



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Μελέτη παραγόντων κινδύνου επιδείνωσης και δείκτες παρακολούθησης ασθενών με COVID-19 λοίμωξη που νοσηλεύτηκαν στο ΠαΓΝΗ – συσχέτιση με κλινικό-εργαστηριακά δεδομένα και έκβαση»

Σοφία Ψαρρού

Ιατρός

ΑΜ: 1130090

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2022



UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE



POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME – Master of Science
Emergencies and Intensive Care in Children Adolescents
and Young Adults

DIPLOMA THESIS

«Analysis of risk factors for deterioration and
assessment indicators in a cohort of COVID-19 patients
in University Hospital of Heraklion- associations with
clinical-laboratory features and outcome»

Sofia Psarrou

Medical Doctor

ID number: 1130090

Heraklion, February 2022

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας
Παιδών, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας
Παιδών, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Διαμαντής Κοφτερίδης, Καθηγητής Γενικής Παθολογίας,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ευμορφία Κονδύλη, Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια

Διαμαντής Κοφτερίδης, Καθηγητής

Ευμορφία Κονδύλη, Καθηγήτρια

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επίκουρη καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων του Πανεπιστημίου Κρήτης κα Ηλία Σταυρούλα, για την πολύτιμη καθοδήγηση και την αμέριστη κατανόησή της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της μελέτης. Η ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήταν ανέφικτη δίχως την υποστήριξη και τη συμβολή της σε όλα τα στάδια της έρευνας. Την βαθιά μου ευγνωμοσύνη θα ήθελα να της εκφράσω για την στήριξη της σε όλα τα επίπεδα. Ήταν τιμή μου που συνεργάστηκα μαζί της.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον ομότιμο καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παίδων του Πανεπιστημίου Κρήτης, κο Μπριασούλη Γεώργιο, για την επιστημονική καθοδήγηση και συμβουλευτική του σε όλα τα στάδια της μελέτης.

Ευχαριστώ πολύ τον καθηγητή Γενικής Παθολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης κο Κοφτερίδη Διαμαντή και την καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης κα Κονδύλη Ευμορφία, μέλη της Τριμελούς Επιτροπής αξιολόγησης της παρούσας εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον κο Φιλιππάτο Θεοδόσιο επίκουρο καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την πολύτιμη βοήθειά του.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και του φίλους μου για την στήριξή τους!

Μπαμπά, Μαμά, Ειρήνη, Αποστόλη, Μάρκο, Doly, Ανδριάνα, Μαρία, Νίκο, Σοφία, Γιώργο,
Αλέξη, Ελένη, Μάνο, Κατερίνα, Νίκο, Γιώργο, Νιόβη, Στέλλα, Βάσια, Τζένη

σας ευχαριστώ!

Περιεχόμενα

Πρόλογος - Ευχαριστίες.....	7
Συνοτομογραφίες	11
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	13
ABSTRACT.....	16
1.Λοίμωξη από Coronavirus COVID-19	20
1.1 Εισαγωγή.....	20
1.2 Επιδημιολογία	21
1.3 Αιτιολογία	23
1.4 Μετάδοση	24
1.4.1 Παράγοντες μετάδοσης	24
1.5 Παθοφυσιολογία.....	25
1.6 Κατηγοριοποίηση παραλλαγών SARS-CoV-2.....	27
1.7 Κριτήρια	28
1.7.1 Φάσμα βαρύτητας της νόσου COVID-19.....	28
1.7.2 Βαρύτητα πνευμονίας COVID-19.....	28
1.8 Προσέγγιση	30
1.8.1 Ιστορικό	30
1.8.2 Κλινική εικόνα	30
1.8.3 Κλινική εξέταση	31
1.8.3.1 Παλμική Οξυμετρία	32
1.8.4 Εργαστηριακός έλεγχος	32
1.8.5 Μοριακός έλεγχος.....	33
1.8.6 Ορολογικός έλεγχος	34
1.8.7 Δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης (rapid)	34
1.8.8 Απεικόνιση Θώρακα	35
1.9 Παράγοντες κινδύνου (Risk Factors)	37
1.9.1 Ισχυροί (Strong).....	37
1.9.2 Ασθενείς (Weak).....	40
1.10 Διαφοροδιάγνωση	40
1.11 Αντιμετώπιση.....	41
1.11.1 Αντιμετώπιση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με COVID-19 ..	41
1.11.2 Θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με σοβαρή νόσο	44
1.12 Επιπλοκές.....	46
1.13 Εμβολιασμός.....	50
1.14 Έκβαση/Θνητότητα	51
2. Σκοπός της μελέτης.....	55

3. Μεθοδολογία	56
3.1 Φόρμα Καταγραφής	56
3.2 Δεοντολογία- Βιοηθική	60
3.3 Στατιστική επεξεργασία δεδομένων	60
4. Αποτελέσματα	61
4.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΑΚ ΚΑΙ ΜΑΚ→ΜΕΘ	61
4.2 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΘ	72
5. Συζήτηση	79
5.2 Περιορισμοί της μελέτης	83
5.3 Προοπτική της μελέτης	84
6. Συμπεράσματα	85
7.Βιβλιογραφία	87
8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	99

Συντομογραφίες

ΑΥ	Αρτηριακή Υπέρταση
ΔΕΠ	Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη
ΕΟΔΥ	Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας
Η.Π.Α	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΚΑ	Καρδιακή Ανεπάρκεια
ΜΑΚ	Μονάδα Αντιμετώπισης Κορονοϊού
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΜΑ	Μηχανικός Αερισμός
ΜΕΜΑ	Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός
ΜΕΝ	Μονάδα Εντατικής Νεογνών
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΝ	Στεφανιαία Νόσος
ΧΑΠ	Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια
ACE-2	Angiotensin Converting Enzyme-2
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CDC	Center for Disease Prevention Control
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CT	Computed Tomography
CTPA	CT Pulmonary Angiography
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
ECMO	Extra Corporeal Membrane Oxygenation
FN	False Negative
FP	False Positive
GCS	Glasgow Coma Scale
HFNC	High Flow Nasal Cannula
HIV	Human Immunodeficiency Virus
MDR	Multi Drug Resistant
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MISC	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

MV	Mechanical Ventilation
NIH	National Institutes of Health
NIMV	Non- Invasive Mechanical Ventilation
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDR	Pan Drug Resistant
PPis	Proton Pump inhibitors
ROX	Respiratory rate Oxygenation
RT-PCR	Reverse Transcription PCR
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome- CoronaVirus-2
WHO	World Health Organization

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ιογενής λοίμωξη που προκαλείται από τον νέο SARS-CoV-2 χαρακτηρίζεται από μεγάλη περίοδο επώασης και χαμηλή παθογονικότητα. Η κλινική κατηγοριοποίηση της νόσου κυμαίνεται από ήπια έως κρίσιμη για τη ζωή νόσο. Δεδομένων των διαστάσεων που έχει λάβει η πανδημία COVID-19, του υψηλού ποσοστού θνητότητας καθώς και αυτών που θα νοσήσουν στο άμεσο μέλλον, είναι επιβεβλημένη η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με κρίσιμη νόσο και αυξημένη θνητότητα καθώς και η επιλογή αξιόπιστων δεικτών παρακολούθησης που έγκαιρα θα αναδείξουν σημεία επερχόμενης κλινικής επιδείνωσης. Οι δείκτες αυτοί θα μπορούσαν να προιδεάσουν τους θεράποντες ιατρούς για την πιθανότητα δυσμενούς έκβασης, ώστε να προβαίνουν σε έγκαιρη παρέμβαση και πιθανώς τροποποίηση ή κατάλληλη αναβάθμιση της θεραπείας των ασθενών.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη εργαστηριακών και κλινικών δεικτών παρακολούθησης της νόσου, παραγόντων κινδύνου και προγνωστικούς παράγοντες επιδείνωσης και θνητότητας. Στους επιμέρους στόχους, συγκρίνονται οι υποομάδες ασθενών που νοσηλεύτηκαν μόνο σε κλινική έναντι αυτών που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ως προς τα χαρακτηριστικά και τους δείκτες έκβασης.

Μεθοδολογία: Πρόκειται για μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη ασθενών θετικών για COVID-19 λοίμωξη που πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Αντιμετώπισης Κορωνοϊού (ΜΑΚ) και ΜΕΘ του ΠαΓΝΗ κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος -Οκτώβριος 2021. Καταγράφηκαν δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα καθώς και φαρμακευτικές ή άλλες θεραπείες που έλαβαν οι ασθενείς με σκοπό τη συσχέτιση αυτών των παραμέτρων με την έκβαση των ασθενών. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με SPSS 28.

Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 184 ασθενείς στη ΜΑΚ, εκ των οποίων το 57.6% νοσηλεύτηκε μόνο στη ΜΑΚ (ομάδα ΜΑΚ) και 39.7% επιδεινώθηκε και νοσηλεύτηκε στη ΜΕΘ (ομάδα ΜΑΚ-ΜΕΘ). Η αδρή θνητότητα ήταν 21.7% με στατιστικά σημαντική υπεροχή της ομάδας ΜΑΚ-ΜΕΘ ($p < 0.001$). Οι δύο ομάδες διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία (ΜΑΚ-ΜΕΘ 67 ± 13.5 vs ΜΑΚ 62.3 ± 13 έτη, $p = 0.008$), τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο (ΜΑΚ-ΜΕΘ 29.4 ± 21 vs ΜΑΚ 8.6 ± 6.5 , $p < 0.001$), το φύλο (ΜΑΚ-ΜΕΘ άνδρες 64.4% έναντι ΜΑΚ άνδρες 49.5%, $p = 0.05$). Η ύπαρξη συν-νοσηρότητας βρέθηκε στατιστικά σημαντική για την επιδείνωση ($p = 0.009$), πιο συγκεκριμένα το κάπνισμα ($p = 0.03$), ΑΥ ($p = 0.041$), ΣΝ ($p = 0.001$) και η θυρεοειδοπάθεια ($p = 0.0021$). Η πλειοψηφία (70%) των ασθενών της ομάδας ΜΑΚ-ΜΕΘ έλαβαν συχνότερα αναβαθμισμένη οξυγονοθεραπεία με υψηλής ροής ρινική κάνουλα (HFNC) ($p < 0.001$). Η ομάδα ΜΑΚ-ΜΕΘ είχε περισσότερο παθολογικές τιμές την 1η και 3η

ημέρα νοσηλείας σε σχέση με την ομάδα MAK: αύξηση WBC, LDH ($p=0.003$), ουδετερόφιλα, PT, INR, CRP, IL-6 ($p<0.001$), γλυκόζη ($p=0.02$), ουρία ($p=0.002$), ESR ($p=0.004$) και φερριτίνη ($p=0.04$). Οι δείκτες υποξυγοναιμίας διέφεραν PF ratio, ROX-index, ROX-HR index μεταξύ των δύο ομάδων την 1η και 3η ημέρα νοσηλείας (all $p<0.001$). Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου επιδείνωσης αναδείχθηκαν η χρήση HFNC ($p=0.013$), PF ratio την 1^η ημέρα ($p<0.001$) και η ύπαρξη συν-νοσηρότητας ($p=0.007$). Προγνωστικοί δείκτες επιδείνωσης αναδείχθηκαν η χρήση HFNC, οι μειωμένες τιμές PF ratio, ROX index, ROX-HR index την 1^η ημέρα καθώς και οι υψηλές τιμές PT, INR και IL-6.

Το ίδιο χρονικό διάστημα νοσηλεύτηκαν 120 ασθενείς στη ΜΕΘ, εκ των οποίων 53 (44.2%) απεβίωσαν. Η μέση ηλικία της ομάδας ΜΕΘ που απεβίωσε, έναντι αυτής που επιβίωσε, ήταν μεγαλύτερη (73.2 ± 10.9 vs 60.7 ± 17.9 έτη, $p<0.001$), όπως και η διάρκεια μηχανικού αερισμού (MA) (28.4 ± 21.9 vs 14.3 ± 13.5 ημέρες, $p<0.001$) και νοσηλείας στη ΜΕΘ (28.1 ± 21.9 vs 12.3 ± 13.3 ημέρες, $p<0.001$) και ήταν κυρίως άνδρες (71.7% vs 52.2%, $p=0.023$). Η ύπαρξη συν-νοσηρότητας βρέθηκε στατιστικά σημαντική για την έκβαση ($p=0.021$). Οι εργαστηριακές τιμές και δείκτες οξυγόνωσης διέφεραν σημαντικά την 1^η, 3^η, 7^η, 14^η ημέρα και διαχρονικά μεταξύ των δύο ομάδων ($p<0.001$). Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου θνητότητας αναδείχθηκαν η ηλικία ($p<0.001$), PF ratio την 1^η ημέρα ($p=0.05$), η διάρκεια MA ($p=0.001$) και WBC ($p=0.013$). Προγνωστικοί δείκτες θνητότητας αναδείχθηκαν η ηλικία, οι μειωμένες τιμές PF ratio την 3^η ημέρα και η διάρκεια MA.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο COVID-19 βρέθηκαν το ανδρικό φύλο, η ηλικία, η ύπαρξη συν-νοσηρότητας, η οξυγονοθεραπεία με HFNC, η αύξηση των WBC, PT, INR, CRP, ESR, LDH, IL-6, ουδετερόφιλων, φερριτίνης και ουρίας καθώς και οι μειωμένες τιμές PF-ratio, ROX και ROX-HR index. Αναδείχθηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου επιδείνωσης η ύπαρξη συν-νοσηρότητας, PF-ratio την 1^η ημέρα και η χρήση HFNC. Οι αυξημένες τιμές PT/INR, IL-6, η χρήση HFNC και οι χαμηλές τιμές των PF-ratio, ROX index, ROX-HR index την 1^η ημέρα ήταν καλοί προβλεπτικοί δείκτες επιδείνωσης. Παράγοντες κινδύνου θνητότητας νόσου COVID-19 βρέθηκαν η ηλικία, η συν-νοσηρότητα, ο παρατεταμένος MA και η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου θνητότητας αναδείχθηκαν η ηλικία, η διάρκεια MA, PF-ratio την 1^η ημέρα και τα WBC. Η ηλικία, η διάρκεια MA και PF-ratio την 3^η ημέρα ήταν καλοί προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας.

Λέξεις Κλειδιά: COVID-19; SARS-CoV-2; Θνητότητα; ΜΕΘ; προγνωστικοί δείκτες κρίσιμης νόσου

ABSTRACT

Background: The new infectious acute respiratory disease, caused by SARS-CoV-2, is characterized by a long incubation period and low pathogenicity. The clinical presentation ranges from mild common-cold illness to life-threatening critical illness. COVID-19 pandemic is a public health emergency of international concern with a high mortality rate, and it is imperative to identify risk factors associated with critical illness and increased mortality. The selection of reliable monitoring indicators is also crucial since they will promptly indicate signs of impending clinical deterioration, guide early interventions and anticipate the physicians for the possibility of an adverse outcome, so that they can modify or appropriately upgrade patients' treatment.

Objective: The aim of this study is to monitor laboratory and clinical indicators of the disease process, and to identify risk factors and prognostic factors of deterioration and mortality. The sub-objectives included the comparison of characteristics and outcome indicators of patients hospitalized only in COVID-clinic vs ICU patients.

Methods: This is a single-center, retrospective study conducted in the COVID-clinic and ICU of PAGNI during the period January - October 2021. The inclusion criterion was the positive confirmed diagnosis of COVID-19 infection. Demographic, clinical, and laboratory data as well as medication or other treatments were recorded in order to correlate these parameters with patient outcome. The data were entered in an electronic record sheet EXCEL and their statistical analysis was performed using SPSS 28.

Results: 184 patients were studied in COVID-19 clinic, out of whom 57.6% were treated only in COVID-clinic (clinic group) and 39.7% worsened and transferred to the ICU (clinic→ICU group). The crude mortality was 21.7% with a statistically significant predominance in the clinic→ICU group ($p < 0.001$). The two groups differed significantly in terms of age (clinic→ICU 67 ± 13.5 vs clinic 62.3 ± 13 years, $p = 0.008$), the hospital stay (clinic→ICU 29.4 ± 21 vs clinic 8.6 ± 6.5 days, $p < 0.001$), gender (clinic→ICU men 64.4% versus clinic men 49.5%, $p = 0.05$). The presence of co-morbidity was found to be statistically significant for clinical deterioration ($p = 0.009$), especially smoking ($p = 0.03$), arterial hypertension ($p = 0.041$), heart disease ($p = 0.001$) and thyroid disease ($p = 0.0021$). The majority (70%) of the patients in the clinic→ICU group received more frequent upgraded oxygen therapy with high flow nasal cannula (HFNC) ($p < 0.001$). The clinic→ICU group had more often pathological values on the 1st and 3rd day of hospitalization than the clinic group: increase in WBC, LDH ($p = 0.003$), neutrophils, PT, INR, CRP, IL-6 ($p < 0.001$), glucose ($p = 0.02$), urea ($p = 0.002$), ESR ($p = 0.004$) and ferritin ($p = 0.04$).

Oxygenation factors were significantly differed PF ratio, ROX-index, ROX-HR index between the two groups on the 1st and 3rd day of hospitalization (all $p < 0.001$). Independent risk factors for clinical deterioration were found to be oxygenation with HFNC ($p = 0.013$), PF ratio on day 1 ($p < 0.001$) and co-morbidity ($p = 0.007$). Predictive indicators of clinical deterioration were the use of HFNC, the reduced values of PF ratio, ROX index, ROX-HR index on the 1st day as well as the high values of PT, INR and IL-6.

During the same period, 120 patients were hospitalized in the ICU, out of which 53 (44.2%) died. The mean age of the non-surviving ICU group was higher than that of the surviving ICU (73.2 ± 10.9 vs 60.7 ± 17.9 years, $p < 0.001$), as was the duration of mechanical ventilation (MV) (28.4 ± 21.9 vs 14.3 ± 13.5 days). $p < 0.001$) and the ICU stay (28.1 ± 21.9 vs 12.3 ± 13.3 days, $p < 0.001$) and were predominantly male (71.7% vs 52.2%, $p = 0.023$). The presence of co-morbidity was found to be statistically significant for the outcome ($p = 0.021$). Laboratory values and oxygenation factors differed significantly on the 1st, 3rd, 7th, 14th day and over time between the two groups ($p < 0.001$). Independent risk factors for mortality were found to be age ($p < 0.001$), PF ratio on day 1 ($p = 0.05$), duration of MV ($p = 0.001$) and WBC ($p = 0.013$). Prognostic indicators of mortality were age, reduced PF ratio on day 3 and duration of MV.

Conclusions: In the present study risk factors for severe COVID-19 disease were found to be: male sex, age, co-morbidity, HFNC oxygen therapy, increased values in WBC, PT, INR, CRP, ESR, LDH, IL-6, neutrophils, ferritin, and urea as well as the reduced values of PF-ratio, ROX and ROX-HR index. Independent risk factors for clinical deterioration were co-morbidity, PF-ratio on day 1 and HFNC oxygen therapy. Elevated PT / INR, IL-6, HFNC oxygen therapy and low PF-ratio, ROX index, ROX-HR index on day 1 were very good predictors of deterioration. While in ICU, mortality risk factors were found to be age, co-morbidity, prolonged duration of MV and ICU stay. Independent risk factors for mortality were age, MV duration, PF-ratio on day 1 and WBCs. Age, duration of MV and PF-ratio on day 3 were very good prognostic factors for mortality.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; mortality; ICU; prognostic factors for critical illness

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Λοίμωξη από Coronavirus COVID-19

1.1 Εισαγωγή

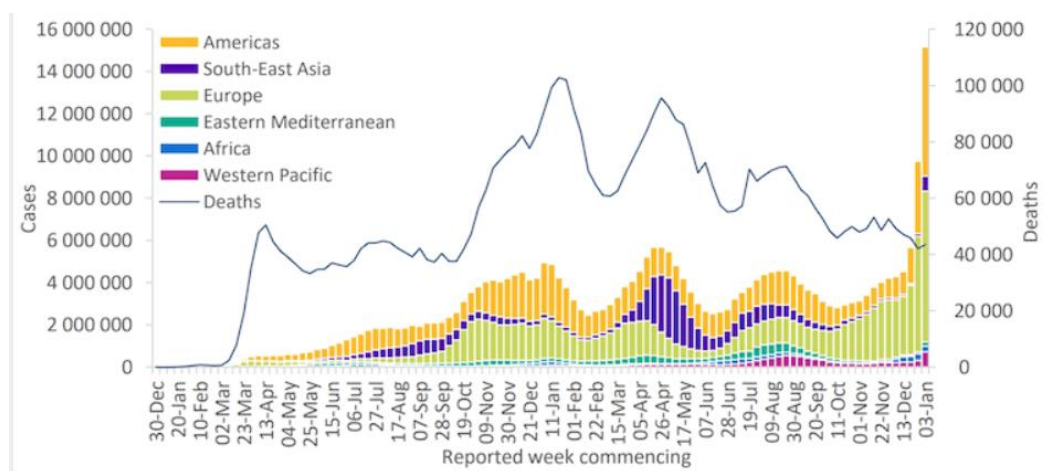
Η νόσος Coronavirus Disease-19 (COVID-19) εμφανίστηκε τον Δεκέμβριο του 2019, ξεκινώντας από την πόλη Wuhan της Κίνας και αναστάτωσε την επιστημονική κοινότητα, καθώς ήταν μία λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού άγνωστης αιτιολογίας. Ύστερα από εντατικές έρευνες του επιστημονικού κλάδου βρέθηκε ότι πρόκειται για μία δυνητικά σοβαρή οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού που προκαλείται από το νέο κορωνοϊό (SARS-CoV-2).(1) Ο νέος κορωνοϊός ταχέως εξαπλώθηκε παγκοσμίως λόγω της αυξημένης μεταδοτικότητάς του και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) τον Μάρτιο του 2020 χαρακτήρισε τη νόσο Covid-19 ως πανδημία.

Δύο σημαντικά χαρακτηριστικά του SARS-CoV-2, η μεγάλη περίοδος επώασης και η χαμηλή παθογονικότητα (πολλοί ασυμπτωματικοί φορείς της νόσου) επέτρεψαν τη ραγδαία εξάπλωση του σε παγκόσμιο επίπεδο. Η πανδημία σήμερα αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα καθώς η νόσος έχει υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και προκαλεί σε μεγάλο αριθμό ασθενών κλινική εικόνα σοβαρής πνευμονίας ή και πολυοργανικής ανεπάρκειας που μπορεί να επιφέρει τον θάνατο.

Η επιστημονική κοινότητα αντιλήφθηκε αμέσως το μέγεθος του προβλήματος και προχώρησε με ταχεία πρόοδο στην ανάπτυξη εμβολίων. Παγκόσμιος στόχος είναι η ανάπτυξη ανοσίας κατά της COVID-19 πανδημίας που αναμένεται να επιτευχθεί με τον μαζικό εμβολιασμό του παγκόσμιου πληθυσμού.

