
< 4.000/μL > 11.000/μL	<150.000/μL	<900μL (λεμφοκύτταρα) ≥3,13 (NLR)	> 10 mg/dL	> 0,28 – 1 μg/mL	> 1.000 ng/mL	> 24,3 – 40 pg/mL	> 0,25 – 0,5 ng/mL	Ενδεικτικές τιμές
Καθημερινή παρακολούθηση				Δια εβδομαδιαίως ή επί κλινικής επιδείνωσης				Ενδεικτική συχνότητα μέτρησης
Παρακολούθηση ανοσολογικής απόκρισης. Χρησιμοποιούνται για να πληροφορήσουν τη διαχείριση ανοσοτροποποιητικής/ ανοσοκατασταλτικής θεραπείας								Υπόμνημα
Παρακολούθηση θρομβωτικού/αιμορραγικού προφίλ. Θέτουν την ένδειξη απεικονιστικού ελέγχου ή/και την τροποποίηση της αντιπηκτικής αγωγής								
Διαχείριση αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας								

Εικόνα 1: Αλγόριθμος εργαστηριακής παρακολούθησης βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19. NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, cRP: c Reactive protein, D-dimers: Δ-διμερή, IL-6: Ιντερλευκίνη-6.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] G. Lippi and M. Plebani, “The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks,” *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 58, no. 7, pp. 1063–1069, 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
- [2] L. quan Li *et al.*, “COVID-19 patients’ clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis,” *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 6, pp. 577–583, 2020, doi: 10.1002/jmv.25757.
- [3] WHO, “WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard.” <https://covid19.who.int/> (accessed Dec. 20, 2020).
- [4] P. Mo *et al.*, “Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China,” *Clin. Infect. Dis.*, Mar. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa270.
- [5] Z. Wang, B. Yang, Q. Li, L. Wen, and R. Zhang, “Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, no. 15, pp. 769–777, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa272.
- [6] F. Zhou *et al.*, “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, Mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [7] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [8] Y. Liu *et al.*, “Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked,” *Sci. China Life Sci.*, vol. 63, no. 3, pp. 364–374, 2020.
- [9] C. Wu *et al.*, “Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, no. 7, pp. 934–943, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [10] L. Yang, J. Jin, W. Luo, Y. Gan, B. Chen, and W. Li, “Risk factors for predicting mortality of



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 15, no. 11, p. e0243124, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0243124.
- [11] R. Chen *et al.*, “Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China,” *Chest*, vol. 158, no. 1, pp. 97–105, 2020, doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010.
- [12] D. Wang *et al.*, “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [13] Y. Gao *et al.*, “Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19,” *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 7, pp. 791–796, 2020, doi: 10.1002/jmv.25770.
- [14] T. P. Velavan and C. G. Meyer, “Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers,” *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 95, no. January, pp. 304–307, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061.
- [15] A. Pourbagheri-Sigaroodi, D. Bashash, F. Fateh, and H. Abolghasemi, “Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 510, no. August, pp. 475–482, 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.08.019.
- [16] J. Liu *et al.*, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage,” *J. Transl. Med.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1186/s12967-020-02374-0.
- [17] P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R. S. Tattersall, and J. J. Manson, “COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression,” *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1033–1034, Mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [18] J. H. Stone *et al.*, “Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2028836.
- [19] RECOVERY Collaborative Group *et al.*, “Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report,” *N. Engl. J. Med.*, p. NEJMoa2021436, Jul. 2020, doi:



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

10.1056/NEJMoa2021436.

- [20] C. M. P. Jeronimo *et al.*, “Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 2019, no. Xx, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa1177.