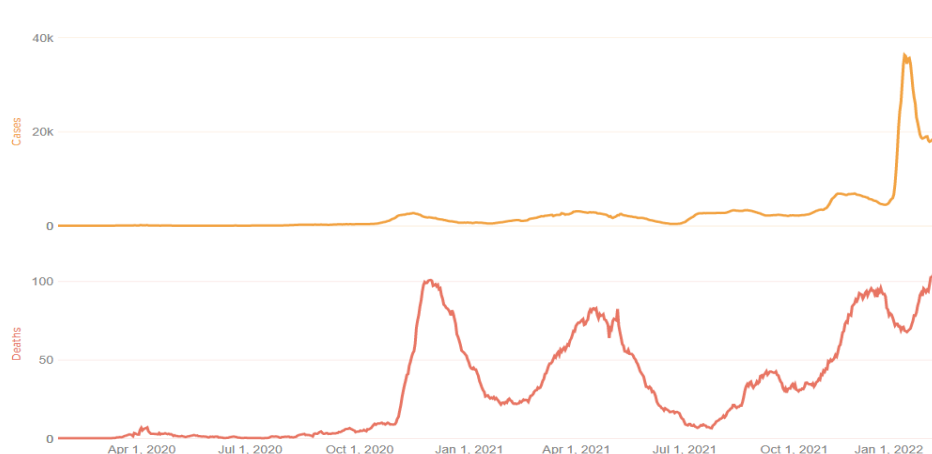
1.2 Επιδημιολογία

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ έως τις 14 Ιανουαρίου του 2022 απαριθμήθηκαν 318.648.834 επιβεβαιωμένα θετικά κρούσματα και 5.518.343 θάνατοι από τη νόσο COVID-19. Οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α.) έχουν τον υψηλότερο αριθμό επιβεβαιωμένων λοιμώξεων καθώς και θανάτων. Ακολουθούν η Ινδία, η Βραζιλία, το Ηνωμένο Βασίλειο και η Γαλλία ως προς τον αριθμό των λοιμώξεων και ως προς τον αριθμό των θανάτων, τις Η.Π.Α. ακολουθούν, η Βραζιλία, η Ινδία, η Ρωσία και το Μεξικό, όπως εμφανίζεται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1. Επιβεβαιωμένα κρούσματα και θάνατοι από COVID-19 ανά τον κόσμο (WHO)

Την ίδια χρονική περίοδο, σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), στην Ελλάδα καταγράφηκαν 1.632.644 θετικά επιβεβαιωμένα κρούσματα και 21.809 θάνατοι, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2. Επιβεβαιωμένα κρούσματα και θάνατοι από COVID-19 στην Ελλάδα (ΕΟΔΥ)

Ενήλικες. Μελέτες έδειξαν ότι στην Κίνα, το 87% των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ήταν ηλικίας μεταξύ 30-79 ετών και το 3% ήταν μεγαλύτεροι των 80 ετών. Επίσης το 51% των ασθενών ήταν άνδρες.(2) Παρόμοιες μελέτες στην Αγγλία έδειξαν, ότι η μέση ηλικία των νοσούντων ήταν τα 73 έτη και το 60% των εισαγωγών στο νοσοκομείο, σε μία μελέτη με 20.000 συμμετέχοντες, ήταν άνδρες.(3) Στις Η.Π.Α., τα άτομα >65 ετών αποτελούσαν το 31% όλων των νοσούντων, το 45% όλων των νοσηλευόμενων και το 53% των εισαγωγών σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).(4) Στην Ελλάδα το 95,1% των θανάτων αφορούσε άτομα με υποκείμενο νόσημα ή και ηλικίας άνω 70 ετών.

Νέοι. Οι νέοι εμφανίζουν όμοια ευαισθησία στην λοίμωξη με τους ενήλικες. Στις Η.Π.Α οι νοσηλείες νέων αυξήθηκαν στις 2,1 ανά 100.000 τον Ιανουάριο 2021, μειώθηκαν στις 0,6 ανά 100.000 τον Μάρτιο του 2021 και ξανά αυξήθηκαν στις 1,3 ανά 100.000 τον Απρίλιο του 2021. Αυτό πιθανότατα να οφείλεται στις διάφορες μεταλλάξεις του ιού που κατά καιρούς διαπιστώνονται. Το 1/3 των νοσηλευμένων νέων εισήχθησαν στη ΜΕΘ και το 5% χρειάστηκε υποστήριξη με μηχανικό αερισμό.(5)

Παιδιά. Δεδομένα αναφέρουν ότι τα παιδιά έχουν χαμηλότερη ευαισθησία στην λοίμωξη, συγκριτικά με τους ενήλικες. Παρότι, νέες μελέτες δείχνουν ότι οι παραλλαγές του ιού μεταδίδονται περισσότερο και γρηγορότερα στα μικρά παιδιά, τα ποσοστά νοσηλείας είναι χαμηλά.(6) Στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες, δεν φαίνεται να υπάρχει συσχετισμός της βαριάς νόσου με την ηλικία και το φύλο, αλλά περισσότερο με τη συν-νοσηρότητα.(7) Στις Η.Π.Α, σε μία αναδρομική μελέτη με 135.000 συμμετέχοντες, βρέθηκε ότι η μέση ηλικία, επιβεβαιωμένων με τη λοίμωξη, παιδιών ήταν 8,8 έτη και το 53% αυτών ήταν αγόρια. Μόνο το 4% διαγνώστηκε με ARDS και οι κλινικές εκδηλώσεις ήταν ήπιες.(8) Παγκοσμίως, το ποσοστό θνησιμότητας παιδιών αναφέρεται ότι είναι υψηλότερο σε χώρες με χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, συγκριτικά με τις χώρες υψηλού εισοδήματος λόγω συνωστισμού πιθανότατα και χαμηλής ποιότητας παροχής υπηρεσιών υγείας.(9) Ενδιαφέρον δεδομένο αποτελεί, ότι τα παιδιά κινδυνεύουν περισσότερο από τις επιπλοκές μίας κατάστασης μεταλοιμώδους προσβολής από τον ιό, το πολυσυστημικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MISC), παρά από την ίδια τη λοίμωξη COVID-19. (10)

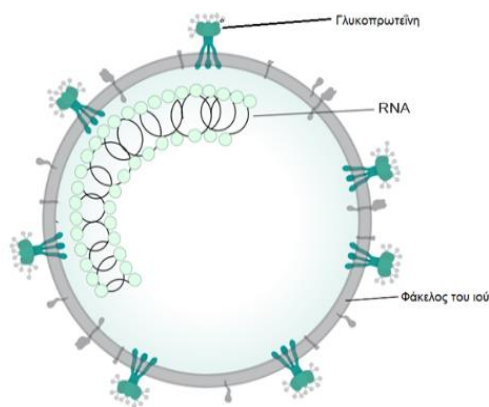
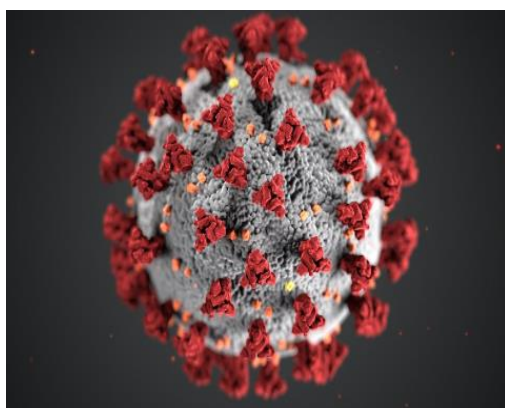
Έγκυες. Ο γενικός επιπολασμός εγκύων με COVID-19 λοίμωξη, οι οποίες παρουσιάστηκαν ή νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο υπολογίζεται στο 10%. Δεδομένα αναφέρουν ότι έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες πρόωρου τοκετού, θανάτου καθώς και εισαγωγής στη ΜΕΘ. Επίσης τα νεογνά που θα γεννηθούν από θετικές μητέρες είναι πιο πιθανόν να νοσηλευτούν στη Μονάδα Εντατικής Νεογνών (ΜΕΝ).(11) Στις Η.Π.Α. έχουν καταγραφεί περισσότερες από

155.000 έγκυες με λοίμωξη COVID-19, από αυτές περισσότερες από 26.000 νοσηλεύτηκαν και 257 απεβίωσαν. (12)

Υγειονομικοί. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το 14% των επιβεβαιωμένων λοιμώξεων αφορά υγειονομικούς.(13)

1.3 Αιτιολογία

Ο κορωνοϊός του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2) ήταν ένας άγνωστος (μέχρι την εμφάνιση της πανδημίας) β-κορωνοϊός, ο οποίος ανακαλύφθηκε σε βρογχό-κυψελιδικό δείγμα ασθενή με πνευμονία αγνώστου αιτιολογίας στη Γιουχάν της Κίνας, το Δεκέμβριο του 2019.(14) Οι κορωνοϊοί αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια RNA ιών μονής έλικας, κάποιιοι από τους οποίους προκαλούν ασθένειες σε ανθρώπους (Κρυολόγημα, SARS, MERS) και άλλοι ανακυκλώνονται μεταξύ θηλαστικών και πουλιών. Οι κορωνοϊοί πήραν το όνομά τους από την μορφολογία τους, όταν εξεταστούν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, που μοιάζει με κορώνα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3. Η κορώνα αυτή είναι αποτέλεσμα της ύπαρξης ακίδων από γλυκοπρωτεΐνες (S-πρωτεΐνες) που προεξέχουν από το περίβλημα του ιού. Οι S-πρωτεΐνες έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην είσοδο του ιού στην αναπνευστική οδό, καθώς συνδέονται με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης τύπου 2 (ACE-2). Οι ACE-2 βρίσκονται στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού. Η παραπάνω σύνδεση είναι το πρώτο βήμα για την είσοδο τη ιού στα κύτταρα.



Εικόνα 3. Δομή SARS-Cov-2.

1.4 Μετάδοση

Ένας από τους κυριότερους λόγους που η νόσος COVID-19 εξελίχθηκε σε πανδημία είναι η ταχεία της εξάπλωση. Η κύρια μέθοδος μετάδοσης πραγματοποιείται μέσω σταγονιδίων και εκκρίσεων των αναπνευστικών οδών.(15) Διαθέσιμα δεδομένα αναφέρουν ότι η μετάδοση του ιού γίνεται με άμεση, έμμεση ή στενή επαφή με μολυνθέντες μέσω μολυσμένων εκκρίσεων, όπως το σάλιο, εκπεμπόμενα σταγονίδια που προκύπτουν με το βήχα, φτέρνισμα καθώς και την ομιλία των μολυσμένων ατόμων.(16) Η αερομεταφερόμενη μετάδοση μπορεί να συμβεί σε δομές υγείας όπου πραγματοποιούνται διαδικασίες παραγωγής αερολυμάτων.(16) Τέλος, η μετάδοση μέσω μολυσμένης επιφάνειας (η οποία έχει μολυνθεί από σταγονίδια που έχουν κατακαθίσει πάνω) είναι πιθανή. Οι περισσότερες μελέτες αποδέχονται την ύπαρξη του ιού σε άψυχες επιφάνειες, αλλά τα δεδομένα είναι ελλιπή ως προς τη βιωσιμότητα του ιού.(17)

Η πιθανότητα μετάδοσης είναι μέγιστη όταν το άτομο έχει εμφανίσει συμπτώματα και ιδιαίτερα τις πρώτες μέρες εμφάνισης των συμπτωμάτων. Βέβαια, η μετάδοση είναι πιθανή και κατά τη διάρκεια της επώασης του ιού, δηλαδή 1-3 μέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων. Επίσης, έχει καταγραφεί η μετάδοση από ασυμπτωματικούς μολυνθέντες, παρόλα αυτά τα δεδομένα είναι περιορισμένα και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) είναι λιγότερο πιθανή η μετάδοση από ασυμπτωματικό μολυσθέντα από έναν συμπτωματικό.(18,19) Ο εκτιμώμενος επιπολασμός των ασυμπτωματικών φορέων στον πληθυσμό είναι δύσκολο να υπολογιστεί. Σε μία μετά-ανάλυση 50,000 ατόμων βρέθηκαν 15,6% ασυμπτωματικοί θετικοί στον κορωνοϊό, από τους οποίους οι μισοί εμφάνισαν συμπτώματα αργότερα. Όμως, ο εκτιμώμενος επιπολασμός ποικίλλει από 1,2% – 80% και εξαρτάται από τον πληθυσμό που μελετάται.(20–22)

1.4.1 Παράγοντες μετάδοσης

- Χρόνος επώασης: εκτιμάται από 1-14 ημέρες, με μέση τιμή 5-6 ημέρες. Μέγιστη μεταδοτικότητα αναφέρεται μία ημέρα πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ενώ μειώνεται όσο περνούν η μέρες. (23–25)
- Βασικός Αριθμός Αναπαραγωγής (reproductive number-R₀): ο αριθμός των ατόμων που θα μολυνθούν από έναν θετικό ασθενή εκτιμάται να είναι 2,2- 3,3.(26–28)
- Σειριακό Διάστημα (serial interval): Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την εμφάνιση των συμπτωμάτων σε έναν αρχικά θετικό ασθενή μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων στον ασθενή που μολύνθηκε από τον πρώτο είναι 5,45 ημέρες.(29)

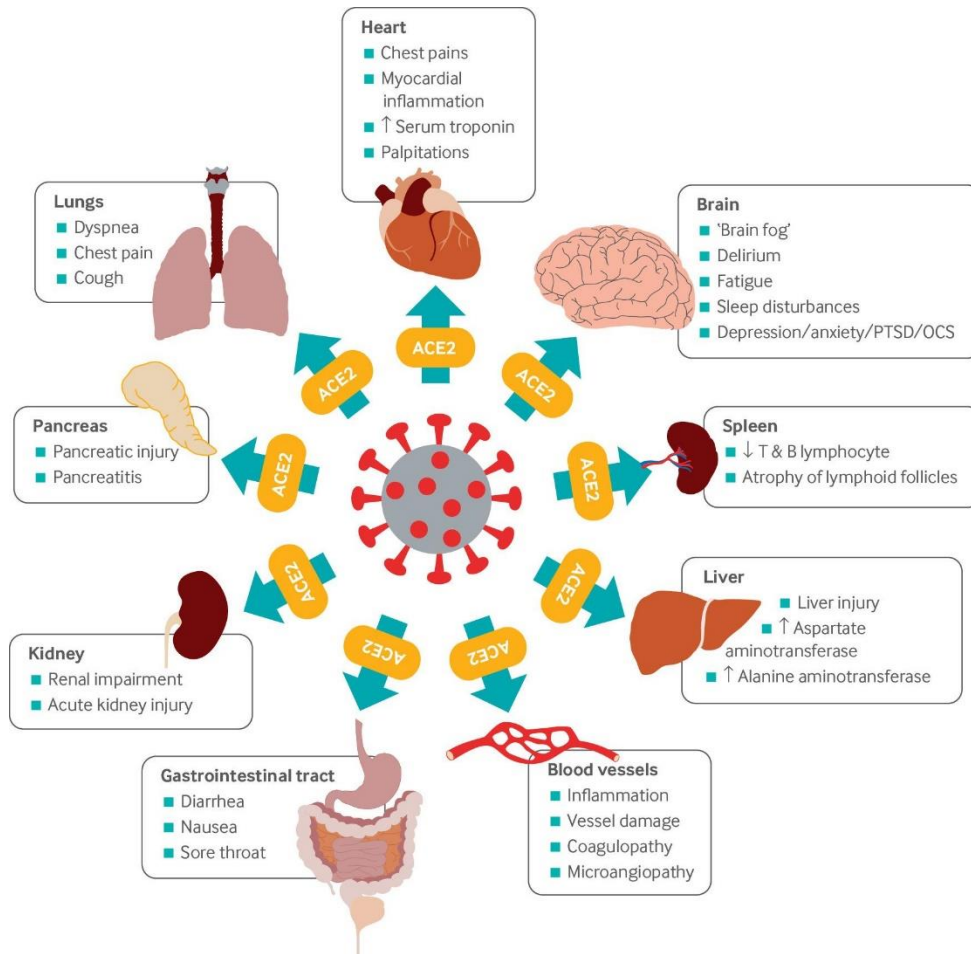
- **ϊικό φορτίο (viral load):** Το **ϊικό φορτίο** είναι υψηλότερο στο ανώτερο αναπνευστικό (ρινοφάρυγγα, οροφάρυγγα) στην αρχή της λοίμωξης και μετέπειτα αυξάνεται και στο κατώτερο αναπνευστικό (πτύελα). Το **ϊικό φορτίο** μειώνεται μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Μελέτες αναφέρουν υψηλότερα **ϊικά φορτία** σε ασθενείς με σοβαρή νόσο συγκριτικά με αυτούς με ήπια νόσο.(30)

1.5 Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία είναι πολυπαραγοντική και όχι πλήρως κατανοητή.(31) Ο ιός που είναι υπεύθυνος για την COVID-19 λοίμωξη, ο SARS-CoV-2, δεσμεύεται στον υποδοχέα του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), που βρίσκεται στην επιφάνεια των κύτταρων του ξενιστή, μέσω της ακίδας γλυκοπρωτεΐνης που βρίσκεται στην επιφάνεια του ιού (πρωτεΐνη S).(32) Για το λόγο αυτό, η S-πρωτεΐνη είναι ο στόχος για την ανάπτυξη φαρμάκων και εμβολίων, ώστε να εξουδετερωθεί η ικανότητα σύνδεσης του ιού με τα κύτταρα του ξενιστή. Η S-πρωτεΐνη αποτελείται από δύο υπομονάδες την S1 και την S2. Η S1 περιέχει την περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα που συνδέεται με το ACE-2 και η υπομονάδα S2 είναι απαραίτητη για την είσοδο του ιού στα κύτταρα του ξενιστή, καθώς μεσολαβεί στην συγχώνευση του περιβλήματος του ιού με τα κύτταρα του ξενιστή. Στην συγχώνευση αυτή βοηθά και η διαμεμβρανική προτεάση σερίνης 2 (TMPRSS2).(33)

Μετά την είσοδο του ιού στα κύτταρα, ο ιός πολλαπλασιάζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του ανώτερου αναπνευστικού και στη συνέχεια στα πνευμονοκύτταρα τύπου 2 του κατώτερου αναπνευστικού. Το ACE2 βρίσκεται σε διάφορα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού, όπως τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II του κατώτερου αναπνευστικού, τα ρινικά επιθηλιακά κύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα του οισοφάγου, τα εντεροκύτταρα του ειλεού και του παχέος εντέρου, τα κύτταρα του μυοκαρδίου, τα κύτταρα του εγγύς νεφρικού σωληναρίου, τα ποδοκύτταρα των νεφρικών σπειραμάτων καθώς και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων σε πολλά όργανα. Η ύπαρξη των ACE2 σε διάφορα κύτταρα του οργανισμού έχει ως αποτέλεσμα τις πολυσυστηματικές εκδηλώσεις της λοίμωξης COVID-19. Δεδομένα αναφέρουν ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να απορρυθμίσει τον ACE2 με αποτέλεσμα τη συσσώρευση της πλασματικής αγγειοτενσίνης-2, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια και φλεγμονώδη μυοκαρδίτιδα. (34,35) Τα πιο ευάλωτα όργανα στη νόσο, λόγω της έκφρασης ACE2, είναι οι πνεύμονες, η καρδιά, ο οισοφάγος, οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη και ο ειλεός.(36)

Ο γενετικός πολυμορφισμός της θέσης πρόσδεσης της S-πρωτεΐνης καθώς και επίπεδα έκφρασης ACE2 στους διάφορους τύπους κυττάρων έχουν καθοριστικό ρόλο ως προς τη πορεία, τη βαρύτητα και την έκβαση της νόσου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.(37)



Εικόνα 4. Έκφραση ACE2 στους διάφορους τύπους κυττάρων και οι πιθανές επιπλοκές(38)

Η ιογενής πνευμονία προκαλείται από έναν περίπλοκο παθογενετικό μηχανισμό. Μελέτες αναφέρουν ότι η λοίμωξη COVID-19 μπορεί να προκαλέσει, στο πνευμονικό παρέγχυμα του ξενιστή, εκτεταμένη φλεγμονή και ιστική βλάβη μέσω της υπερβολικής ανοσολογικής αντίδρασης.

Επίσης στην παθοφυσιολογία της νόσου υπάρχει η υπόθεση ότι ο SARS-CoV-2 είναι νόσος του ενδοθηλίου. Η ενδοθηλίτις και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι σημαντικό χαρακτηριστικό των νοσηλευμένων ασθενών με COVID-19 και συχνά σχετίζεται με διαταραχές της πήξης, σοβαρή νόσο και θάνατο. Η υπεργλοιότητα έχει αναφερθεί σε πολλούς ασθενείς και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση. Πιθανώς να εμπλέκονται και γενετικοί παράγοντες του ξενιστή στο φαινόμενο αυτό, οι οποίοι να καθορίζουν την ευπάθειά του στη φλεγμονώδη απάντηση έναντι του SARS-CoV-2.(33)

1.6 Κατηγοριοποίηση παραλλαγών SARS-CoV-2

Όλοι οι ιοί μεταλλάσσονται με την πάροδο του χρόνου. Οι μεταλλάξεις αυτές συνήθως δεν έχουν καμία επίπτωση στις ιδιότητες του, όμως κάποιες από αυτές μπορεί να επηρεάσουν τη μετάδοση του ιού, τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την απόδοση των διαγνωστικών ελέγχων, των θεραπειών και των εμβολίων.(39) Οι παραλλαγές αυτές προκύπτουν από μεταλλάξεις στην γλυκοπρωτεΐνη-S, η οποία όπως αναφέρθηκε προηγουμένως είναι υπεύθυνη για την είσοδο του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό. Αναλυτικά και σύμφωνα με τον ΠΟΥ έχουμε:

- Παραλλαγή άλφα (α): εμφανίστηκε στην Αγγλία, η μεταδοτικότητα της είναι αυξημένη σε σχέση με τον αρχικό ιό και σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας και εισαγωγής στη ΜΕΘ, αλλά όχι με αυξημένη θνητότητα.
- Παραλλαγή βήτα (β): εμφανίστηκε στην Νότια Αφρική, δεν είναι πιο μεταδοτική από την παραλλαγή α και δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη σοβαρότητα της νόσου που προκαλεί.
- Παραλλαγή γάμμα (γ): εμφανίστηκε στη Βραζιλία, είναι πιο μεταδοτική από τον αρχικό ιό και δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με τη βαρύτητα της νόσου που προκαλεί.
- Παραλλαγή δέλτα (δ): εμφανίστηκε στην Ινδία, αποτελεί την επικρατέστερη παραλλαγή σε αρκετές χώρες, είναι πιο μεταδοτική από τον αρχικό ιό και την παραλλαγή α και σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας σε νοσοκομείο και αυξημένη θνητότητα.
- Παραλλαγή όμικρον (ο): αποτελεί μία αποκλίνουσα παραλλαγή με μεγάλο αριθμό μεταλλάξεων. Εμφανίστηκε στη Νότια Αφρική και έχει κερδίσει έδαφος σε διάφορες χώρες λόγω της ταχείας εξάπλωσής της. Εκτιμάται ότι προκαλεί λιγότερο σοβαρή νόσο από τη δέλτα.(40) Τα πρώτα δεδομένα δείχνουν μείωση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων κατά της λοίμωξης και της μετάδοσης της συγκεκριμένης παραλλαγής. Στις Η.Π.Α το 80% των νοσούντων από την παραλλαγή ο είναι πλήρως εμβολιασμένοι, με το 33% αυτών να έχουν λάβει και αναμνηστική δόση εμβολίου.(41)

1.7 Κριτήρια

1.7.1 Φάσμα βαρύτητας της νόσου COVID-19

Σύμφωνα με τα Εθνικά Συστήματα Υγείας (NIH) το φάσμα βαρύτητας της νόσου περιγράφεται στον Πίνακα 1.(42)

Πίνακας 1 . Φάσμα βαρύτητας της νόσου (NIH)

National Institutes of Health (NIH): Κλινική κατηγοριοποίηση της νόσου COVID-19	
Ασυμπτωματική ή προ-συμπτωματική ασθένεια	θετικό τεστ στον SARS-CoV-2, χωρίς συμπτώματα
Ήπια ασθένεια	συμπτώματα χωρίς αναπνευστική δυσχέρεια, δύσπνοια ή ευρήματα σε απεικονιστικούς ελέγχους
Μέτρια ασθένεια	κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού και SpO ₂ >93%
Σοβαρή ασθένεια	αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό, SpO ₂ <93%, PaO ₂ /FiO ₂ <300 ή διηθήματα στους πνεύμονες >50%
Κρίσιμη νόσος	αναπνευστική ανεπάρκεια, σηπτικό σοκ και ή πολυοργανική βλάβη

1.7.2 Βαρύτητα πνευμονίας COVID-19

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η βαρύτητας της πνευμονίας εμφανίζεται στην Εικόνα 5. : (23)

- **Ήπια:** συμπτωματικοί ασθενείς COVID-19 χωρίς να εμφανίζουν υποξυγοναιμία και πνευμονία. Τα συμπτώματα που εμφανίζουν είναι: πυρετός, βήχας, καταβολή, ανορεξία, δύσπνοια και μυαλγία. Άλλα συμπτώματα μη συγκεκριμένα είναι ο πονόλαιμος, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετοι και ανοσμία, αγευσία.
- **Μέτρια:** κλινικά σημεία πνευμονίας (πυρετός, βήχας, δύσπνοια, ταχύπνοια) αλλά όχι σοβαρής πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένου SpO₂>90 % .
-

➤ **Σοβαρή νόσος**

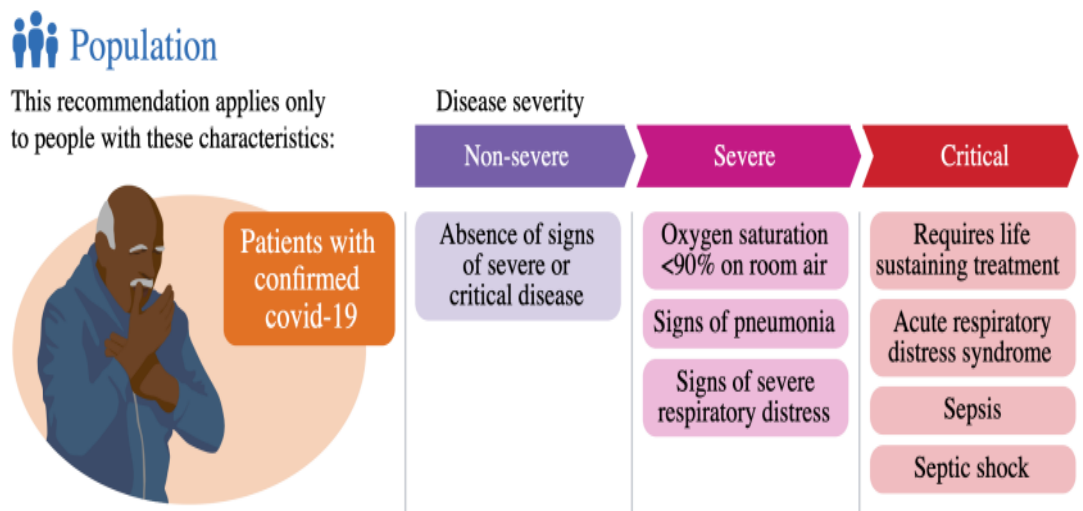
Ενήλικες: κλινικά σημεία πνευμονίας και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- Αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό
- Σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια
- SpO₂<90%

Παιδιά: κλινικά σημεία πνευμονίας και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- Κεντρική κυάνωση ή SpO₂<90
- Σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια
- Γενικά κλινικά σημεία κινδύνου: ανικανότητα λήψης μητρικού γάλακτος/υγρών, ληθαργικότητα, σπασμοί
- Ταχύπνοια (<2 μηνών ≥60 αναπνοές/λεπτό, 2-11 μηνών ≥50 αναπνοές/λεπτό, 1-5 ετών ≥40 αναπνοές/λεπτό)

➤ **Κρίσιμη νόσος:** ύπαρξη ARDS, σήψης ή σηπτικού σοκ.



Εικόνα 5. Κριτήρια βαρύτητας της πνευμονίας (WHO)

1.8 Προσέγγιση

1.8.1 Ιστορικό

Λήψη λεπτομερούς ιστορικού για την εκτίμηση του κινδύνου ύπαρξης COVID-19 λοίμωξης.

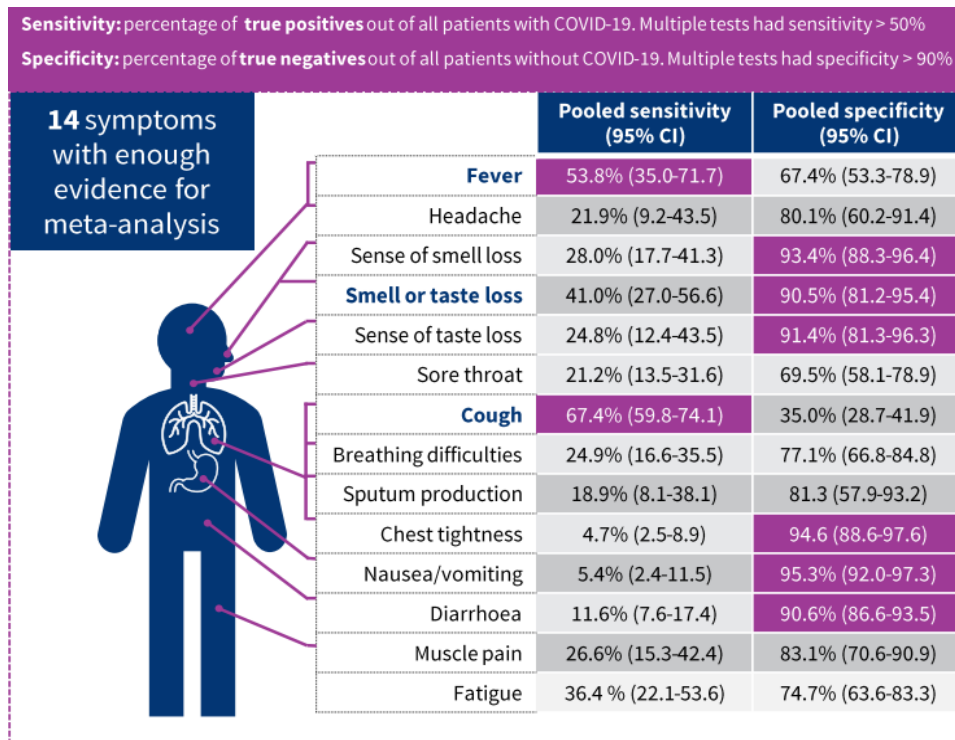
Υποψία διάγνωσης COVID-19 λοίμωξης.(43)

- Άτομα τα οποία διαμένουν ή εργάζονται ή ταξίδεψαν σε περιοχές αυξημένου κινδύνου μεταδοτικότητας της νόσου 14 ημέρες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων.
- Άτομα τα οποία ήρθαν σε επαφή με πιθανά κρούσματα ή επιβεβαιωμένα κρούσματα της νόσου. Επαφή θεωρείται από 2 ημέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων έως 14 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων σε επιβεβαιωμένους νοσούντες
 - Στενή επαφή <1 μέτρου για τουλάχιστον 15 λεπτά
 - Άμεση σωματική επαφή
 - Άμεση περιποίηση θετικού κρούσματος χωρίς την χρήση προστατευτικών μεσών

1.8.2 Κλινική εικόνα

Περίπου το 15% των ασθενών εμφανίζουν την εξής τριάδα συμπτωμάτων: πυρετός, βήχας, δύσπνοια, ενώ περισσότερο από 90% των ασθενών έχουν παραπάνω από ένα σύμπτωμα.(26) Μερικοί ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή με ήπια συμπτώματα και άλλοι με σοβαρή πνευμονία και εκδηλώσεις σοβαρών επιπλοκών.

Τα κύρια συμπτώματα αναφέρονται στην Εικόνα 6 και είναι πυρετός (αναφέρεται στο 77% των ασθενών), βήχας (68%), δύσπνοια (38%), ανοσμία και αγευσία (41%, 35%). Λιγότερα συχνά συμπτώματα είναι μυαλγία (17%), αρθραλγία (11%), καταβολή (30%), εκκρίσεις (18%), πόνος στο στήθος (22,9%), γαστρεντερικά συμπτώματα (20%), πονόλαιμος (16%), κεφαλαλγία (16%), ζαλάδες (11%), νευρολογικά (11%) και δερματικά συμπτώματα (5,7%).(28)



Εικόνα 6. Ευαισθησία και ειδικότητα συμπτωμάτων COVID-19 λοίμωξης(44)

Διαφορική διάγνωση κλινικών συμπτωμάτων

Μελέτη έδειξε ότι τουλάχιστον οι μισοί ασθενείς εμφανίστηκαν με βήχα, πονόλαιμο, πυρετό, μυαλγία/αρθραλγία, καταβολή και κεφαλαλγία. Η παρουσία πυρετού, μυαλγία/αρθραλγία, κεφαλαλγία και καταβολής αυξάνει τις πιθανότητες θετικής διάγνωσης. Ο βήχας και ο πονόλαιμος ήταν συχνά συμπτώματα ασθενών χωρίς COVID-19. Η ύπαρξη ή απουσία κανενός συγκεκριμένου συμπτώματος δεν είναι αρκετή για την επιβεβαίωση ή την απόρριψη της διάγνωσης.(44) Η εμφάνιση μη αναπνευστικών συμπτωμάτων πολλές φορές προηγούνται του πυρετού και των συμπτωμάτων της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού.

1.8.3 Κλινική εξέταση

Ο ασθενής μπορεί να έχει πυρετό με ή χωρίς ρίγος, βήχα και δυσκολία στην αναπνοή. Κατά την ακρόαση του ασθενή πιθανά ευρήματα είναι εισπνευστικός συριγμός, ρόγχοι, βρογχική αναπνοή. Επίσης μπορεί να είναι ταχυκαρδικός, ταχυπνοϊκός με ή χωρίς κυάνωση των άκρων. Η βραδυκαρδία έχει αναφερθεί στην ήπια με μέτρια ασθένεια.(45)

1.8.3.1 Παλμική Οξυμετρία

Η παλμική οξυμετρία μπορεί να δείξει χαμηλό κορεσμό διαδερμικού οξυγόνου ($SpO_2 < 90\%$). Οι κλινικοί πρέπει να είναι υποψιασμένοι διότι πολλοί ασθενείς εμφανίζουν σιωπηλή υποξυγοναιμία (silent hypoxia): ο κορεσμός του οξυγόνου τους μπορεί να πέσει σε χαμηλά επίπεδα χωρίς την ύπαρξη αντίστοιχων συμπτωμάτων που να δηλώνουν σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια.(46) Στην αρχή της πανδημίας το παραπάνω παράδοξο γεγονός θεωρούνταν συγκεκριμένο για τη λοίμωξη από COVID-19 και αιτιολογούνταν με την ιογενή εισβολή στο κεντρικό νευρικό σύστημα.(47) Παρόλα αυτά οι βασικές αρχές της αναπνευστικής φυσιολογίας το εξήγησαν: η ύπαρξη σοβαρής υποξυγοναιμίας με απουσία δύσπνοιας δεν είναι συγκεκριμένο φαινόμενο για την λοίμωξη COVID-19, αλλά για διάφορες αναπνευστικές νόσους.(48) Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η δύσπνοια και τα αναπνευστικά κέντρα ανταποκρίνονται σε χαμηλά επίπεδα οξυγόνου, ο τρόπος με τον οποίο η επικρατούσα τάση του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) αμβλύνει την απόκριση του εγκεφάλου στην υποξυγοναιμία, οι επιπτώσεις της νόσου και της ηλικίας στον έλεγχο της αναπνοής, η ανακρίβεια της παλμικής οξυμετρίας σε χαμηλά επίπεδα κορεσμού οξυγόνου καθώς και οι μετατοπίσεις που προκαλούνται από τη θερμοκρασία στην καμπύλη διάστασης οξυγόνου.(49,50) Οποιαδήποτε επιπλέον απαίτηση σε παροχή οξυγόνου πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για οποιαδήποτε κλινική απόφαση και περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών αυτών.

1.8.4 Εργαστηριακός έλεγχος

Για όλους τους ασθενείς με σοβαρή ασθένεια πρέπει να γίνονται οι εξής εργαστηριακοί έλεγχοι: αέρια αίματος, γενική αίματος, γλυκόζη, παράγοντες πήξης, δείκτες φλεγμονής και καρδιακοί βιοδείκτες.

Γενική αίματος: Σε μελέτες αναφέρεται ότι οι ασθενείς με λευκοκυττάρωση, λεμφοπενία, υψηλή τιμή του λόγου των λεμφοκυττάρων/ουδετερόφιλων, χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για σοβαρή νόσο.(51)

Βιοχημικός έλεγχος: Βρέθηκε ότι οι αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων, ολικής χολερυθρίνης καθώς και ουρίας είναι χρήσιμοι δείκτες πρόγνωσης της επιδείνωσης της νόσου.(51)

Παράγοντες πήξης: Οι αυξημένες τιμές d-dimers, ινωδογόνου και ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης σχετίζονται με σοβαρή νόσο και είναι ικανοί δείκτες πρόγνωσης επιδείνωσης. Επιπλέον, η αυξημένη τιμή INR σχετίζεται με σοβαρή νόσο και υψηλή πιθανότητα θνητότητας.(51–53)

Καρδιακοί βιοδείκτες: Υψηλές τιμές CK-MB, BNP, NT-proBNP ΚΑΙ τροπονινών σχετίζονται με σοβαρή νόσο και ίσως είναι χρήσιμοι δείκτες για την πρόγνωση επιδείνωσης.(54)

Δείκτες φλεγμονής: Σε μελέτες αναφέρεται ότι η υψηλές τιμές CRP, LDH, IL-6, προκαλσιτονίνης και φερριτίνης αυξάνουν τον κίνδυνο για σοβαρή νόσο και είναι χρήσιμοι δείκτες πρόγνωσης της επιδείνωσης του ασθενούς.(51,55)

1.8.5 Μοριακός έλεγχος

Ο μοριακός έλεγχος, με αντίστροφη μεταγραφή της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR), απαιτείται για τη διάγνωση. Το ιδανικό δείγμα εξαρτάται από την κλινική εικόνα και τη χρονική στιγμή (ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων), σύμφωνα με τον ΠΟΥ.(56) Δείγμα από το ανώτερο αναπνευστικό, προτείνεται στα αρχικά στάδια της νόσου, ιδιαίτερα σε άτομα χωρίς συμπτώματα ή με ήπια συμπτώματα. Το ρινοφαρυγγικό δείγμα θεωρείται πιο αξιόπιστο από τα στοματοφαρυγγικό. Δείγμα από το κατώτερο αναπνευστικό, συστήνεται σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου, ή σε άτομα στα οποία υπάρχει σοβαρή υποψία της διάγνωσης αλλά το δείγμα από το ανώτερο αναπνευστικό ήταν αρνητικό. Ιδανικά δείγματα θεωρούνται τα πτύελα, ενδοτραχειακά και βρογχοκυψελιδικά δείγματα.

Η θετική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) επιβεβαιώνει την διάγνωση για SARS-CoV-2. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα με ύπαρξη κλινικών σημείων δεν απορρίπτει τη διάγνωση της νόσου. Η αξιοπιστία της αντίστροφης μεταγραφής της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR) εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως την ποιότητα του δείγματος προς εξέταση και το στάδιο της νόσου.(57) Η ευαισθησία του συγκεκριμένου τεστ έχει υπολογιστεί στο 87,8% και η ειδικότητα κυμαίνεται από 87,7% έως 100%. Τα λανθασμένα θετικά (FP) αποτελέσματα δεν έχουν υπολογιστεί ακριβώς, σε μία μελέτη στο UK αναφέρεται 0.8% με 4% FP αποτελεσμάτων. Τα λανθασμένα αρνητικά (FN) αποτελέσματα αναφέρεται ότι είναι μεταξύ 2% και 29%.(57) Η πιθανότητα ενός λανθασμένου αρνητικού αποτελέσματος σε άτομο με τη νόσου μειώνεται στο 100% την πρώτη ημέρα της νόσου και 67% την τέταρτη ημέρα της νόσου.(58)

1.8.6 Ορολογικός έλεγχος

Ο ορολογικός έλεγχος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρέως για την οξεία SARS-CoV-2 λοίμωξη. Παρόλα αυτά, είναι χρήσιμος σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως σε αρνητικό μοριακό έλεγχο, διάγνωση ασθενών με εκτεταμένη διάρκεια συμπτωμάτων ή μελέτες ορολογικής επιτήρησης.(56,59)

Ο ΠΟΥ, τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, συστήνει τη λήψη δύο δειγμάτων, ενός κατά την οξεία φάση της νόσου και ενός κατά τη ανάρρωση του ασθενή, 2-4 εβδομάδες μετά, σε άτομα στα οποία υπήρχε σοβαρή υποψία της διάγνωσης, αλλά ο μοριακός έλεγχος ήταν αρνητικός.(56) Μία ανασκόπηση αναφέρει ότι ο έλεγχος των αντισωμάτων IgG/IgM ανίχνευσε το 30% των ασθενών με COVID-19 όταν το δείγμα λήφθηκε την 1^η εβδομάδα, 70% με δείγμα 2^{ης} εβδομάδας και περισσότερο από 90% με δείγμα 3^{ης} εβδομάδας. Η εκτιμώμενη ευαισθησία του ελέγχου αντισωμάτων είναι 18,4% με 96,1% και η εκτιμώμενη ειδικότητα του συγκεκριμένου ελέγχου κυμαίνεται από 88,9% έως 100%.(60)

1.8.7 Δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης (rapid)

- **Ανίχνευση Αντισωμάτων**

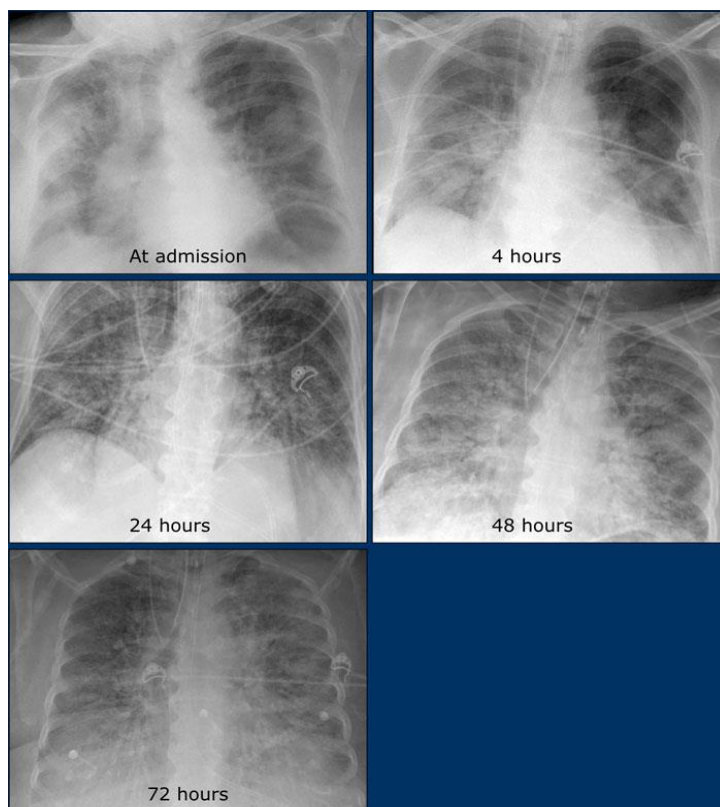
Παρότι το rapid ανίχνευση αντισωμάτων kit έχει εγκριθεί ως ποιοτική ανίχνευση των αντισωμάτων IgM/IgG στον ορό, στο πλάσμα και στο αίμα για τη νόσο SARS-CoV-2, ο ΠΟΥ δεν συστήνει τη χρήση του έξω από ερευνητικά κέντρα.(61)

- **Ανίχνευση Αντιγόνων**

Ο έλεγχος αντιγόνων στηρίζεται στην ανίχνευση ιικών πρωτεϊνών του SARS-CoV-2 σε ρινικά και άλλα δείγματα του αναπνευστικού. Τα αποτελέσματα του ελέγχου είναι συνήθως διαθέσιμα σε λιγότερο από 30 λεπτά. Παρότι το συγκεκριμένο rapid test έχει μικρότερη ευαισθησία από την RT-PCR, δίνει τη δυνατότητα γρήγορης, οικονομικής και πρώιμης διάγνωσης της νόσου COVID-19.(62) Ο ΠΟΥ συστήνει τη συγκεκριμένη μέθοδο μόνο όταν η PCR μέθοδος δεν είναι διαθέσιμη. Η ευαισθησία της γρήγορης ανίχνευσης αντιγόνων είναι $\geq 80\%$ και η ειδικότητά της $\geq 97\%$.(62)

1.8.8 Απεικόνιση Θώρακα

Η ακτινογραφία θώρακος πρέπει να ζητείται όταν υπάρχει υποψία πνευμονίας. Μονομερή διηθήματα πνεύμονα εμφανίζει το 25% των ασθενών, ενώ αμφοτερόπλευρα διηθήματα εμφανίζει το 75% των ασθενών.(26,63,64) Στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να μην υπάρχουν παθολογικά ευρήματα ή να υπάρχουν μικρές σκιάσεις κυρίως στους κάτω λοβούς. Στη σοβαρή νόσο μπορεί να υπάρχουν αμφοτερόπλευρες σκιάσεις ή εικόνα ARDS. Παρότι η ακτινογραφία θώρακος έχει μικρότερη ευαισθησία σε σχέση με την αξονική τομογραφία (CT), είναι λιγότερο επεμβατική, χρησιμοποιεί μικρότερη δόση ακτινοβολίας, μπορεί να επαναληφθεί και επίσης μπορεί να γίνει σπουδήποτε (portable).(65) Στην Εικόνα 7, βλέπουμε ακτινογραφίες από ασθενή με νόσο COVID-19, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του στο νοσοκομείο.



At admission: Ill-defined bilateral alveolar consolidation with peripheral distribution.

4 hours later: Radiological worsening, with affectation of lower lobes. Endotracheal tube and central venous line were required.

24 hours: Bilateral alveolar consolidation.

48 hours: Radiological worsening. Bilateral alveolar consolidation with panlobar affectation.

72 hours: Bilateral alveolar consolidation with panlobar affectation, with typical radiological findings of ARDS. 24 hours later the patient passed away.

Εικόνα 7. Ακτινογραφίες θώρακος 72χρονης, προσήλθε με 38°C, δύσπνοια και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.(66)

Η αξονική τομογραφία (CT) μπορεί να είναι βοηθητική για τη διάγνωση, την εξατομικευμένη αντιμετώπιση της νόσου καθώς και την ανίχνευση επιπλοκών από τη νόσο. Σε μια μετά ανάλυση 50.466 νοσηλευμένων ασθενών, αναφέρεται ότι 97% των ασθενών είχαν μη φυσιολογικά ευρήματα στην CT.(67) Ευρήματα πνευμονίας στη CT μπορεί να προηγούνται του θετικού PCR αποτελέσματος, επίσης ευρήματα μπορεί να έχουν και οι ασυμπτωματικοί ασθενείς.(68) Το εκτιμώμενο ποσοστό εύρεσης μη φυσιολογικών ευρημάτων σε ασυμπτωματικά άτομα εκτιμάται στο 67%, ενώ σε συμπτωματικούς εκτιμάται στο 90%.(69) Τα πιο συχνά ευρήματα με διαγνωστική σημασία στους ασθενείς με COVID-19 πνευμονία, βρέθηκαν να είναι η εικόνα θολής υάλου (ground glass appearance) , με ή χωρίς τον συνδυασμό των παρακάτω ευρημάτων: πυκνώσεων (consolidation), πάχυνση μεσολοβιακού διαφράγματος ή ακανόνιστου λιθόστρωτου (crazy paving pattern).(70) Οι παραπάνω βλάβες συνήθως κατανέμονται στα κατώτερα πνευμονικά πεδία και στην περιφέρεια.(71) Επιπλέον, συχνά χρησιμοποιείται ως διαγνωστικός έλεγχος η αξονική αγγειογραφία (CTPA) καθώς στους ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη εμφανίζεται ως επιπλοκή η πνευμονική εμβολή με μέση επίπτωση 7,8%.(72)

Το υπερηχογράφημα του πνεύμονα χρησιμοποιείται συχνά ως διαγνωστικό εργαλείο αντί της ακτινογραφίας και της αξονικής τομογραφίας.(65) Παρότι υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα για την αξιοπιστία της συγκεκριμένης μεθόδου ως προς τη διάγνωση της νόσου, μπορεί να χρησιμοποιείται βοηθητικά και συμπληρωματικά και εξαρτάται πολύ από την εμπειρία του χειριστή. Η μέθοδος αυτή βρέθηκε να είναι ευαίσθητη, αλλά όχι ειδική. Σε μία μελέτη διαγνώστηκαν σωστά το 86,4% των ασθενών με θετική διάγνωση COVID-19, και το 45% διαγνώστηκε λανθασμένα.(73) Οι Β-γραμμές είναι το κύριο εύρημα σε ασθενείς με COVID-19 και εμφανίζεται με συχνότητα 97%. Ένα άλλο συχνό εύρημα είναι οι υπεζωκοτικές γραμμές και εμφανίζονται με συχνότητα 70%.(74) Η μέθοδος αυτή έχει πλεονεκτήματα, είναι φορητή, μπορεί να πραγματοποιηθεί στο κρεβάτι του ασθενή, η συσκευή μπορεί να αποστειρωθεί μετά τη χρήση της ευκολότερα, δεν χρησιμοποιεί ακτινοβολία και μπορεί να είναι επαναλαμβανόμενη.(74)

1.9 Παράγοντες κινδύνου (Risk Factors)

Σε μελέτες βρέθηκαν παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την υψηλή πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής νόσου, εισαγωγής στο νοσοκομείο, αύξησης των ημερών νοσηλείας, διασωλήνωσης, εισαγωγής στη ΜΕΘ, εμφάνισης επιπλοκών, κακής έκβασης καθώς και θανάτων.

1.9.1 Ισχυροί (Strong)

➤ Διαμονή/ εργασία/ ταξίδι σε υψηλού κινδύνου περιοχές

Άτομα τα οποία διαμένουν, εργάζονται ή ταξίδεψαν σε υψηλού κινδύνου περιοχές σύμφωνα με τους επιδημιολογικούς χάρτες 14 ημέρες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων έχουν αυξημένο κίνδυνο της νόσου.(75)

➤ Στενή επαφή με πιθανό ή επιβεβαιωμένο κρούσμα

Ο ΠΟΥ ορίζει την επαφή με ως έκθεση του ατόμου από 2 ημέρες πριν έως 14 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων στο πιθανώς ή επιβεβαιωμένο μολυνθέντα.(75) Επαφή σε απόσταση <1 μέτρου για τουλάχιστον 15 λεπτά ή σωματική επαφή.

➤ Ηλικία

Η ηλικία είναι παράγοντας κινδύνου για αυξημένη βαρύτητα της νόσο καθώς και κακή έκβαση. Για παράδειγμα, άτομα ηλικίας άνω των 85 ετών έχουν κατά 15 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσηλευτούν και κατά 610 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν συγκριτικά με τα άτομα ηλικίας 18-29 ετών, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2. Μελέτες στην Αγγλία, έδειξαν ότι τα άτομα ηλικίας 40-64 ετών είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο, ακολουθούν άτομα ηλικίας 65-74 ετών και τέλος, άτομα ηλικίας >75 έτη.(76) Ο κίνδυνος για σοβαρή ασθένεια αυξάνεται παράλληλα με την ηλικία, τα άτομα >65 έτη έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο.(77,78) Το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας αναφέρεται σε άτομα >80 ετών.(79) Παρότι η ηλικία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, ο παράγοντας της μεγάλης ηλικίας συνδέεται και με τις αυξημένες συν-νοσηρότητες των ατόμων.

Πίνακας 2. Πιθανότητα νοσηλείας και θανάτου σε διάφορες ηλικιακές ομάδες (CDC).

ΗΛΙΚΙΑ	5-17	18-29	30-39	40-49	50-64	65-74	75-84	85+	
0-4									
Νοσηλεία	<1x	<1x	Reference group	2x	2x	4x	6x	9x	15x
Θνητότητα	<1x	<1x		4x	10x	35x	95x	230x	610x

➤ Ανδρικό φύλο

Οι άνδρες έχουν αυξημένο κίνδυνο να προσβληθούν από τον ιό, για σοβαρή ασθένεια καθώς και για θάνατο. Ο υψηλότερος επιπολασμός κατανάλωσης αλκοόλ και καπνίσματος συμβάλλει στον υψηλό επιπολασμό των ανδρών για νόσηση.(80)

➤ Εθνικότητα

Τα άτομα που ανήκουν σε πληθυσμούς φυλετικών/εθνοτικών μειονοτήτων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης, σοβαρής ασθένειας, νοσηλείας και θανάτου.(71)

➤ Ύπαρξη συν-νοσηρότητας

Άτομα με συν νοσηρότητες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν σοβαρή ασθένεια έως και θανατηφόρα.(81) Όσες περισσότερες συννοσηρότητες έχει ένα άτομο τόσο υψηλότερος είναι και ο κίνδυνος αυξημένης βαρύτητας της νόσου.(78) Στις Η.Π.Α, το 91% των νοσηλευμένων είχαν τουλάχιστον μία από τις παρακάτω αναφερόμενες συννοσηρότητες. Οι πιο επικρατούσες συννοσηρότητες σε άτομα με COVID-19 λοίμωξη είναι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), χρόνια αναπνευστικά και καρδιακά προβλήματα καθώς και άλλες χρόνιες παθήσεις, όπως κακοήθειες.(82)

Προοπτική μελέτη παρατήρησης που έλαβε χώρα στο Ηνωμένο Βασίλειο, με περισσότερους από 20.000 συμμετέχοντες που νοσηλεύονταν, έδειξε ότι η πιο συχνή συννοσηρότητα ήταν τα χρόνια καρδιακά προβλήματα με ποσοστό 31%, ακολουθούσε ο ελεγχόμενος με αγωγή ΣΔ με 21%, τα χρόνια αναπνευστικά προβλήματα εκτός από το άσθμα με 18% και η χρόνια νεφρική βλάβη με 16%.(3) Εκτιμήθηκε ότι τουλάχιστον το 56% των ενηλίκων στις Η.Π.Α, έχει αυξημένο κίνδυνο να νοσηλευτεί με λοίμωξη COVID-19 διότι πάσχει από τουλάχιστον μία συννοσηρότητα.(83) Το 32% των νέων (18-25 ετών) στις Η.Π.Α, έχει αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ασθένειας διότι πάσχει από καρδιακά προβλήματα, ΣΔ, άσθμα, παθήσεις του ανοσοποιητικού, ηπατικά προβλήματα και παχυσαρκία.(84)

Πιο συγκεκριμένα, σχετικά με **τα καρδιο-αγγειακά προβλήματα**: Ασθενείς με σοβαρά καρδιακά προβλήματα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και καρδιομυοπάθειες έχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν σοβαρή ασθένεια.(78) Η ύπαρξη καρδιαγγειακών προβλημάτων τριπλασιάζει τον κίνδυνο για ιδιαίτερα βαριά νόσο καθώς και 11πλασιάζει τον κίνδυνο για κάθε αιτιολογίας θάνατο.(85) Άτομα που πάσχουν από ΚΑ έχουν υψηλό κίνδυνο για νοσηλεία, κακή πρόγνωση και θάνατο.(86)

Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ). Άτομα με ΑΥ έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή ασθένεια.(78) Η ΑΥ έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση, θνητότητα, με αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής σε ΜΕΘ και με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.(87) Ασθενείς με ΑΥ έχουν 2,98 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή ασθένεια και 2,88 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ΑΥ.(88)

Παχυσαρκία. Παχύσαρκα άτομα (>30kg/m²) ή σοβαρά παχύσαρκα άτομα (>40kg/m²) έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή ασθένεια. Μία ανάλυση έδειξε ότι ασθενείς με παχυσαρκία έχουν κατά 46% μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν, 113% να νοσηλευτούν σε νοσοκομείο, 74% να εισαχθούν στην ΜΕΘ και 48% μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν.(87)

Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ). Άτομα με τύπου ΙΙ ΣΔ, και ενδεχομένως με τύπου Ι ΣΔ ή διαβήτη κήσης, έχουν υψηλότερη πιθανότητα για σοβαρή ασθένεια. Ο επιπολασμός του ΣΔ σε άτομα λοίμωξη COVID-19 εκτιμάται στο 15%.(89) Ο ΣΔ συσχετίζεται με προχωρημένη εξέλιξη της νόσου, εισαγωγή στη ΜΕΘ, ARDS, ανάγκη μηχανικού αερισμού καθώς και θάνατο.(90,91) Ο κίνδυνος για εισαγωγή στη ΜΕΘ και για θάνατο ήταν υψηλότερος σε άτομα που έπασχαν από ΣΔ συγκριτικά με άτομα χωρίς ΣΔ.(89) Στην Αγγλία, το 1/3 των ασθενών που νοσηλεύτηκαν και πέθαναν έπασχαν από ΣΔ.(92) Παράγοντες κινδύνου για κακή πρόγνωση και θάνατο σε άτομα που πάσχουν από τύπου Ι και τύπου ΙΙ ΣΔ αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, ανδρικό φύλο, νεφρική διαταραχή, ιστορικό εγκεφαλικού ή καρδιακού επεισοδίου, υψηλή τιμή HbA_{1c}, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), CRP, διαβητική κετοοξέωση και η χρήση ινσουλίνης.(93–95) Σε μία μεγάλη μελέτη, στις Η.Π.Α., δεν βρέθηκε συσχέτιση της HbA_{1c} με αυξημένη θνητότητα, σε αντίθεση με τη παχυσαρκία και τη χρήση της ινσουλίνης που βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για θνητότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς.(96) Η υπεργλυκαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνητότητα νοσηλευόμενων ασθενών με ή χωρίς ΣΔ.(97)

Χρόνια Αναπνευστικά Προβλήματα. Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), όπως και άλλα χρόνια αναπνευστικά προβλήματα (κυστική ίνωση, ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση), αποτελούν παράγοντα κινδύνου για σοβαρή ασθένεια, όχι όμως για νόσηση. (98,99) (78)

Χρόνια Νεφρική Βλάβη. Άτομα με χρόνια νεφρικά προβλήματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν, στην Αγγλία βρέθηκε το 32,4% των ατόμων με θετικά αποτελέσματα για λοίμωξη COVID-19 έπασχε από χρόνια νεφρικά προβλήματα έναντι του 14,2%, το οποίο δεν έπασχε.(76) Η χρόνια νεφρική βλάβη είναι επίσης παράγοντας κινδύνου για σοβαρή νόσο.(78)

Κακοήθεια. Άτομα με κακοήθεια έχουν αυξημένες πιθανότητες να νοσήσουν λόγω της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας καθώς επίσης και τις συχνές εισαγωγές στα νοσοκομεία.(100) Ο επιπολασμός των ασθενών με λοίμωξη COVID-19 που πάσχουν με καρκίνο ανέρχεται στο 2,3%.(101) Οι ασθενείς με κακοήθεια έχουν και αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή ασθένεια.(78) Πιο συγκεκριμένα τα άτομα με κακοήθεια είναι κατά 76% πιο πιθανό να εμφανίσουν σοβαρή νόσο από άτομα που δεν πάσχουν από καρκίνο.(102) Επίσης, έχουν αυξημένη πιθανότητα για δυσμενή έκβαση, όπως εισαγωγή σε ΜΕΘ και θάνατο ανεξαρτήτου αιτίας.(103,104)

Μεταμόσχευση Οργάνου. Άτομα με μεταμόσχευση οργάνου βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής νόσου και θνητότητας.(78)

Κάπνισμα. Άτομα καπνιστές ή πρώην καπνιστές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής νόσου, θνητότητας στο νοσοκομείο, προχωρημένης εξέλιξης της νόσου καθώς και την ανάγκη μηχανικού αερισμού.(105) Οι καπνιστές έχουν διπλάσιο ποσοστό θνητότητας σε σχέση με τους μη καπνιστές.(106)

Τέλος άτομα με ιστορικό **εγκεφαλικών επεισοδίων, άνοια, χρόνια ηπατικά προβλήματα, ανοσοκαταστολή και αυτοάνοσα νοσήματα** βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής νόσου. (78)

1.9.2 Ασθενείς (Weak)

Τα άτομα με τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: έλλειψη βιταμίνης D, ομάδα αίματος A και ύπαρξη αυτοάνοσων νοσημάτων έχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης και κακής έκβασης. (107–110) Επίσης τα άτομα με δυσλιπιδαιμία και άτομα που λαμβάνουν PPIs έχουν αυξημένη πιθανότητα για σοβαρή νόσο.(111,112) Τέλος, οι HIV ασθενείς καθώς και τα άτομα με σύνδρομο Down βρέθηκαν να έχουν αυξημένη θνητότητα. (113,114)

1.10 Διαφοροδιάγνωση

Η νόσος COVID-19 εμφανίζεται κυρίως ως λοίμωξη αναπνευστικού. Η διαφορική διάγνωση αφορά κυρίως άλλα αίτια βακτηριακά, ιογενή, παράσιτα ή μύκητες, όπως επίσης μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, πνευμονία από εισρόφηση και πυρετική ουδετεροπενία. Θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από βακτηριακή πνευμονία, λοίμωξη από influenza, κοινό κρυολόγημα, άλλες λοιμώξεις από βακτήρια ή ιούς, πνευμονία από εισρόφηση, Pneumocystis jirovecii πνευμονία, MERS, SARS, H7N9 λοίμωξη, H5N1 λοίμωξη, πνευμονική φυματίωση.

1.11 Αντιμετώπιση

Εξειδικευμένη θεραπεία για τη νόσο δεν υπάρχει. Τα μέτρα αντιμετώπισης κυρίως στοχεύουν στις παρακάτω βασικές αρχές: απομόνωση του νοσούντος ασθενή σε κατάλληλα διαμορφωμένο χώρο, μέτρα πρόληψης της διασποράς και μέτρα ελέγχου και περιορισμού της λοίμωξης, ανακούφιση των συμπτωμάτων και κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα.(23)

Η θεραπεία για τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο περιλαμβάνει την ανακούφιση των συμπτωμάτων όπως πυρετός ή πόνος με χορήγηση παρακεταμόλης ή ιβουπροφένης.(23,115) Η παρακολούθηση των ασθενών αυτών είναι πολύ σημαντική για την έγκαιρη διάγνωση επιδείνωσης της νόσου και την έγκαιρη προσέλευσή τους στο νοσοκομείο για εξειδικευμένη φροντίδα.

1.11.1 Αντιμετώπιση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με COVID-19

Οι ασθενείς με σοβαρή ασθένεια βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ταχέως επιδείνωσης της νόσου.(23)

Οξυγόνο

Άμεση χορήγηση οξυγόνου σε άτομα με κλινικά σημεία (σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, κεντρική κυάνωση, σοκ, κώμα, σπασμοί) ή και χωρίς με $SpO_2 < 92\%$. Δεν υπάρχουν δεδομένα να υποστηρίζουν τη χορήγηση οξυγόνου σε άτομα χωρίς υποξυγοναιμία.(116) Ο στόχος είναι $SpO_2 > 94\%$ για τους ενήλικες και τα παιδιά που εμφανίζουν τα παραπάνω κλινικά σημεία και χρειάζονται επείγουσα υποστήριξη του αναπνευστικού και θεραπεία με οξυγόνο. Όταν ο ασθενής σταθεροποιηθεί στόχος είναι $SpO_2 > 94\%$ σε παιδιά και ενήλικες, ενώ για τις εγκύους ο στόχος είναι $SpO_2 > 92-95\%$. Η χρήση ρινικής κάνουλας προτιμάται στα παιδιά και στους νέους. Επιπλέον, κάποιες οδηγίες αναφέρουν ότι ο κορεσμός του οξυγόνου πρέπει να διατηρείται όχι πάνω από 96% .(117)

Οι τεχνικές θέσεις (ύπτια, πρηνής) και η αντιμετώπιση καθαρισμού της αναπνευστικής οδού πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν για τον καθαρισμό των εκκρίσεων στους ενήλικες.(23) Η περιεκτικότητα του χορηγούμενου οξυγόνου (FiO_2) μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση μάσκας μη επανεισπνοής και τον ασθενή σε πρηνή θέση.(118) Προτείνεται η δοκιμή τοποθέτησης ξύπνιου ασθενή σε πρηνή θέση για να βελτιωθεί η οξυγόνωση ακόμη και αν οι απαιτήσεις του σε οξυγόνο αυξηθούν. Η πρώιμη πρηνή θέση σε ασθενή ξύπνιο και μη διασωληνομένο έχει βρεθεί να αυξάνει τον κορεσμό του οξυγόνου και να μειώνει τον κίνδυνο εισαγωγής σε ΜΕΘ.(119–122) Συνιστάται στενή παρακολούθηση των ασθενών για πιθανό εντοπισμό κλινικών σημείων που να υποδηλώνουν σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια παρά τη οξυγονοθεραπεία.(23,42)

Υψηλής Ροής Ρινική Οξυγονοθεραπεία και Μη Επεμβατικός Αερισμός

Ενδείκνυται η δοκιμή υψηλής ροής ρινική κάνουλα (HFNC) ή μη επεμβατικού αερισμού όπως συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (CPAP) και διπλής θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (BiPAP) όπως φαίνεται στην Εικόνα 8.

Γενικά, σε άτομα με υπερκαπνία, αιμοδυναμική αστάθεια ή πολυοργανική βλάβη δεν συστήνεται η χρήση της HFNC, παρότι δεδομένα αναφέρουν ότι η χρήση της είναι ασφαλής σε άτομα με ήπια έως μέτρια μη επιδεινούμενη υπερκαπνία.

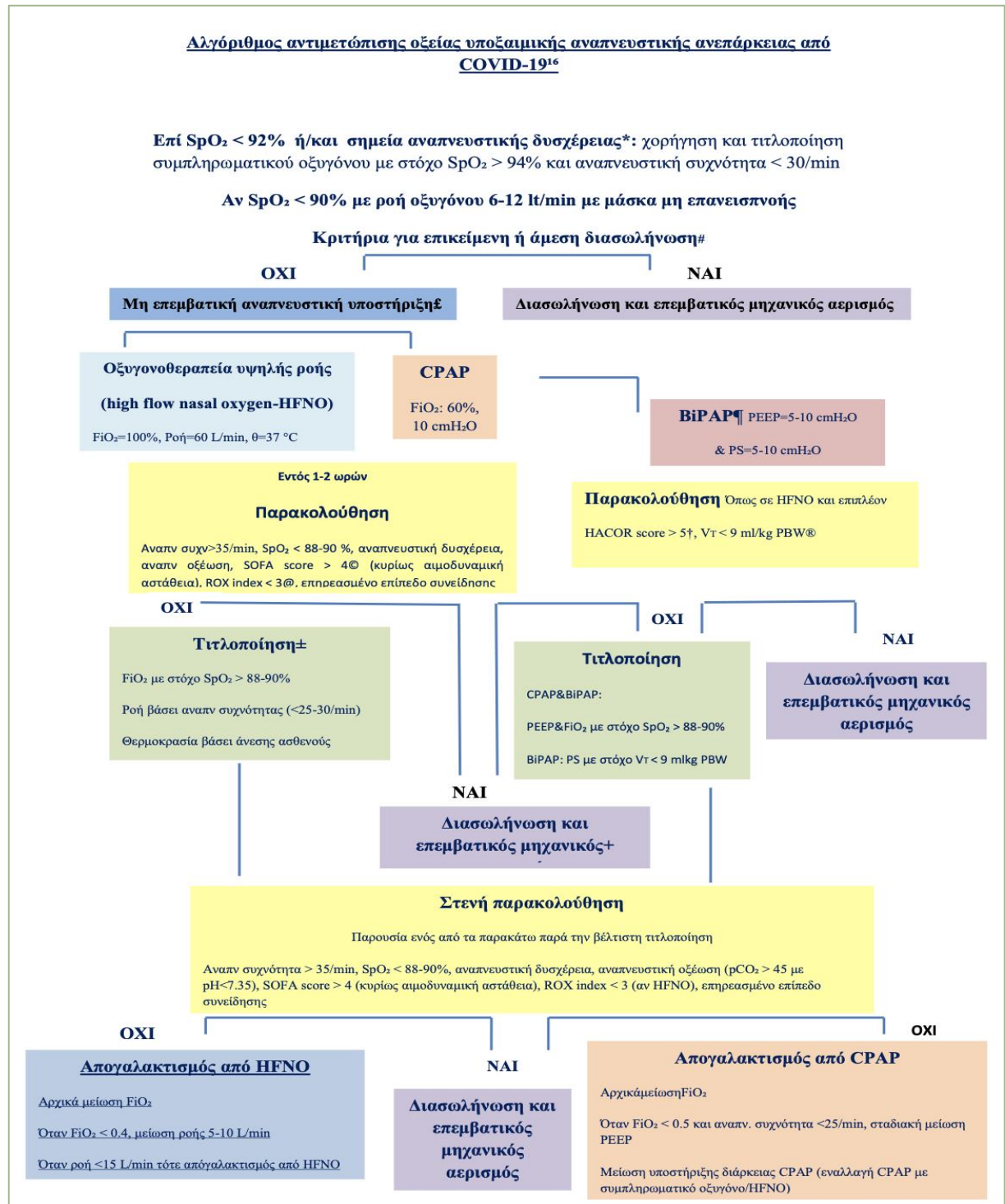
Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα για το ποια μέθοδος αερισμού είναι η ιδανικότερη για την υποστήριξη του αναπνευστικού πριν την εφαρμογή επεμβατικού αερισμού.(23) Οι επίσημες οδηγίες στην Αγγλία, προτείνουν τη χρήση της CPAP σε ασθενής με τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια (υποξυγοναιμική). Άλλες οδηγίες αναφέρουν τη χρήση της HFNC, ως καταλληλότερη μέθοδο, συγκριτικά με τον μη επεμβατικό αερισμό.

Η πρώιμη χρήση της CPAP λειτουργεί ως γέφυρα για την μετάβαση στον επεμβατικό αερισμό, η BiPAP προτείνεται για ασθενείς με τύπου II αναπνευστική ανεπάρκεια (υπερκαπνική) οξεία ή χρόνια. Δεδομένα από έρευνες εμμέσως αναφέρουν ότι ο μη επεμβατικός αερισμός μειώνει τη πιθανότητα για θνητότητα αλλά ταυτόχρονα αυξάνει την πιθανότητα μετάδοσης του ιού.(123,124) Όταν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στις παραπάνω δοκιμές, πρέπει να υπάρξει έγκαιρη ενδοτραχειακή διασωλήνωση.(23,117)

Μηχανικός Αερισμός

Συστήνεται η ενδοτραχειακή διασωλήνωση σε άτομα με οξεία επιδείνωση που δεν ανταποκρίνονται θετικά σε τεχνικές οξυγονοθεραπείας και σε μη επεμβατικό αερισμό σύμφωνα με τον αλγόριθμο ΕΟΔΥ (Εικόνα 8).(23,42) Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα 2/3 των ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ με σοβαρή νόσο, είχαν διασωληνωθεί εντός 24 ωρών από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο.(125) Στη Νέα Υόρκη το 33% των νοσηλευμένων ασθενών ανέπτυξαν αναπνευστική ανεπάρκεια και χρειάστηκαν διασωλήνωση. Οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανά άντρες με παχυσαρκία και έχουν αυξημένους δείκτες φλεγμονής και αυξημένες τιμές ηπατικής λειτουργίας.(126) Οι ασθενείς αυτοί, έλαβαν κατά μέσο όρο 18 ημέρες επεμβατικού αερισμού (9-28 ημέρες).(127) Επιπλέον, στις μελέτες αναφέρεται ότι η ασθενείς που χρειάστηκαν διασωλήνωση έχουν ποσοστό θνητότητας από 36%-88%. (128-130)

Εξωσωματική Οξυγόνωση (ECMO) Η ECMO συστήνεται όταν υπάρχει διαθέσιμη και όλες οι μέθοδοι αποτύχουν.(23,116,131) Η εκτιμώμενη επιβίωση 60-ημερών σε άτομα με λοίμωξη COVID-19 που έλαβαν ECMO είναι 31%.(132)



Εικόνα 8. Αλγόριθμος αντιμετώπισης οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας (ΕΟΔΥ)

1.11.2 Θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με σοβαρή νόσο

Στο Παράρτημα Β φαίνονται οι συστάσεις σχετικά με τις θεραπευτικές επιλογές των νοσηλευμένων ασθενών με COVID-19 από τον NIH.

Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής

Αρχικά λαμβάνεται έλεγχος πήξης και προσδιορίζεται η αιμορραγική προδιάθεση του ασθενή εάν νοσηλεύεται.(133) Προτείνεται προφυλακτική αγωγή σε ασθενείς με οξεία ασθένεια, πιο συγκεκριμένα προτιμάται η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ή φονταπαρινόξη αντί unfractionated ηπαρίνης.(23,133) Η ιδανική δόση σε άτομα με λοίμωξη COVID-19 δεν είναι γνωστή. Γενικά, όμως, συνιστώνται οι βασικές δόσεις προφύλαξης. Αρκετές οδηγίες αναφέρουν ότι η κλιμάκωση της δόσης σε άτομα με σοβαρή ασθένεια είναι ευεργετική.(134,135) Επίσης, σε μία μελέτη υπήρχε μία σχετική μείωση των θανάτων σε ασθενείς, οι οποίοι αερίζονταν μηχανικά και ελάμβαναν θεραπευτική δόση αντιπηκτικών.(136) Για τους ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν αντιπηκτικά ως χρόνια θεραπεία, προτείνεται η συνέχιση τους.(133) Η συνέχιση της προφυλακτικής αγωγής μετά την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο δεν συνιστάται.(42,134,137) Τέλος, με τα έως σήμερα δεδομένα, δεν γνωρίζουμε τα πλεονεκτήματα ή τους κινδύνους που φέρει η προφύλαξη για θρομβοεμβολή σε άτομα με λοίμωξη COVID-19.(138) Μία αναδρομική μελέτη, 4.000 νοσηλευμένων με λοίμωξη COVID-19, αναφέρει μικρότερη πιθανότητα θανάτου και μικρότερη πιθανότητα για διασωλήνωση σε αυτούς που έλαβαν προφυλακτική αγωγή.(139)

Αγωγή με κορτικοστεροειδή

Μία ισχυρή σύσταση του ΠΟΥ είναι η χορήγηση κορτικοστεροειδών από 5-7 ημέρες σε άτομα με σοβαρή ασθένεια COVID-19 και σοβαρή νόσο. Η σύσταση αυτή, βασίζεται σε δύο μετά-αναλύσεις, που αναφέρουν μείωση της 28-ημερών θνητότητας των ασθενών με σοβαρή ασθένεια και νόσο. Επίσης, πιθανώς μειώνει τη πιθανότητα ανάγκης επεμβατικού αερισμού. Δεν υπάρχει κάποιο δεδομένο υπέρ της δεξαμεθαζόνης έναντι της υδροκορτιζόνης. Στην Ευρώπη, εγκρίθηκε η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε άτομα με COVID-19 και λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία είτε αερίζονται μηχανικά.(140) Στις Η.Π.Α, συνιστάται η χορήγηση δεξαμεθαζόνης μόνη ή σε συνδυασμό με ρεμντεσιβίρη σε νοσηλευμένους ασθενείς που λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία.(42)

Ανοσοτροποποιητική θεραπεία

Μία ισχυρή σύσταση του ΠΟΥ είναι χορήγηση αναστολέων της ιντερλευκίνης-6 (tocilizumab/sarilumab) σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή στα άτομα με σοβαρή νόσο. Η συγκεκριμένη σύσταση δίνεται διότι βρέθηκε ότι μειώνει τη θνητότητα και την ανάγκη και την διάρκεια του μηχανικού αερισμού, καθώς και τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο.(110)

Η χορήγηση baricitinib, αναστολέας της κινάσης του Ιανού 1 και 2, σε συνδυασμό με το αντιϊκό φάρμακο remdesivir, βρέθηκε να μειώνει το χρόνο ανάρρωσης των νοσηλευμένων ασθενών.(141)

Η χορήγηση anakinra, ανταγωνιστή της IL-1, αναφέρεται ότι είναι βοηθητική σε ασθενείς με πνευμονία, οι οποίοι κινδυνεύουν να αναπτύξουν σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του είναι περιορισμένα.

Μονοκλωνικά αντισώματα ενάντια SARS-CoV-2

Τα μονοκλωνικά αντισώματα φαίνεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στην θεραπεία των ασθενών με ήπια και μέτρια ασθένεια, που κινδυνεύουν από νοσηλεία και επιδείνωση.

Ο ΠΟΥ συστήνει τη χορήγηση casirivimab/ imdevimab σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ασθένεια, οι οποίοι έχουν υψηλό κίνδυνο για σοβαρή νόσο και νοσηλείας στο νοσοκομείο.(142) Παρόμοιες οδηγίες υπάρχουν και για άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως sotrovimab, regdanvimab και tixagevimab/cilgavimab.

Αντιϊκή θεραπεία

Η χρήση της remdesivir, αρχικά έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη μείωση της θνητότητας και για αυτό ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων έδωσε επείγουσα άδεια για τη χρήση της. Μεταγενέστερα, ύστερα από μελέτες, ο ΠΟΥ δεν συστήνει τη χορήγηση της καθώς δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωσης της πρόγνωσης ή έκβασης των νοσηλευμένων ασθενών με COVID-19 λοίμωξη.(143)

Οι Ridgeback et al αναφέρουν, ότι η χορήγηση molnupiravir σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ασθένεια μειώνει τον κίνδυνο νοσηλείας και θνητότητας.(144)

Αντιμικροβιακή αγωγή

Προτείνεται η έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας σε άτομα με υποψία βακτηριακής λοίμωξης. Πρέπει να χορηγούνται μέσα στη πρώτη ώρα από την αρχική αξιολόγηση σε άτομα με υποψία σήψης, χωρίς να αναμένονται τα μικροβιολογικά αποτελέσματα.(23,42,145) Στη λοίμωξη COVID-19 συνιστάται όμοια εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία με αυτή της πνευμονίας.(146) Όπως ισχύει, θα πρέπει να υπάρχει καθημερινή παρακολούθηση και πλάνο αποκλιμάκωσης της αντιβιοτικής θεραπείας, η διάρκεια της θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη.(23)

Θεραπεία με πλάσμα από αναρρωνύοντες (CCP) ασθενείς με λοίμωξη COVID-19

Ο ΠΟΥ δημοσίευσε ισχυρή σύσταση κατά της χορήγησης CCP σε ασθενείς που δεν πάσχουν από σοβαρή νόσο, καθώς και ότι πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή ασθένεια και κρίσιμη νόσο.

1.12 Επιπλοκές

Η νόσος COVID-19 είναι μία πολυοργανική ασθένεια και οι ασθενείς που επιβιώνουν από αυτήν φαίνεται να έχουν επιπλοκές κατά την νοσηλεία τους. Οι επιπλοκές αυτές είναι πιθανό να έχουν σημαντικές βραχυπρόθεσμες ή και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στους ανθρώπους, στην ιατροφαρμακευτική περίθαλψη και στην ετοιμότητα αυτής καθώς και στην κοινωνία εν μέσω αυτής της πανδημίας. Η κατανόηση των πιθανών επιπλοκών επιτυγχάνει την πρόληψη τους αλλά και τη καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Οι πιο συχνές επιπλοκές παρουσιάζονται παρακάτω.

➤ **Σύνδρομο μετά εντατικής (post intensive care syndrome)**

Δεδομένα έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ έχουν υψηλά ποσοστά θνητότητας συχνά εμφανίζουν το σύνδρομο PICS με συμπτώματα που ποικίλλουν, όπως ψυχική/γνωστική διαταραχή, φυσική ανικανότητα (αδυναμία μυών, κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, εγκεφαλοπάθεια). Αδυναμία αναφέρει το 33% των ασθενών που έλαβαν μηχανικό αερισμό, το 50% των ασθενών με σήψη και <50% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν για περισσότερο από μία εβδομάδα. Γνωστική διαταραχή εμφανίζει το 30%-80% των ασθενών. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με COVID-19 εμφανίζουν σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και έντονη μυοπάθεια.(42,147)

➤ **Φλεβική θρομβοεμβολή**

Η επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολής, εν τω βάθει θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής εκτιμάται στο 17%, 12% και 7%, αντιστοίχως. Οι ασθενείς με νοσηλεία στη ΜΕΘ έχουν μεγαλύτερη επίπτωση τέτοιων συμβάντων.(72) Επίσης οι ασθενείς με τις παραπάνω επιπλοκές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου συγκριτικά με αυτούς που δεν εμφάνισαν θρομβοεμβολή.(148). Στην υποψία θρόμβωσης πρέπει να πραγματοποιείται αξονική αγγειογραφία ή υπέρηχος των κάτω άκρων. Ο ασθενής με επιβεβαιωμένη διάγνωση πρέπει να λάβει αντιπηκτική αγωγή.(149) Σε μία μελέτη καταγράφηκε υψηλή επίπτωση (14.9%) ασυμπτωματικής εν τω βάθει θρόμβωσης σε ασθενείς με πνευμονία COVID-19. (150)

➤ **Καρδιακές επιπλοκές**

Οι ασθενείς εμφανίζουν φλεγμονή στο μυοκάρδιο και έχει ως αποτέλεσμα μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, στεφανιαία νόσο, ταχέα επιδείνωση και αιφνίδιο θάνατο.(151,152) Καρδιακό-αγγειακές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 14.1% των ασθενών κατά τη νοσηλεία τους, όπως αρρυθμίες (18.4%), τραύμα στο μυοκάρδιο (10.8%), κυνάγχη (10.2%), οξύ έμφρακτο του μυοκαρδίου (3.2%) και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (2%). (153)

➤ **Οξεία νεφρική βλάβη**

Η μέση επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης εκτιμάται 10,6%, ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό των ασθενών χωρίς λοίμωξη COVID-19 που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο. Οι ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας κατά τη νοσηλεία τους.(154)

Με μέτρια πιθανότητα εμφάνισης (medium likelihood) συναντάμε τις παρακάτω επιπλοκές.

➤ **Οξεία ηπατική βλάβη**

Η ηπατική βλάβη εμφανίζεται με γενικό επιπολασμό 25%, παρόλα αυτά ο ορισμός της, δεν είναι καθολικός στις μελέτες και γι' αυτό τα στατιστικά του επιπολασμού διαφέρουν ανάλογα με τον ορισμό του εκάστοτε ερευνητή. Όταν ορίζεται με αυστηρά κριτήρια ο επιπολασμός φτάνει το 9%, ενώ όταν χρησιμοποιείται η αύξηση των αμινοτρασφερασών αλανίνης και ασπαρτικής φτάνει το 19% και 22%, αντίστοιχα.(155)

➤ **Νευρολογικές επιπλοκές**

Νευρολογικές εκδηλώσεις έχουν καταγραφεί σε μελέτες, από 22% έως 33% των ασθενών.(155) Στις επιπλοκές αυτές περιλαμβάνονται η οξεία εγκεφαλοαγγειακή νόσος, η βλάβη συνείδησης, η αταξία, οι επιληπτικές κρίσεις, τα κλινικά σημεία φλοιώδους οδού, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, η εγκεφαλοπάθεια, η εγκεφαλομυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της οξείας διάχυτης εγκεφαλομυελίτιδας), οι περιφερικές απομυελινωτικές βλάβες, οι περιφερικές νευροπάθειες, η θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβικών κόλπων, η μυοπάθεια, η οξεία εγκάρσια μυελίτιδα, η μυασθένεια gravis, το σύνδρομο Guillain-Barre και άλλες νευροπάθειες, το status epilepticus, η άνοια, τα παρκινσονικά σύνδρομα, οι διαταραχές υπερκινητικής κίνησης καθώς και μη φυσιολογικά ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.(156–161)

➤ **Καρδιακή ανακοπή**

Η καρδιακή ανακοπή είναι συχνή στους βαρέως πάσχοντες με λοίμωξη COVID-19 κατά τη νοσηλεία τους και σχετίζεται με εξαιρετικά κακή πρόγνωση. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι 14% των ασθενών έπαθαν καρδιακή ανακοπή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Ο πιο συχνός ρυθμός κατά την αναζωογόνηση τους ήταν η άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα (49,8%) και ακολουθούσε η ασυστολία (23,8%). Από αυτούς που έλαβαν καρδιο-αναπνευστική αναζωογόνηση το 14% επιβίωσε και η πλειοψηφία αυτών ήταν ηλικίας <45 ετών.(162)

➤ **Λοιπές επιπλοκές**

Επιπλέον, υπάρχουν και λιγότερο συχνές επιπλοκές. Το 78% των βαρέων πασχόντων που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ με λοίμωξη COVID-19 το 33% των νοσηλευμένων σήψη.(163) Η επίπτωση της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC) είναι 3% και σχετίζεται με κακή πρόγνωση.(164) Άλλες επιπλοκές με χαμηλά ποσοστά εμφάνισης είναι το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, η ασπεργίλλωση, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η αυτοάνοση θρομβοπενία, η υποξεία θυρεοειδίτιδα καθώς και οι γαστρεντερικές επιπλοκές και αυτές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη.

➤ **Σύνδρομο μετά-COVID**

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το συγκεκριμένο σύνδρομο εμφανίζεται συνήθως τρεις μήνες μετά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων σε άτομα με πιθανή ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 και διαρκεί για τουλάχιστον δύο μήνες, χωρίς να μπορεί να εξηγηθεί από κάποια άλλη εναλλακτική διάγνωση. Ο ορισμός του συνδρόμου ποικίλλει ως προς τη διάρκεια των συμπτωμάτων του.

Η συχνότητα εμφάνισης του μετά-COVID συνδρόμου κυμαίνεται από 4,7% έως και 80% σε διάφορες μελέτες παρατήρησης και εμφανίζεται μεταξύ της 3^{ης} και 34^{ης} εβδομάδας μετά την οξεία φάση της λοίμωξης ή του εξιτηρίου από το νοσοκομείο.(165,166) Η εμφάνισή του δεν συνδέεται με τη βαρύτητα της οξείας ασθένειας. Περίπου 63% των ασθενών αναφέρουν την ύπαρξη τουλάχιστον ενός συμπτώματος μετά από 30 ημέρες από την έναρξη των αρχικών συμπτωμάτων ή του εξιτηρίου τους από το νοσοκομείο, 71% μετά από 60 ημέρες και 46% μετά από 90 ημέρες.(165) Σε μία συστηματική ανασκόπηση αναφέρεται η διάρκεια του συνδρόμου, το 54% των ασθενών αναφέρουν την ύπαρξη τουλάχιστον ενός συμπτώματος για έναν μήνα, το 55% για 2-5 μήνες και το 54% για 6 ή περισσότερους μήνες.(167)

Η διάγνωση γίνεται μέσω προσωποκεντρικής προσέγγισης που περιλαμβάνει λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού και κατάλληλης εξέτασης που περιλαμβάνει σωματική, γνωστική, ψυχολογική αξιολόγηση, την ύπαρξη ψυχιατρικών συμπτωμάτων, τις λειτουργικές ικανότητες των ασθενών καθώς και τον αποκλεισμό εναλλακτικών διαγνώσεων. Τα συμπτώματα ποικίλλουν, στα πιο συχνά συμπεριλαμβάνονται τα παρακάτω: επίμονος βήχας, δεκατική πυρετική κίνηση, δύσπνοια, αδυναμία, κακουχία, δυσλειτουργία συγκέντρωσης, κόπωση, πόνος, σφίξιμο στο στήθος, αίσθημα παλμών, μυαλγία, αρθραλγία, πονοκέφαλοι, πόνος στο αυτί, πονόλαιμος, απώλεια γεύσης/όσφρησης, ρινική συμφόρηση, μειωμένη κινητικότητα, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, τρόμος, απώλεια μνήμης, αλλαγές διάθεσης, δερματικά εξανθήματα, τριχόπτωση, γαστρεντερικά συμπτώματα, νευρογνωστικές δυσκολίες, διαταραχές ύπνου, παραλήρημα (ηλικιωμένοι) και καταστάσεις ψυχικής υγείας (π.χ. άγχος, κατάθλιψη, διαταραχή μετατραυματικού στρες).(168,169)

1.13 Εμβολιασμός

Ταχεία πρόοδος σημειώθηκε στο θέμα της ανάπτυξης των εμβολίων. Ο ΠΟΥ έχει εγκρίνει τη χορήγηση των παρακάτω εμβολίων: Pfizer/BioNTech (mRNA), Moderna (mRNA), AstraZeneca (adenovirus vector), Janssen (adenovirus vector), Sinopharm's Covilo® (inactivated SARS-CoV-2 virus), Sinovac's CoronaVac® (inactivated SARS-CoV-2 virus), Bharat Biotech's Covaxin® (inactivated SARS-CoV-2 virus), Sanofi-GSK (protein), Novavax (protein). Στόχος όλων των εμβολίων είναι να προετοιμάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού ώστε να αναγνωρίζει ταχέως και να εξουδετερώνει μέσω της παραγωγής αντισωμάτων τον κορονοϊό SARS-CoV-2 που προκαλεί τη νόσο COVID-19. Ο κύριος αντιγονικός στόχος για την ανάπτυξη εμβολίων κατά της νόσου COVID-19 είναι η πρωτεϊνική ακίδα του ιού, η οποία συνδέεται με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου-2 της αγγειοτενσίνης (ACE-2) των κυττάρων του ξενιστή. Λίγες εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, επιτυγχάνεται η ανάπτυξη της ανοσίας (Αντισωμάτων που προφυλάσσουν κυρίως από σοβαρή νόσηση). Στην χώρα έχει εγκριθεί η χορήγηση των εμβολίων: Pfizer, Moderna, AstraZeneca και Janssen. Έως σήμερα, στην Ελλάδα, έχουν ολοκληρωθεί 19.366.358 εμβολιασμοί, σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ, δηλαδή το 70.5% του συνολικού πληθυσμού. Σύμφωνα με μελέτες του CDC, ο κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο είναι 16 φορές υψηλότερος και η πιθανότητα θνητότητας είναι 15 φορές υψηλότερη σε ανεμβολίαστους ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 ηλικίας > 18 έτη, συγκριτικά με τους αντίστοιχους εμβολιασμένους ασθενείς. Παράλληλα με την εξέλιξη της πανδημίας, εμφανίζονται και παραλλαγές του ιού και γι' αυτό πολλοί εμβολιασμένοι νοσούν. Το εμβόλιο δεν είναι 100% αποτελεσματικό σε αυτές τις παραλλαγές ως προς τη νόσηση, όμως η αποτελεσματικότητά του ως προς τη κρίσιμη νόσο, τη νοσηλεία στο νοσοκομείο και τη θνητότητα υφίσταται.(170)

1.14 Έκβαση/Θνητότητα

Η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω σοβαρού ARDS.(171) Το μέσο ποσοστό θνητότητας από ARDS είναι 39%, το ποσοστό αυτό διαφοροποιείται μεταξύ των χωρών (Κίνα 69%, Ιράν 28%, Γαλλία 19%, Γερμανία 18%).(172) Δεν έχουν βρεθεί δεδομένα, τα οποία να αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με COVID-19 που πάσχουν ARDS έχουν χειρότερη έκβαση από το γενικό πληθυσμό με ARDS.(163) Επιπλέον συχνές αιτίες θανάτου αποτελούν η σήψη/ σηπτικό σοκ, η πολυοργανική ανεπάρκεια συσχετιζόμενη με σήψη, η βακτηριακή ή ιογενής επιλοίμωξη, η φλεβική θρομβοεμβολή και η καρδιακή ανεπάρκεια.

Παρακάτω θα αναλυθούν τα ποσοστά θνητότητας ανάλογα με την ηλικία και την ύπαρξη συνοσηρότητας. Ακόμη και στα επίκεντρα της πανδημίας οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών είχαν πολύ μικρή πιθανότητα θανάτου, οι θάνατοι αυτών χωρίς συν-νοσηρότητα ήταν σπάνιοι. Οι θάνατοι παιδιών και νέων ήταν επίσης σπάνιοι. Μία μελέτη στην Αγγλία, τον πρώτο χρόνο της πανδημίας, αναφέρει 25 θανάτους παιδιών και νέων, δηλαδή ποσοστό θνητότητας 2 ανά ένα εκατομμύριο, ποσοστό όμοιο με μίας κοινής λοίμωξης. Αυτό σημαίνει ότι ποσοστό μεγαλύτερο από 99,995% των παιδιών αναρρώνουν από τη λοίμωξη COVID-19.(173)

Τα ποσοστά θνητότητας είναι υψηλά για τους βαρέως πάσχοντες. Η παγκόσμια θνησιμότητα των βαρέων πασχόντων είναι **35% για την ΜΕΘ και 32% για τους νοσηλευμένους για το έτος 2020**. Τα ποσοστά ποικίλλουν ανάλογα την περιοχή (Νότια Ασία 48%, Αμερική 15%).(174) Τέλος, τα ποσοστά θνητότητας έχουν μειωθεί με το πέρασμα της πανδημίας, παρότι τα χαρακτηριστικά των ασθενών παραμένουν σταθερά. Στην Αγγλία το ποσοστό θνητότητας των νοσηλευμένων μειώθηκε από 32,3% το Μάρτιο του 2020 σε 16,4% τον Αύγουστο του 2020.(175) Αντίστοιχα στις Η.Π.Α, μειώθηκε από 10,6% το Μάρτιο 2020 σε 9,3% το Νοέμβριο του 2020.(176) Η παραπάνω μείωση πιθανότατα είναι ο αντίκτυπος των αλλαγών στη νοσοκομειακή στρατηγική και στις κλινικές διαδικασίες του νοσοκομείου, στην καλύτερη κατανόηση των evidence-based θεραπειών καθώς και στην έναρξη του εμβολιασμού.

Επανεισαγωγή

Περίπου το 10% των ασθενών που ανάρρωσαν χρειάζονται επανεισαγωγή στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά το εξιτήριό τους. Οι περισσότερες επανεισαγωγές πραγματοποιούνται τις πρώτες 30 ημέρες μετά το εξιτήριο. Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, υψηλότερα ποσοστά επανεισαγωγής σε νοσοκομείο εμφανίζουν οι ασθενείς με συννοσηρότητα. Υψηλά ποσοστά αναφέρονται επίσης στις αναπτυγμένες χώρες συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες (Γερμανία 15,5%, Ελλάδα 15,5%, Η.Π.Α 10%, Ιράν 7,1%). Το ποσοστό θνητότητας, ανεξαρτήτως αιτίας, κατά τον πρώτο χρόνο μετά το εξιτήριο σε ασθενείς με COVID-19 υπολογίζεται στο 7,87%.

Οι κύριες διαγνώσεις επανεισαγωγής είναι η πνευμονία (53,6%), η βακτηριακή λοίμωξη (12,8%), η φλεβική θρομβοεμβολή (5,4%), η καρδιακή ανεπάρκεια (5,4%), η οξεία νεφρική βλάβη (4,4%) καθώς και η εγκεφαλοπάθεια/ παραλήρημα (2,3%).(177) Δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα για τις επανεισαγωγές λόγω επαναλοίμωξης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης παρατήρησης είναι να διερευνήσει τους παράγοντες κινδύνου κλινικής επιδείνωσης καθώς και τους δείκτες παρακολούθησης των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 λοίμωξη στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (Πα.Γ.Ν.Η.) και να συσχετίσει τα δημογραφικά και κλινικό-εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους με την έκβαση τους.

Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι να συγκρίνει τα χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου των ασθενών που εμφάνισαν κλινική επιδείνωση και χρειάστηκαν νοσηλεία σε ΜΕΘ σε σχέση με ασθενείς που νοσηλεύθηκαν μόνο σε κλινική (σοβαρή vs κρίσιμη νόσος). Επιπλέον, ένας ακόμη στόχος της προκείμενης μελέτης είναι να συγκρίνει τις υποομάδες ασθενών Κλινικής COVID-19 vs ασθενών ΜΕΘ COVID-19 ως προς τα χαρακτηριστικά (δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά, θεραπευτικά) και τους δείκτες έκβασης (διάρκεια νοσηλείας, αναπνευστικής υποστήριξης μη επεμβατικού και επεμβατικού αερισμού, οργανική ανεπάρκεια, θάνατος). Τέλος, να αναγνωρίσει και αξιολογήσει προγνωστικούς παράγοντες έκβασης της νόσου COVID-19.

Δεδομένων των διαστάσεων που έχει λάβει η πανδημία COVID-19, του υψηλού ποσοστού θνητότητας καθώς και των ασθενών που θα νοσήσουν στο άμεσο μέλλον από SARS-CoV-2, είναι επιβεβλημένη η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με κρίσιμη νόσο και αυξημένη θνητότητα καθώς και η επιλογή αξιόπιστων δεικτών παρακολούθησης που έγκαιρα θα αναδείξουν σημεία επερχόμενης κλινικής επιδείνωσης. Οι δείκτες αυτοί θα μπορούσαν να προϊδεάζουν τους θεράποντες ιατρούς για την πιθανότητα δυσμενούς έκβασης, ώστε να προβαίνουν σε έγκαιρη παρέμβαση και πιθανώς τροποποίηση ή κατάλληλη αναβάθμιση της θεραπείας των ασθενών.

Η παρούσα μελέτη φιλοδοξεί να εντοπίσει τα χαρακτηριστικά, την έκβαση και τους παράγοντες που σχετίστηκαν με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 σε Πανεπιστημιακό νοσοκομείο με στόχο τη δημιουργία μιας οργανωμένης στρατηγικής σε διαγνωστικό και θεραπευτικό επίπεδο έναντι του νέου κορωνοϊού.

3. Μεθοδολογία

Η παρούσα αναδρομική μελέτη παρατήρησης εκπονήθηκε στη Μονάδα Αντιμετώπισης Κορονοϊού (ΜΑΚ) και Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ενηλίκων του Πα.Γ.Ν.Η από τις 13 Ιανουαρίου 2021 έως και τις 20 Οκτωβρίου 2021. Καταγράφηκαν δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα καθώς και φαρμακευτικές ή άλλες θεραπείες που έλαβαν οι ασθενείς με σκοπό τη συσχέτιση αυτών των παραμέτρων με την έκβαση των ασθενών. Τα απαραίτητα δεδομένα συλλέχθηκαν από τους ηλεκτρονικούς φακέλους νοσηλείας των ασθενών (πληροφοριακά συστήματα Critis, Panacea, aMedWeb). Η καταγραφή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε ανώνυμα και αυστηρά στους χώρους της ΜΑΚ και της ΜΕΘ του Πα.Γ.Ν.Η. Τα στοιχεία ανά ασθενή επισημάνθηκαν αποκλειστικά με έναν μοναδικό αύξοντα αριθμό, γνωστό μόνο στην ερευνήτρια και καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονικό φύλλο καταγραφής EXCEL. Η εξαγωγή, επεξεργασία και στατιστική ανάλυση των δεδομένων ήταν πλήρως κωδικοποιημένες.

Η συλλογή των απαιτούμενων στοιχείων έγινε σε φόρμα καταγραφής (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α)

3.1 Φόρμα Καταγραφής

- Ηλικία, φύλο, κάπνισμα
- Ύπαρξη θετικού/αρνητικού PCR ή rapid test
- Γνωστή επαφή με άτομο που νοσεί
- Προηγούμενος COVID-19 εμβολιασμός, τύπος εμβολίου
- Συν-νοσηρότητα:
 - Σακχαρώδης Διαβήτης
 - Αρτηριακή Υπέρταση
 - Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
 - Χρόνια Ηπατική Βλάβη
 - Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια
 - Άσθμα
 - Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Στεφανιαία Νόσος
 - Εγκεφαλικό επεισόδιο
 - Άνοια
 - Υποθυρεοειδισμός
 - Ανοσοκαταστολή
 - Παχυσαρκία

- Κακοήθεια
- Αυτοάνοσο Νόσημα
- Κλινικά συμπτώματα κατά την εισαγωγή και επίπεδο συνείδησης:
 - GSC
 - καταρροή
 - καταβολή
 - πυρετός
 - διάρροιες
 - αναπνευστική δυσχέρεια
 - βήχας
 - εκκρίσεις
 - σήψη
 - δύσπνοια
 - ανοσμία
 - μυαλγίες
- Διάγνωση ή κύριο σύμπτωμα εισαγωγής στη MAK
 - πνευμονία
 - θρόμβωση/ Πνευμονική εμβολή
 - μειωμένο επίπεδο συνείδησης
 - σοβαρή υποξυγοναιμία
- Ημέρες συμπτωμάτων πριν την εισαγωγή στη MAK
- Προέλευση MAK
- Προέλευση ΜΕΘ
- Διάγνωση ή κύριο σύμπτωμα εισαγωγής στη ΜΕΘ
 - αναπνευστική ανεπάρκεια/ ARDS
 - σήψη/ Σηπτικό σοκ
 - θρόμβωση/ Πνευμονική εμβολή
 - πολυοργανική Ανεπάρκεια
 - αιμοδυναμική αστάθεια
 - οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Κλινικά δεδομένα
 - θερμοκρασία
 - SpO₂
 - αναπνοές/λεπτό

- σφύξεις/λεπτό
- συστολική πίεση
- Εργαστηριακά δεδομένα: CRP, ESR, προκαλσιτονίνη, φερριτίνη (Inflammation Score), IL-6, PT, INR, D-Dimers, fibrinogen, TSH, T3, SGPT, SGOT, χολερυθρίνη, LDH (Cytolysis score), γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, αιματολογικοί παράγοντες (WBC, platelets, lymphocytes, neutrophils, reticulocytes, neutrophils reticulocytes ratio, eosinophils), αέρια αίματος (pH, PCO₂, HCO₃, BE, lactate)
- ROX και ROX-HR scores
- PaO₂/FiO₂
- Απεικονιστικά δεδομένα ακτινολογικού ελέγχου θώρακα
 - α/α θώρακος, ευρήματα, αριθμός
 - αξονική τομογραφία θώρακα, ευρήματα, αριθμός
 - υπέρηχος, ευρήματα, αριθμός
- Θεραπεία
 - Οξυγονοθεραπεία
 - Venturi/ ρινικό/ απλή μάσκα
 - High-flow Nasal Cannula
 - Μη επεμβατικός αερισμός
 - Επεμβατικός μηχανικός αερισμός
 - κορτιζόνη
 - convalescent plasma
 - Αντισώματα
 - βιολογικοί παράγοντες
 - αντιπηκτική αγωγή
 - famotidine
 - κολχικίνη
 - Αντιϊκά
 - Αντιβιοτικά
 - Μεταγγίσεις παραγόντων αίματος
- Η θεραπεία με οξυγόνο παραδοσιακής μεθόδου, HFNC, μη επεμβατικό, επεμβατικό αερισμό, prone positioning, προσδιορίζεται και με καταγραφή ημέρας νοσηλείας έναρξης της θεραπείας αυτής και διάρκεια θεραπείας.

- Επιπλοκές και ημέρα εμφάνισής τους
 - αναπνευστική επιδείνωση
 - σήψη/σηπτικό shock
 - περικαρδίτιδα/ μυοκαρδίτιδα
 - νοσοκομειακή λοίμωξη [ναι/όχι, είδος, καλλιέργεια, παθογόνο, αντοχή (MDR,PDR)],
 - θρόμβωση-πνευμονική εμβολή
 - ΔΕΠ
 - Delirium
 - μυϊκή αδυναμία
 - τραχειοτομία
 - πνευμονική ίνωση
 - εξωνεφρική κάθαρση/νεφρική ανεπάρκεια
 - καρδιακή/ηπατική/γαστρεντερική ανεπάρκεια
 - καρδιακή ανακοπή
- Καταγραφή κλινικών συμπτωμάτων, θεραπευτικής υποστήριξης και εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε 1^η, 2^η, 3^η, 7^η, 14^η, χειρότερη ημέρα και ημέρα εξόδου
- Έκβαση
 - νοσηλεία ΜΕΘ
 - ημέρες νοσηλείας ΜΕΘ
 - ημέρες νοσηλείας ΜΑΚ
 - ημέρες νοσηλείας σύνολο στο Νοσοκομείο
 - επιβίωση/θάνατος

3.2 Δεοντολογία- Βιοηθική

Η συλλογή πραγματοποιήθηκε μετά από έγγραφη άδεια από το Διοικητικό Συμβούλιο, Επιστημονικό Συμβούλιο ΠΑΓΝΗ και την Επιτροπή Βιοηθικής (ΑΠ: 10756, Ημερομηνία:15/9/2021). Η ενυπόγραφη συγκατάθεση των ασθενών δεν κρίθηκε απαραίτητη, εφόσον πρόκειται για ανώνυμη αναδρομική μελέτη καταγραφής, όπως ορίζει ο γενικός κανονισμός προστασίας προσωπικών δεδομένων. Η μελέτη είναι σύμφωνη με τις αρχές του Γενικού Κανονισμού για τη προστασία των προσωπικών δεδομένων και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις.

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν, αποθηκεύτηκαν και φυλάχθηκαν ανώνυμα και κωδικοποιημένα σε ασφαλές μέρος με εχεμύθεια και ευθύνη του κύριου ερευνητή. Κατά την υλοποίηση της παρούσας μελέτης παρατήρησης εξ ορισμού δεν υπήρξε καμία παρέμβαση στο έργο του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού της ΜΑΚ και ΜΕΘ. Η πρόσβαση σε αυτά έγινε με τρόπο που διασφάλιζε το απόρρητο και τη συμμόρφωση με τη νομοθεσία για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα και χωρίς καμία δυνατότητα να μπορεί να γίνει ταυτοποίηση με φυσικά πρόσωπα.

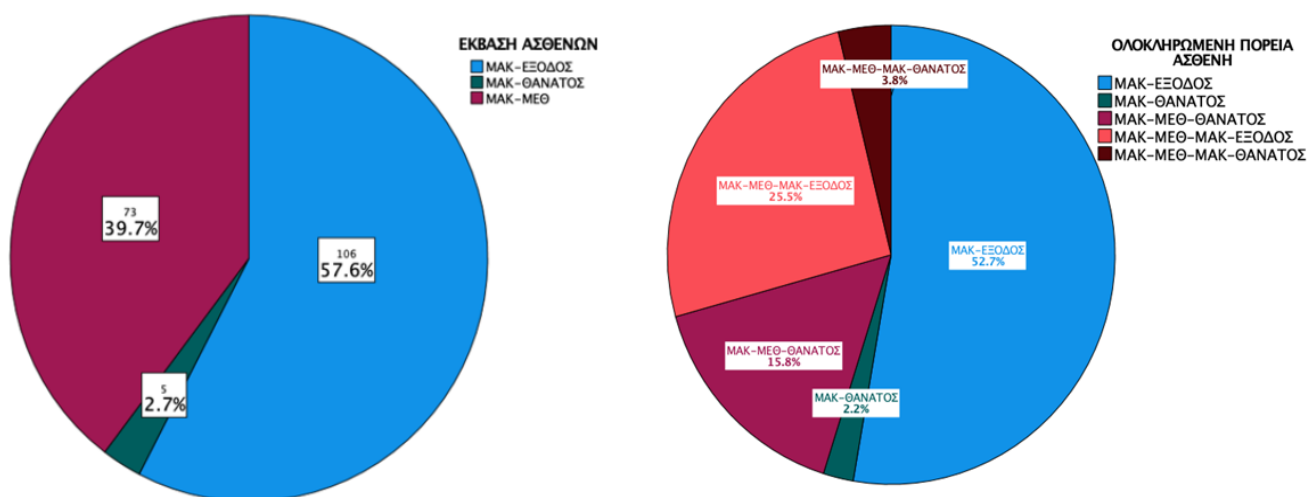
3.3 Στατιστική επεξεργασία δεδομένων

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 28. Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή περιεγράφηκαν με τη μέση τιμή (mean \pm Standard Error) και οι μη κανονικής κατανομής με τη διάμεση τιμή (median, IQR 25-75%). Οι απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη διερεύνηση και αξιολόγηση των μεταβλητών της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι ενδεδειγμένες στατιστικές δοκιμασίες ανάλογα με το αν πρόκειται για παραμετρικά ή μη παραμετρικά δεδομένα. Επιπλέον για τη μελέτη ανεξάρτητων παραγόντων κλινικής επιδείνωσης και θνητότητας χρησιμοποιήθηκε η λογιστική παλίνδρομη ανάλυση. Για τη μελέτη προγνωστικών παραγόντων κλινικής επιδείνωσης και θνητότητας χρησιμοποιήθηκε η ROC-AUC ανάλυση Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις περιπτώσεις ορίστηκε σε τιμή κριτηρίου p μικρότερη του 0.05 (p-value<0,05).

4. Αποτελέσματα

4.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΑΚ ΚΑΙ ΜΑΚ→ΜΕΘ

Κατά το διάστημα Ιανουαρίου-Οκτωβρίου 2021 νοσηλεύτηκαν στη ΜΑΚ του ΠαΓΝΗ συνολικά 290 ασθενείς. Από αυτούς, μελετήθηκαν 184 ασθενείς, εκ των οποίων το 57.6% (N=111) νοσηλεύτηκαν μόνο στη ΜΑΚ-ΠαΓΝΗ, οι οποίοι είτε πήραν εξιτήριο (N=106) είτε απεβίωσαν στη ΜΑΚ 2.7% (N=5), και 73 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν αρχικά στη ΜΑΚ, επιδεινώθηκαν και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ (ΜΑΚ→ΜΕΘ N=73). Στο [Σχήμα 4.1](#) φαίνεται η συνολική πορεία των ασθενών της ΜΑΚ στο νοσοκομείο. Το 52.7% νοσηλεύτηκε στη ΜΑΚ και πήραν εξιτήριο, το 2.2% απεβίωσε στη ΜΑΚ. Το 15.8% νοσηλεύτηκε στη ΜΑΚ, επιδεινώθηκε και εισήχθη στη ΜΕΘ, όπου απεβίωσε. Το 25.5% νοσηλεύτηκε στη ΜΑΚ, εισήχθη στη ΜΕΘ και συνέχισε τη νοσηλεία του στη ΜΑΚ, όπου και πήρε εξιτήριο, ενώ το 3.8% νοσηλεύτηκε αρχικά στη ΜΑΚ, εισήχθη στη ΜΕΘ, συνέχισε τη νοσηλεία του στη ΜΑΚ, όπου και απεβίωσε.



Σχήμα 4.1 Έκβαση ασθενών και ολοκληρωμένη πορεία του ασθενή στο νοσοκομείο

4.1.1 Δημογραφικά στοιχεία ΜΑΚ-ΜΕΘ

Στον Πίνακα 4.1 φαίνονται αναλυτικά τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών. Το 50% όλων των ασθενών είχε επαφή με γνωστό κρούσμα. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση COVID-19 ήταν για το μεν Rapid test θετικό 93.2% και για το δε PCR θετικό στο 100%. Η μέση ηλικία των ασθενών ΜΑΚ ήταν 62.3±13 έτη, ενώ των ασθενών ΜΑΚ-ΜΕΘ 67±13.5 έτη (p=0.008). Η πλειοψηφία (64.4%) των ασθενών ΜΑΚ-ΜΕΘ ήταν άνδρες (p=0.05).

Το 79.3% του συνόλου των ασθενών, το 73% των ασθενών ΜΑΚ και το 89% των ασθενών ΜΑΚ-ΜΕΘ είχε τουλάχιστον μία συν-νοσηρότητα (p=0.009). Στην ομάδα ΜΑΚ-ΜΕΘ, το 38.5% ήταν καπνιστές (p=0.03), το 70.8% είχε Αρτηριακή Υπέρταση (p=0.041), το 40% είχε Στεφανιαία Νόσο (p=0.001) και 10.8% είχε θυρεοειδοπάθεια (p=0.021).

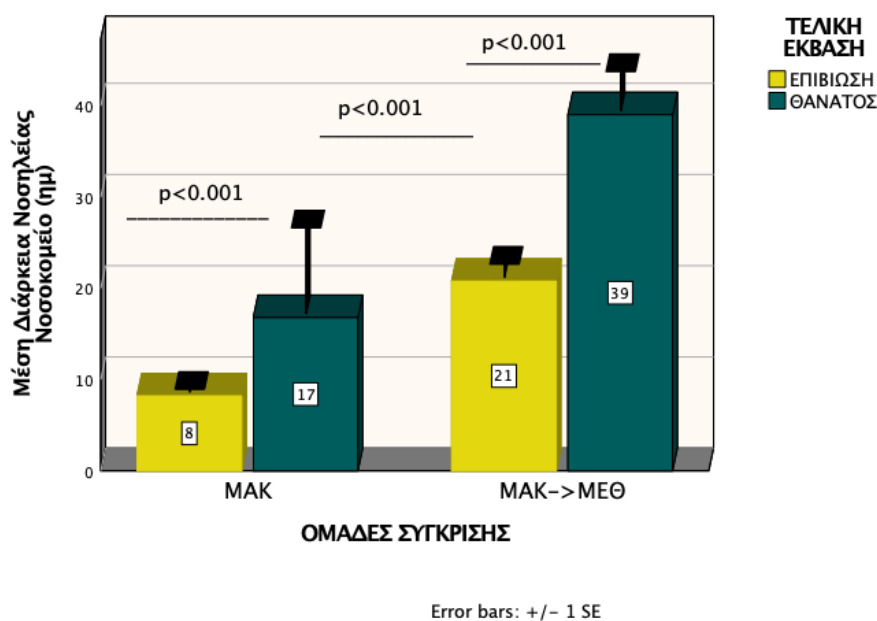
Πίνακας 4.1 Δημογραφικά στοιχεία ασθενών ΜΑΚ και ΜΑΚ-ΜΕΘ

	ΣΥΝΟΛΟ N=184	ΜΑΚ N=111	ΜΑΚ→ΜΕΘ N=73	P-value
Ηλικία (mean±SD)	64.2±13.6	62.3±13	67±13.5	0.008
Νοσηλεία ΜΑΚ (ημ)	8.3±6.4	8.6±6.5	6.1±5.1	0.148
Νοσηλεία Νοσοκομείο (ημ)	16.6±17	8.6±6.5	29.4±21	<0.001
	N (%)			
Φύλο				
Άνδρας	102 (55.4)	55 (49.5)	47 (64.4)	0.05
Γυναίκα	82 (44.6)	56 (50.5)	26 (35.6)	
Συν-νοσηρότητα	146 (79.3)	81 (73)	65 (89)	0.009
Κάπνισμα	43/148 (29.1)	18/83 (21.7)	25/65 (38.5)	0.030
ΑΥ	90/148 (60.8)	44/83 (53)	46/65 (70.8)	0.041
ΣΔ	45/148 (30.4)	26/83 (31.3)	19/65 (29.2)	0.858
ΣΝ	39/148 (26.4)	13/83 (15.7)	26/65 (40)	0.001
ΧΝΑ	12/148 (8.1)	7/83 (8.4)	5/65 (7.7)	1.000
ΧΑΠ	19/148 (12.8)	9/83 (10.8)	10/65 (15.4)	0.463
Κακοήθεια	26/148 (17.6)	16/83 (19.3)	10/65 (15.4)	0.664
Θυρεοειδοπάθεια	29/148 (19.6)	22/83 (26.5)	7/65 (10.8)	0.021
Παχυσαρκία	18/148 (12.2)	10/83 (12)	8/65 (12.3)	1.00
Έκβαση				<0.001
Επιβίωση	144 (78.3)	106 (95.5)	38 (52.1)	
Θάνατος	40 (21.7)	5 (4.5)	35 (47.9)	

ΜΑΚ, μονάδα αντιμετώπισης κορωνοϊού; ΜΕΘ, μονάδα εντατικής θεραπείας; ΑΥ, αρτηριακή υπέρταση; ΣΔ, σακχαρώδης διαβήτης; ΣΝ, στεφανιαία νόσος; ΧΝΑ, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια; ΧΑΠ, χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια

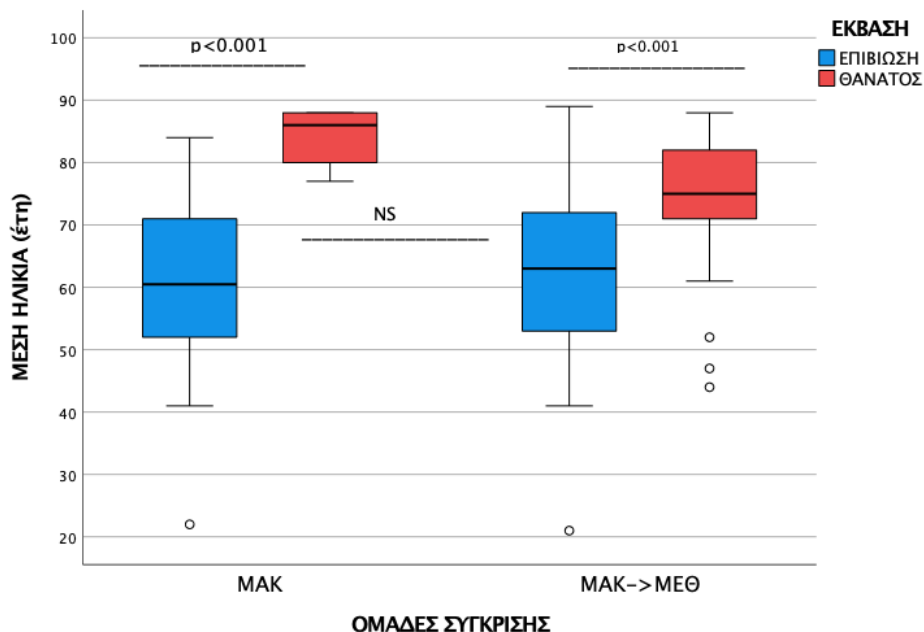
Σχετικά με τον εμβολιασμό, 13 ασθενείς ήταν εμβολιασμένοι, 41 δεν ήταν, ενώ σε 130 ασθενείς δεν υπήρχε καμία αναφορά σχετικά με την εμβολιαστική τους κατάσταση.

Οι ημέρες νοσηλείας στη ΜΑΚ δεν διέφεραν σημαντικά, σε αντίθεση με τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο εν γένει ($p < 0.001$) και μάλιστα οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο σε σχέση με αυτούς που επιβίωσαν και στις δύο ομάδες (ΜΑΚ 8 vs 17 ημέρες, $p < 0.001$ και ΜΑΚ→ΜΕΘ 21 vs 39 ημέρες, $p < 0.001$), όπως φαίνεται στο [Σχήμα 4.2](#).



Σχήμα 4.2 Μέση διάρκεια νοσηλείας ομάδων ασθενών σε σχέση με την επιβίωση

Η αδρή θνητότητα ήταν 21.7% με στατιστικά σημαντική υπεροχή στην ομάδα ΜΑΚ→ΜΕΘ (ΜΑΚ 4.5% vs ΜΑΚ→ΜΕΘ 47.9%, $p<0.001$). Το *Σχήμα 4.3* δείχνει τη μέση ηλικία των ασθενών σε σχέση με την έκβαση στις ομάδες σύγκρισης. Επανεισαγωγές μετά την έξοδο από το νοσοκομείο για τους επιβιώσαντες αναφέρονται για 6 ασθενείς, 4 της ομάδας ΜΑΚ και 2 της ομάδας ΜΑΚ→ΜΕΘ. Στην ομάδα ΜΑΚ, από τους 111 ασθενείς, 105 (95.5%) πήραν εξιτήριο και 5 απεβίωσαν (4.5%). Στην ομάδα ΜΑΚ→ΜΕΘ από τους 73 ασθενείς, οι 37/73 (50.7%) επέστρεψαν στη ΜΑΚ και πήραν εξιτήριο (επιβίωσαν), 29/73 (39.7%) πέθαναν στη ΜΕΘ και 7/73 (9.6%) επέστρεψαν στη ΜΑΚ και απεβίωσαν.



Σχήμα 4.3 Μέση ηλικία ασθενών σε σύγκριση με την επιβίωση στις ομάδες ΜΑΚ και ΜΑΚ→ΜΕΘ

4.1.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Στο σύνολο των ασθενών αναφέρεται καταρροή 3.9%, καταβολή 43.8%, πυρετός 80.8%, διάρροιες 20.6%, βήχας 51.1%, εκκρίσεις 12.9%, αίσθημα δύσπνοιας 59.7%, ανοσμία 6.9%, μυαλγίες 11.2%. Τα αρχικά αυτά συμπτώματα δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων MAK και MAK→ΜΕΘ. Το χρονικό διάστημα μεταξύ έναρξης συμπτωμάτων και εισαγωγής στη MAK ήταν 7.4±6.2 ημέρες και δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Κύρια αιτία εισαγωγής στη MAK ήταν σοβαρή υποξυγοναιμία ($RR \geq 30 \text{bpm}$ or $\text{SaO}_2 < 94\%$) 94.7%, πνευμονία 37.9%, πνευμονική εμβολή 5.3%, επηρεασμένη γενική κατάσταση 18.2% και σήψη 10%. Οι ομάδες σύγκρισης δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς την αιτία εισαγωγής στη MAK, πλην της σοβαρής υποξυγοναιμίας (MAK 89.7% vs MAK→ΜΕΘ 100%, $p=0.027$).

4.1.3 Απεικόνιση

Δεν ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σύγκρισης σε ό,τι αφορά την απεικόνιση του αναπνευστικού συστήματος. Αναλυτικότερα:

Απλή ακτινογραφία θώρακα: Στο 58.9% των ασθενών διενεργήθηκε τουλάχιστον μία απλή ακτινογραφία (α/α) θώρακος, με το 97.3% αυτών να έχει γίνει στο πρώτο 24ωρο νοσηλείας. Το 6.1% των ασθενών είχε περισσότερες από μία α/α θώρακος μεταξύ της 2ης-11ης ημέρας. Η πλειοψηφία των ακτινογραφιών αφορούσε τους ασθενείς της MAK ($p < 0.001$). Κυριότερα ακτινολογικά ευρήματα αφορούσαν αμφοτερόπλευρα διηθήματα (55.7%), ετερόπλευρα διηθήματα (28.3%), πύκνωση (3.4%), ενώ 10.3% ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Υπερηχο-τομογραφία θώρακα: Το 4.4% των ασθενών είχε υπέρηχο θώρακα, το 25% την πρώτη ημέρα νοσηλείας, και το 16% των ασθενών μεταξύ 4ης – 6ης ημέρας, σπανιότερα (2.3%) πάνω από ένα υπερηχοτομογράφημα. Κυριότερα ευρήματα αφορούσαν B-lines (95.1%), πύκνωση (1.3%), πλευριτική συλλογή (0.6%).

Αξονική Τομογραφία θώρακα ± αγγειογραφία: Στο σύνολο των ασθενών, μόνο το 9.2% των ασθενών έκανε αξονική τομογραφία θώρακα, με το 40% αυτών να διενεργούνται μεταξύ 3ης-4ης ημέρας νοσηλείας. Πνευμονική εμβολή διαπιστώθηκε σε 3 περιπτώσεις (2 MAK, 1 MAK→ΜΕΘ), ενώ στην πλειοψηφία τα ευρήματα αφορούσαν εικόνα θολής υάλου.

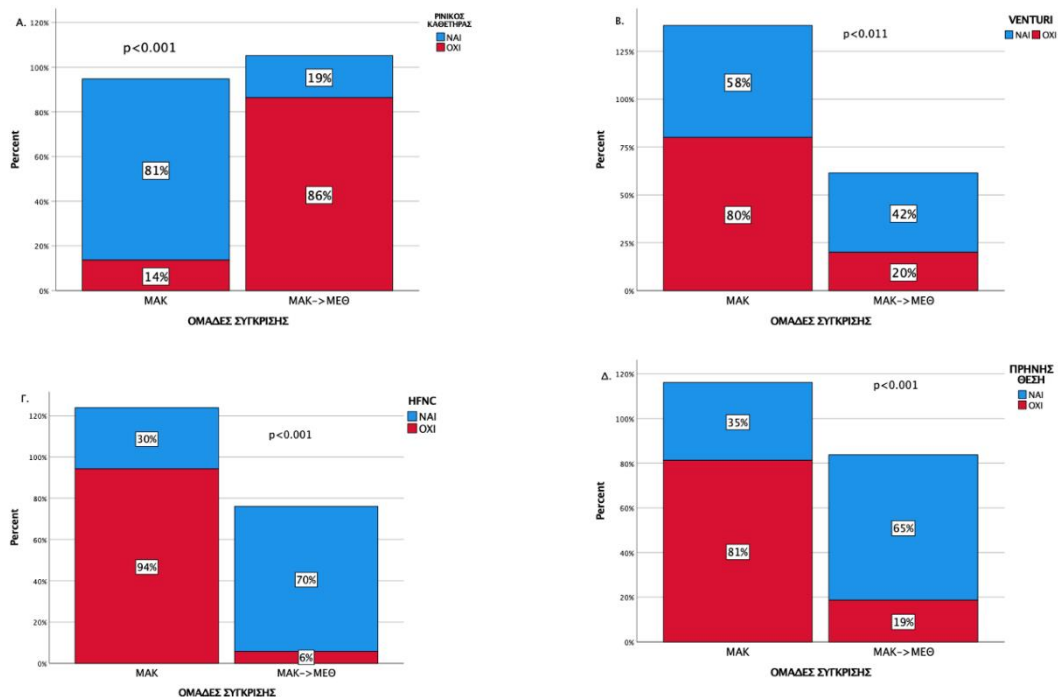
4.1.4 Θεραπεία και Αναπνευστική Υποστήριξη

Στον [Πίνακα 4.2](#) αναγράφονται αναλυτικά οι τρόποι υποστήριξης του αναπνευστικού συστήματος, οι πρακτικές (πρηνής θέση) και η συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι ασθενείς της ομάδας ΜΑΚ→ΜΕΘ φαίνεται να έλαβαν πιο αναβαθμισμένους τρόπους οξυγονοθεραπείας και τέθηκαν συχνότερα σε πρηνή θέση από τους ασθενείς της ομάδας ΜΑΚ, που συχνότερα λάμβαναν οξυγονοθεραπεία με ρινικό καθετήρα. ([Σχήμα 4.4](#))

Στεροειδή έλαβε το 85.5% όλων των ασθενών με μέση διάρκεια χορήγησης 7±4 ημέρες. Αντιπηκτική θεραπεία σε προφυλακτική δόση έλαβε το 97.7% των ασθενών, ενώ σε θεραπευτική δόση το 77.8% χωρίς διαφορά ανάμεσα στις ομάδες σύγκρισης. Μονοκλωνικά αντισώματα έλαβαν 12 ασθενείς συνολικά, οι 6 (50%) την 2η ημέρα νοσηλείας και οι υπόλοιποι την 3η, 5η και 14η ημέρα νοσηλείας στη ΜΑΚ. Κολχικίνη έλαβε μόνο ένας ασθενής, ενώ φαμοτιδίνη κανείς. Αντιϊκή αγωγή έλαβε το 52.4% των ασθενών με το 80% να τα έχει λάβει ήδη από το 2ο 24ωρο νοσηλείας. Αντιμικροβιακή αγωγή έλαβε το 91.1% των ασθενών, με το 93% να έχει χρόνο έναρξης μέχρι και το 2ο 24ωρο νοσηλείας στην κλινική, ενώ η αγωγή τροποποιήθηκε βάση καλλιέργειών σε 20/154 (12.9%) ασθενείς που κυρίως αφορούσαν την ομάδα ΜΑΚ→ΜΕΘ (p=0.032). Μεταγγίσεις (9.7% των ασθενών) αφορούσαν και τις δύο ομάδες χωρίς σημαντική διαφορά.

Πίνακας 4.2 Θεραπεία ασθενών και υποστήριξη αναπνευστικού συστήματος

	ΣΥΝΟΛΟ	ΜΑΚ	ΜΑΚ→ΜΕΘ	P-value
Οξυγονοθεραπεία	155/164 (94.5)	102/111 (91.9)	53/53 (100)	0.032
Ρινικός καθ	122/144 (84.7)	99/102 (97.1)	23/42 (54.8)	<0.001
Venturi	106/156 (67.9)	62/102 (60.8)	44/54 (81.5)	0.011
HFNC	64/152 (42.1)	20/102 (19.6)	45/50 (90)	<0.001
Διάρκεια (ημ) mean±SD	2.7±1.9	4.1±2.3	2.1±1.3	<0.001
NIMV	5/146 (3.4)	3/101 (3)	2/45 (4.4)	0.644
Πρηνής	43/150 (28.7)	15/102 (14.7)	28/48 (58.3)	<0.001
Διάρκεια (ημ) mean±SD	2.1±1.5	3.1±1.9	1.4±0.6	<0.001
Στεροειδή	142/166 (85.5)	93/110 (84.5)	49/56 (87.5)	0.816
Αντιπηκτικά	152/168 (90.5)	100/110 (90.9)	52/58 (89.7)	0.788
Προφύλαξη	130/133 (97.7)	87/90 (96.7)	43/43 (100)	0.551
Θεραπεία	28/36 (77.8)	19/25 (76)	9/11 (81.8)	1.00
Μονοκλωνικά	12/164 (7.3)	8/110 (7.3)	4/54 (7.4)	1.00
Αντιϊκά	86/164 (52.4)	60/110 (54.5)	26/54 (48.1)	0.507
Αντι-μικροβιακά	154/169 (91.1)	102/110 (92.7)	52/59 (88.1)	0.396
Διάρκεια (ημ) mean±SD	6.8±4	7.7±4.2	4.1±2.3	<0.001
Μεταγγίσεις	15/155 (9.7)	9/108 (8.3)	6/47 (12.8)	0.389



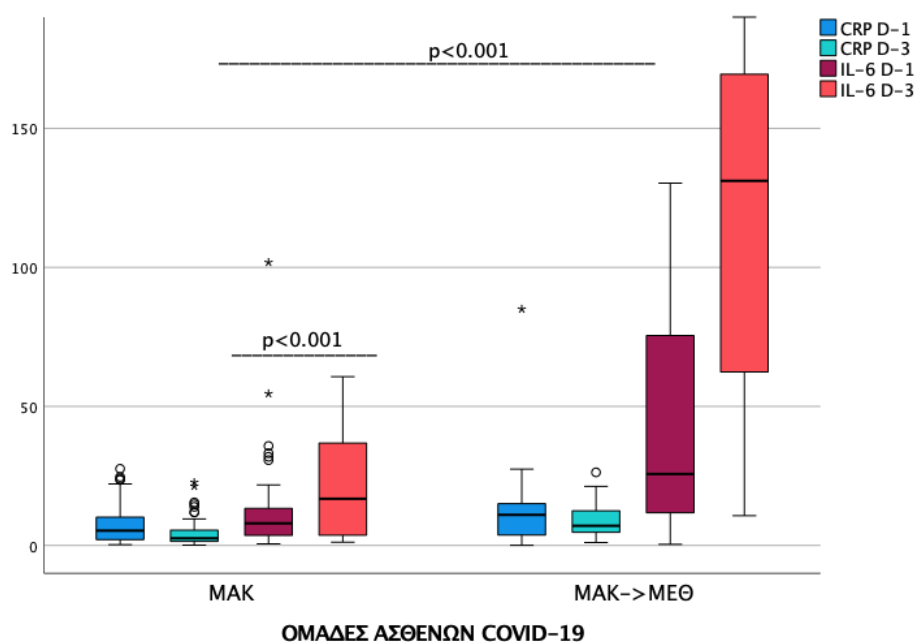
Σχήμα 4.4 Σύγκριση μεθόδων οξυγονοθεραπείας Α. ρινικού καθετήρα Β. μάσκας Venturi Γ. ρινικής κάνουλας υψηλής ροής και Δ. πρηνούς θέσης μεταξύ των ασθενών ΜΑΚ και ΜΑΚ→ΜΕΘ. Τα ποσοστά αφορούν στο σύνολό τους (100%) την επιλογή ΝΑΙ/ΟΧΙ

4.1.5 Επιπλοκές

Η πλειοψηφία των επιπλοκών καταγράφηκε στην ομάδα ΜΑΚ→ΜΕΘ, χωρίς να είναι πάντα δυνατή η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων λόγω μικρού αριθμού ασθενών με επιπλοκές κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους στη ΜΑΚ. Το σύνολο των ασθενών εμφάνισε τις εξής επιπλοκές: 17 ασθενείς ARDS, 9 σήψη, 21 νοσοκομειακή λοίμωξη μεταξύ 3ης και 20ης ημέρας νοσηλείας, μικροβιαμία N=5, πνευμονία N=12, ουρολοίμωξη N=4, με απομονωθέντα παθογόνα Acinetobacter N=12, Staphylococcus N=5, Enterococcus N=2, Pseudomonas N=2, Serratia N=1, Klebsiella N=1, με αντοχή παθογόνων MDR n=4, XRD n=1, PDR n=5. Θρόμβωση εμφάνισαν 3 ασθενείς, ενώ πνευμονική εμβολή 4 ασθενείς. Delirium εμφάνισαν 3 ασθενείς ΜΑΚ και 6 ασθενείς ΜΑΚ→ΜΕΘ. Καρδιακή ανακοπή εμφάνισαν 1 ασθενής ΜΑΚ και 4 ασθενείς ΜΑΚ→ΜΕΘ. Στην ομάδα των ασθενών ΜΑΚ→ΜΕΘ εντέλει κατέληξαν με τραχειοστομία 15 ασθενείς, κανείς στην ομάδα ΜΑΚ. Εξωνεφρική κάθαρση λόγω νεφρικής ανεπάρκειας χρειάστηκαν 9 ασθενείς (ΜΑΚ 3 - ΜΑΚ→ΜΕΘ 6). Στην ομάδα ΜΑΚ→ΜΕΘ σημειώθηκαν επιπλοκές όπως καρδιακή ανεπάρκεια n=4, διαταραχή ηπατικής βιοχημείας n=4, και πολυοργανική ανεπάρκεια n=21.

4.1.6 Εργαστηριακές εξετάσεις

Ο αιματολογικός έλεγχος των ασθενών διέφερε ανάμεσα στις ομάδες σύγκρισης MAK και MAK→ΜΕΘ, όσον αφορά τα WBC ($p=0.003$), Neutrophils ($p<0.001$), PT ($p<0.001$), INR ($p<0.001$) την 1η, και την 3η ημέρα νοσηλείας. Από τον βιοχημικό έλεγχο, διαφορές ανευρέθησαν την 1η και 3η μέρα νοσηλείας μεταξύ των ομάδων σύγκρισης στη γλυκόζη ($p=0.02$), ουρία ($p=0.002$), CRP ($p<0.001$), LDH ($p=0.003$), ESR ($p=0.004$), IL-6 ($p<0.001$), φερριτίνη ($p=0.04$), με τις χειρότερες τιμές να αντιστοιχούν στην ομάδα MAK→ΜΕΘ (Σχήμα 4.5). Ο αιματολογικός, βιοχημικός και έλεγχος αερίων δεν είχε στατιστικά σημαντικές διαφορές την 5η και 7η ημέρα νοσηλείας στις ομάδες ελέγχου και διαχρονικά.

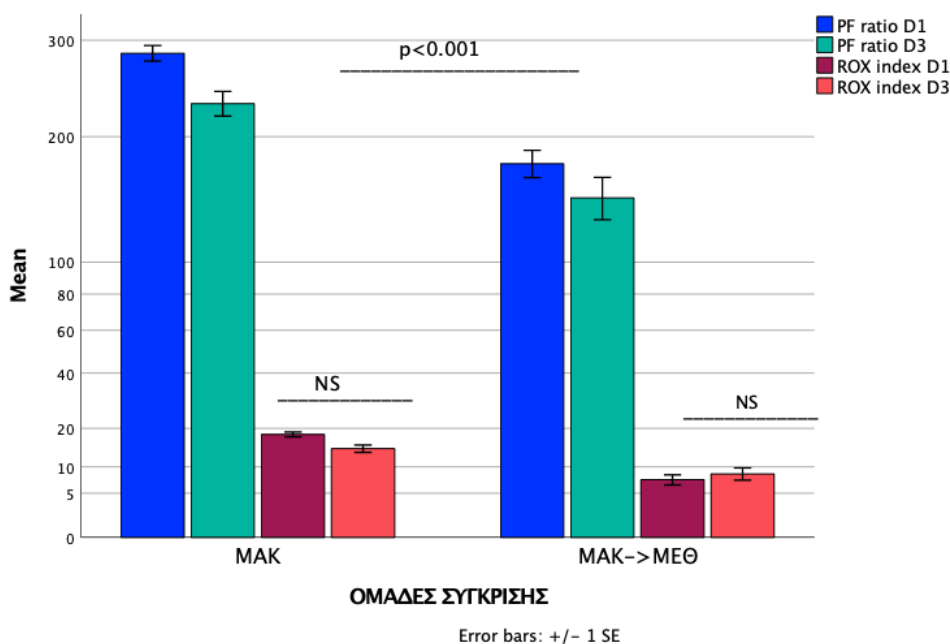


Σχήμα 4.5 Βιοχημικοί δείκτες την 1η και 3η ημέρα νοσηλείας στη MAK συγκριτικά σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν μόνο στη MAK και στους ασθενείς που επιδεινώθηκαν και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ.

Από τον έλεγχο των αερίων αίματος δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών, ενώ οι δείκτες οξυγόνωσης PF και ο δείκτης ROX παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.3 και στην Σχήμα 4.6.

Πίνακας 4.3 Δείκτες οξυγόνωσης και δείκτες ROX

	ΣΥΝΟΛΟ	ΜΑΚ N=101	ΜΑΚ→ΜΕΘ N=161	P-value
PF ratio D1	250±97	285±84	175±79	<0.001
ROX index D1	15.2±7	18.2±5	7.3±4	<0.001
ROX-HR index D1	18.4±8.5	21.3±7.3	9±4.7	<0.001
PF ratio D3	214±98	232±98	147±67	0.002
ROX index D3	12.9±7	14.3±7	8.5±5	0.002
ROX-HR index D3	18.2±11	20.1±11.4	11.5±7.9	0.009



Σχήμα 4.6 Δείκτες ROX και ROX-HR την 1η και 3η ημέρα νοσηλείας στη ΜΑΚ συγκριτικά σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν μόνο στη ΜΑΚ και στους ασθενείς που εντέλει επιδεινώθηκαν και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ.

4.1.4 Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου επιδείνωσης και εισαγωγής στη ΜΕΘ

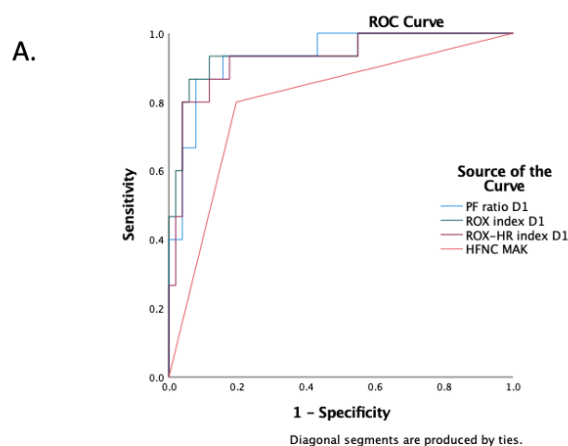
Λογιστική Παλίνδρομη Ανάλυση

Μετά από λογιστική παλίνδρομη ανάλυση, **ανεξάρτητοι** παράγοντες συσχέτισης για την πιθανότητα να εισαχθεί ένας ασθενής στη ΜΕΘ ήταν **στεφανιαία νόσος** ($\text{exp}(B)$ 0.176, 95% CI 0.050-0.622, $p=0.007$), **PF-D1** ($\text{exp}(B)$ 0.985, 95% CI 0.978-0.993, $p<0.001$), και **χρήση HFNC** ($\text{exp}(B)$ 0.255, 95% CI 0.087-0.749, $p=0.013$), ενώ η ηλικία και ο εργαστηριακός έλεγχος δεν αποδείχθηκαν να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εισαγωγή στη ΜΕΘ.

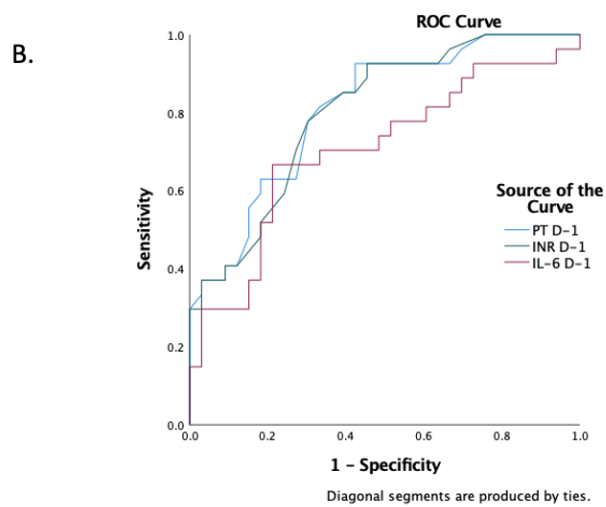
4.1.5 Προγνωστικοί δείκτες επιδείνωσης και εισαγωγής στη ΜΕΘ

ROC Analysis

Οι προγνωστικοί παράγοντες που μπορούσαν να προβλέψουν καλύτερα την επιδείνωση και εισαγωγή των ασθενών από τη ΜΑΚ στη ΜΕΘ, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, φαίνονται στο [Σχήμα 4.7](#).



	Area Under the Curve – Εισαγωγή στη ΜΕΘ				
	AUC	SE	p-value	95% Confidence intervals	
PF ratio D1	0.935	0.034	<0.001	0.869	1.000
ROX index ratio D1	0.941	0.038	<0.001	0.867	1.000
ROX-HR index ratio D1	0.927	0.040	<0.001	0.849	1.000
HFNC	0.802	0.068	<0.001	0.668	0.936

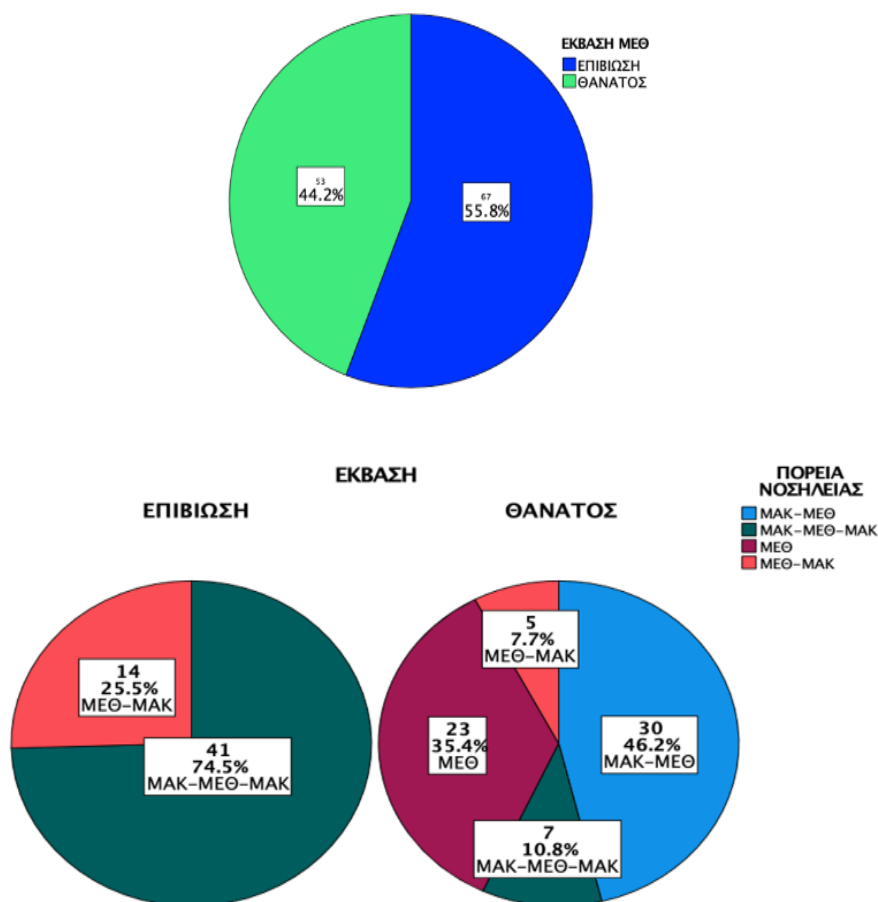


	Area Under the Curve – Εισαγωγή στη ΜΕΘ				
	AUC	SE	p-value	95% Confidence intervals	
PT -D1	0.809	0.055	<0.001	0.702	0.917
INR -D1	0.801	0.056	<0.001	0.692	0.911
IL-6 -D1	0.705	0.070	0.007	0.569	0.841

Σχήμα 4.7 Προγνωστικοί Α. κλινικοί και Β. εργαστηριακοί παράγοντες εισαγωγής ασθενών θετικών για COVID-19 από τη ΜΑΚ στη ΜΕΘ

4.2 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΘ

Κατά το διάστημα Ιανουαρίου-Οκτωβρίου 2021 νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ του ΠαΓΝΗ συνολικά 120 ασθενείς και καταγράφηκαν όλοι στη μελέτη. Μελετήθηκαν στο σύνολο τους 120 ασθενείς, εκ των οποίων 78 προήλθαν από τη ΜΑΚ ΠαΓΝΗ, και οι 42 προήλθαν είτε από άλλο νοσοκομείο είτε από τα ΤΕΠ ΠαΓΝΗ. Από το σύνολο των ασθενών, οι 53 (44.2%) απεβίωσαν στη ΜΕΘ, 67 (55.8%) επέστρεψαν σε κλινική ΠαΓΝΗ (για λόγους ευκολίας θα το ονομάσουμε ΜΑΚ), όπως φαίνεται στο [Σχήμα 4.8](#). Η πορεία των ασθενών που πήραν εξιτήριο ήταν ΜΑΚ-ΜΕΘ-ΜΑΚ- ΕΞΟΔΟΣ (74.5%) και ΜΕΘ-ΜΑΚ-ΕΞΟΔΟΣ (25.5%). Από αυτούς που απεβίωσαν το 35.4% προήλθε από ΤΕΠ ή άλλο νοσοκομείο και απεβίωσε στη ΜΕΘ, το 46.2% προήλθε από τη ΜΑΚ του ΠαΓΝΗ και απεβίωσε στη ΜΕΘ, ενώ το 7.7% προήλθε από ΤΕΠ ή άλλο νοσοκομείο στη ΜΕΘ, συνέχισε τη νοσηλεία του στη ΜΑΚ, όπου και απεβίωσε και το 10.8% προήλθε από ΜΑΚ, επιδεινώθηκε και εισήχθη στη ΜΕΘ, επέστρεψε στη ΜΑΚ, όπου και απεβίωσε.



Σχήμα 4.8 Έκβαση ασθενών και ολοκληρωμένη πορεία των ασθενών στο νοσοκομείο

4.2.1 Δημογραφικά ασθενών ΜΕΘ

Στον Πίνακα 4.4 φαίνονται αναλυτικά τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών της ΜΑΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ ήταν 66.2±16.4 έτη και διέφερε σημαντικά μεταξύ αυτών που απεβίωσαν και αυτών που επιβίωσαν 73.2±10.9 vs 60.7±17.9, αντίστοιχα (p<0.001). Η πλειοψηφία των ασθενών ΜΕΘ (60.8%) ήταν άνδρες, ομοίως (71.7%) και αυτών που απεβίωσαν (p=0.023). Το 88.1% του συνόλου των ασθενών και το 96.2% των ασθενών που απεβίωσαν είχαν τουλάχιστον μία συν-νοσηρότητα (p=0.021).

Πίνακας 4.4 Δημογραφικά στοιχεία ασθενών ΜΕΘ

	ΣΥΝΟΛΟ N=120	Επιβίωση ΜΕΘ N=67	Θνητότητα ΜΕΘ N=53	P-value
Ηλικία (mean±SD)	66.2±16.4	60.7±17.9	73.2±10.9	<0.001
Νοσηλεία ΜΕΘ (ημ)	19.3±19	12.3±13.3	28.1±21.9	<0.001
Διάρκεια ΜΕΜΑ (ημ)	2.5±1.4	2.7±1.5	1.8±0.8	0.204
Διάρκεια ΜΑ (ημ)	22±19	14.3±13.5	28.4±21.9	<0.001
	N (%)			
Φύλο				0.023
Άνδρας	73 (60.8)	35 (52.2)	38 (71.7)	
Γυναίκα	47 (39.2)	32 (47.8)	38 (28.3)	
Εμβολιασμός	12 (30.7)	5/39 (12.8)	7/39 (17.9)	0.05
Συν-νοσηρότητα	104 (88.1)	54 (81.8)	50 (96.2)	0.021
Παχυσαρκία	11/104 (10.6)	8/54 (14.8)	3/50 (6)	0.205
ΣΝ	37/104 (35.6)	17/54 (31.5)	20/50 (40)	0.416
Κάπνισμα	35/104 (33.7)	17/54 (31.5)	18/50 (36)	0.681
ΑΥ	77/104 (74)	36/54 (66.7)	41/50 (39.4)	0.116
HFNC	61/62 (98.4)	44/44 (100)	17/18 (94.4)	0.290
ΜΕΜΑ	24/30 (80)	17/20 (85)	7/10 (70)	0.319
ΜΑ	95/96 (99)	43/44 (97.7)	52/52 (100)	0.458
Πρηγής	52/109 (47.7)	17/62 (27.4)	35/47 (74.5)	<0.001

ΜΑ: μηχανικός αερισμός, ΜΕΜΑ: μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, HFNC: high flow nasal cannula

4.2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Στο σύνολο των ασθενών ΜΕΘ, όλοι είχαν ARDS, 2 ασθενείς εμφάνισαν πνευμονική εμβολή, 13 (10.8%) σηπτική καταπληξία, 1 (0.8%) περικαρδίτιδα, 1 (0.8%) μυοκαρδίτιδα, 32 (26.7%) νοσοκομειακή λοίμωξη συχνότερα πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα και σε ποσοστό 76.5% αφορούσε πολυανθεκτικά στελέχη παθογόνων. Σε εξωνεφρική κάθαρση τέθηκαν 8 (7%) ασθενείς, ενώ 3 (2.5%) ασθενείς εμφάνισαν arrest.

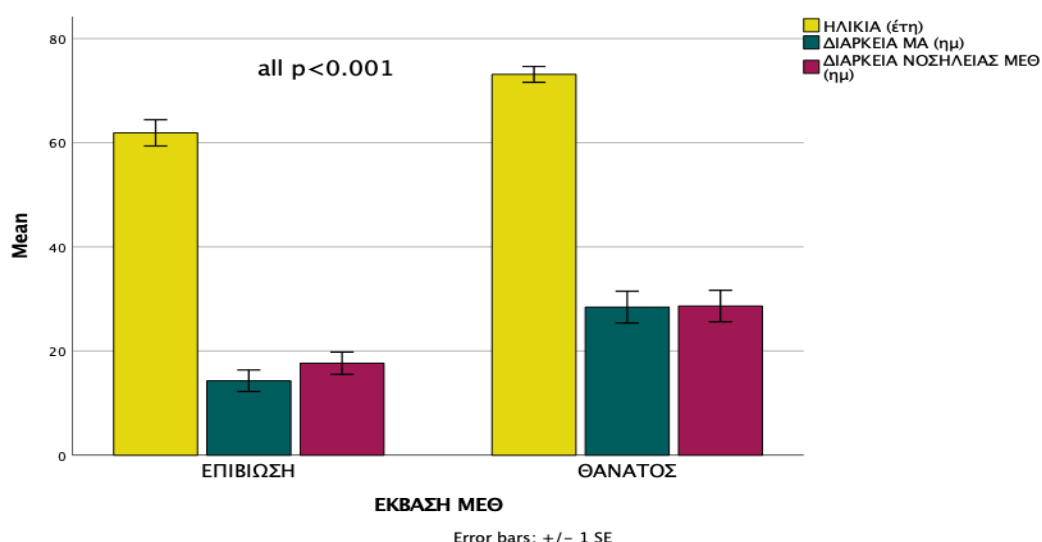
4.2.3 Απεικόνιση

Η απλή ακτινογραφία θώρακος δεν ήταν συχνός τρόπος απεικόνισης στους ασθενείς της ΜΕΘ, σε αντίθεση με τον υπέρηχο θώρακα που πραγματοποιήθηκε στο 18% των ασθενών, ενώ αξονική τομογραφία πραγματοποιήθηκε σε έναν μόνο ασθενή.

4.2.4 Θεραπεία και Αναπνευστική Υποστήριξη

Η ηλικία, η διάρκεια μηχανικού αερισμού και νοσηλείας στη ΜΕΘ διέφερε σημαντικά μεταξύ αυτών που απεβίωσαν και αυτών που επιβίωσαν (Σχήμα 4.9). Μεγαλύτερη θνητότητα παρατηρήθηκε στο ανδρικό φύλο, και στην ύπαρξη συν-νοσηρότητας.

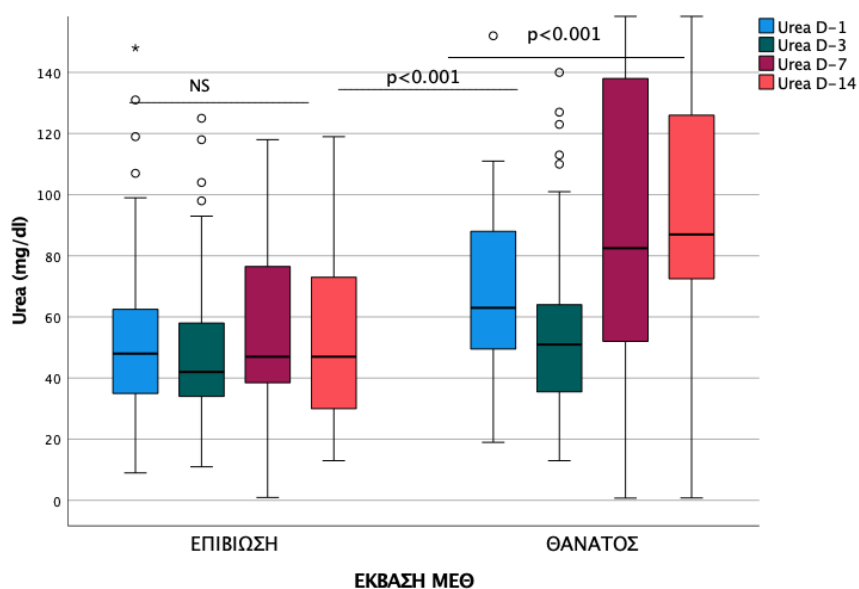
Το 97.5% των ασθενών έλαβε στερεοειδή, (95.7% δεξαμεθαζόνη), το 99.1% έλαβε αντιπηκτική αγωγή (48 ασθενείς έλαβαν αντιπηκτικά σε θεραπευτική δόση), 86.6% έλαβε αντιμικροβιακή αγωγή, ενώ μεταγγίσεις με παράγωγα αίματος έλαβαν 39 ασθενείς (33%) συχνότερα αυτοί που απεβίωσαν ($p < 0.001$).



Σχήμα 4.9 Μέση ηλικία, μέση διάρκεια μηχανικού αερισμού και νοσηλείας στη ΜΕΘ σε σχέση με την επιβίωση

4.2.5 Εργαστηριακές εξετάσεις

Ο αιματολογικός, βιοχημικός και έλεγχος αερίων διέφερε μεταξύ των ασθενών που επιβίωσαν και αυτών που απεβίωσαν και διαχρονικά την 1η, 3η, 7η και 14η ημέρα. Συγκεκριμένα στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν στο pH ($p=0.01$), pCO_2 ($p<0.001$), WCC και ουδετερόφιλα ($p=0.01$), PLT ($p=0.008$), PT και INR ($p=0.03$), Urea ($p<0.001$) και CRP την 7η και 14 ημέρα ($p<0.001$) (Σχήμα 4.10). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές διαχρονικά και σε σχέση με τη θνητότητα από τον έλεγχο της ηπατικής βιοχημείας, IL-6, θυρεοειδικές ορμόνες, φερριτίνη, και γλυκόζη.

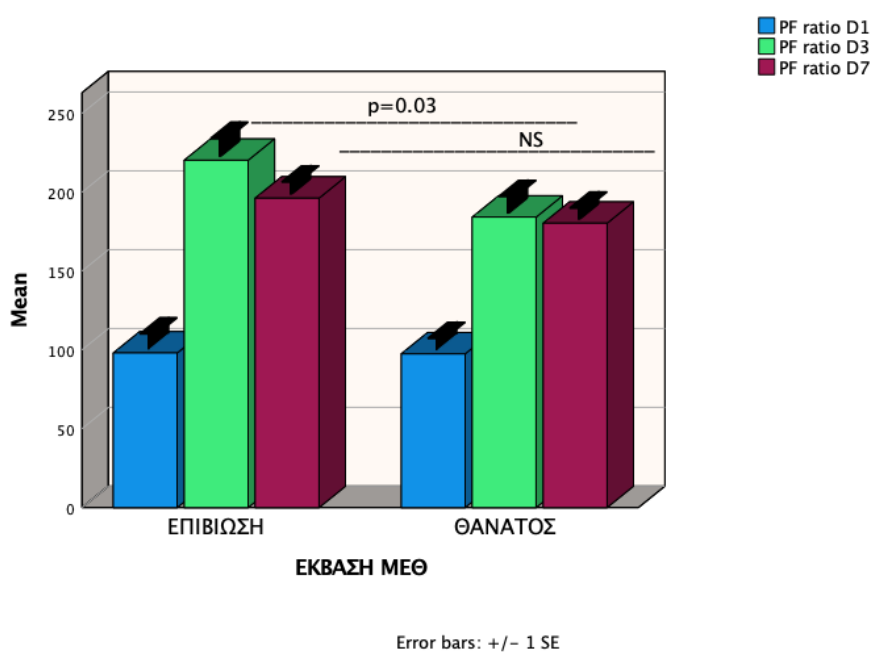


Σχήμα 4.10 Συσχέτιση μέσω τιμών βιοχημικών δεικτών (urea) με τη θνητότητα και διαχρονικά

Από τον έλεγχο των αερίων αίματος δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών, ενώ οι δείκτες οξυγόνωσης PF παρουσιάζονται στον [Πίνακα 4.5](#) και στην [Σχήμα 4.11](#).

Πίνακας 4.5. Δείκτες οξυγόνωσης

	ΣΥΝΟΛΟ	Επιβίωση ΜΕΘ	Θνητότητα ΜΕΘ	P-value
PF ratio D1	111±74	121±86	97±52	0.085
PF ratio D3	201±80	217±83	184±70	0.031
PF ratio D7	189±55	199±57	180±51	0.111



Σχήμα 4.11 Συσχέτιση μέσω τιμών δεικτών οξυγόνωσης με τη θνητότητα και διαχρονικά

4.2.4 Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου θνητότητας

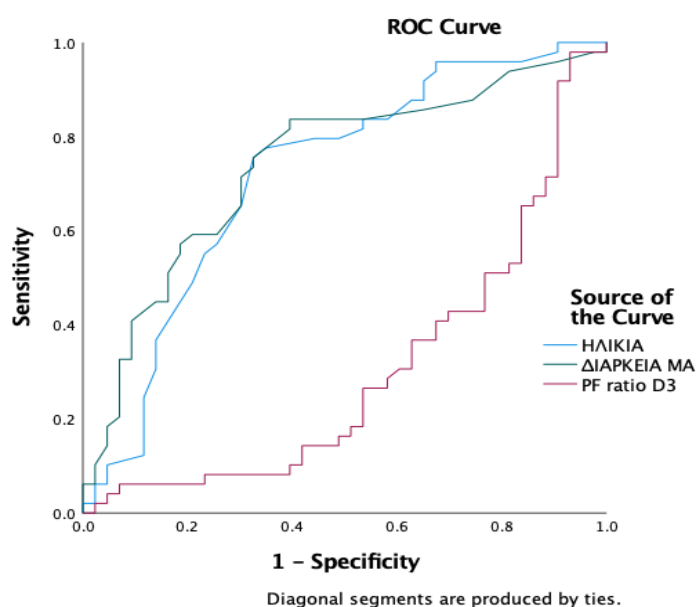
Λογιστική Παλίνδρομη Ανάλυση

Μετά από λογιστική παλίνδρομη ανάλυση, **ανεξάρτητοι** παράγοντες συσχέτισης για την θνητότητα ασθενών COVID-19 στη ΜΕΘ ήταν **η ηλικία** ($\text{exp}(B)$ 1.079, 95% CI 1.032-1.129, $p < 0.001$), **PF-D1** ($\text{exp}(B)$ 0.994, 95% CI 0.988-0.999, $p = 0.05$), και **WBC** ($\text{exp}(B)$ 1.120, 95% CI 1.024 – 1.225, $p = 0.013$) και διάρκεια **μηχανικού αερισμού** ($\text{exp}(B)$ 1.057, 95% CI 1.022 – 1.094, $p = 0.001$), ενώ λοιπά κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακός έλεγχος δεν αποδείχθηκαν να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για θνητότητα στη ΜΕΘ.

4.2.5 Προγνωστικοί δείκτες θνητότητας

ROC Analysis

Οι προγνωστικοί παράγοντες που μπορούσαν να προβλέψουν καλύτερα θνητότητα των ασθενών ΜΕΘ, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, φαίνονται στην [Σχήμα 4.12](#).



	Area Under the Curve – Θνητότητα στη ΜΕΘ				
	AUC	SE	p-value	95% Confidence intervals	
Ηλικία	0.719	0.055	<0.001	0.611	0.827
Διάρκεια Μηχ Αερισμού	0.739	0.053	<0.001	0.635	0.842
PF ratio D3	0.301	0.056	0.001	0.191	0.411

Σχήμα 4.12 Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας ΜΕΘ ασθενών θετικών για COVID-19

5. Συζήτηση

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτέλεσε μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης ασθενών με επιβεβαιωμένη λοίμωξη COVID-19 που νοσηλεύτηκαν στις ΜΑΚ και ΜΕΘ του ΠαΓΝΗ. Μελετήθηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ τους οι ασθενείς με σοβαρή νόσο και οι ασθενείς που η νόσος τους εξελίχθηκε από σοβαρή σε κρίσιμη. Οι ασθενείς της ομάδας στους οποίους η νόσος εξελίχθηκε σε κρίσιμη ήταν κυρίως άνδρες, μεγαλύτερης ηλικίας, με συν-νοσηρότητα (συχνότερα αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, ή θυρεοειδοπάθεια), που κάπνιζαν, είχαν μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο και υψηλότερη θνητότητα. Η αναπνευστική τους ανεπάρκεια υποστηρίχθηκε συχνότερα με HFNC και πρηνή θέση. Η συννοσηρότητα (ειδικά η στεφανιαία νόσος), ο δείκτης PaO_2/FiO_2 της πρώτης ημέρας και η χρήση HFNC αποτέλεσαν ανεξάρτητους παράγοντες εισαγωγής στη ΜΕΘ. Επιπλέον, οι δείκτες PaO_2/FiO_2 , ROX- και ROX-HR της πρώτης ημέρας καθώς και η χρήση HFNC ήταν καλοί προβλεπτικοί δείκτες εξέλιξης σοβαρής σε κρίσιμη νόσο και εντέλει εισαγωγής στη ΜΕΘ. Επιπλέον, μελετήθηκαν οι ασθενείς που για το ίδιο χρονικό διάστημα νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς που απεβίωσαν στη ΜΕΘ λόγω λοίμωξης COVID-19 ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, άνδρες, με συν-νοσηρότητα, με μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλεία στη ΜΕΘ και παραμονής σε μηχανικό αερισμό και πρηνή θέση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που επέστρεψαν από τη ΜΕΘ στη ΜΑΚ. Η ηλικία, ο δείκτης PaO_2/FiO_2 της πρώτης ημέρας, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και η διάρκεια μηχανικού αερισμού αποτέλεσαν ανεξάρτητους παράγοντες θνητότητας, ενώ η ηλικία, ο δείκτης PaO_2/FiO_2 της τρίτης ημέρας και ο παρατεταμένος μηχανικός αερισμούς καλούς προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας. Σε μία ευρύτερη κλίμακα σύγκρισης, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας θα εκτιμηθούν αναφορικά με άλλες ελληνικές και ευρωπαϊκές μελέτες παρόμοιας θεματολογίας, προκειμένου να αντληθούν ή να επιβεβαιωθούν δεδομένα.

Ηλικία και φύλο: Στη μελέτη μας οι παράγοντες ηλικία και φύλο σχετίστηκαν με την κλινική επιδείνωση και τη θνητότητα. Όσο μεγαλύτερη η ηλικία τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα μετάβασης σε κρίσιμη νόσο και μεγαλύτερη θνητότητα. Το ίδιο ισχύει και για το ανδρικό φύλο. Δεδομένα από τη βιβλιογραφία αναφέρουν ότι ο κίνδυνος για σοβαρή ασθένεια αυξάνεται παράλληλα με την ηλικία, με τα άτομα >65 έτη να έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο. Η βιβλιογραφία εξηγεί το γεγονός αυτό καθώς με την αύξηση της ηλικίας, αυξάνονται οι συν-νοσηρότητες των ασθενών. (77,78) Παρότι σε μελέτες αναφέρεται ότι η ηλικία άνω των 65 ετών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εισαγωγή στη ΜΕΘ, (178) αυτό δεν επιβεβαιώθηκε στη δική μας μελέτη. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, το ανδρικό φύλο είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για εισαγωγή στη ΜΕΘ. (80)

Συν-νοσηρότητα: Συνολικά το 79,3% των ασθενών που χρειάστηκαν νοσηλεία στο νοσοκομείο και το 89% των ασθενών που επιδεινώθηκαν είχαν τουλάχιστον μία συν-νοσηρότητα. Ο παράγοντας συν-νοσηρότητα στη μελέτη μας σχετίστηκε με την κλινική επιδείνωση και τη θνητότητα. Στις Η.Π.Α. μελέτες αναφέρουν ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς COVID-19 που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο είχαν τουλάχιστον μία συν-νοσηρότητα, (178,179). Αντιθέτως, μελέτες στην Κίνα αναφέρουν ότι μόλις το 25-50% των νοσηλευμένων έπασχαν από συν-νοσηρότητες. (26,180) Οι πιο συχνές συν-νοσηρότητες ήταν ΑΥ με 60,8%, ΣΔ με 30,4%, το κάπνισμα με 29,1% , ΣΝ με 26,4%, θυρεοειδοπάθεια, κακοήθεια, ΧΑΠ, παχυσαρκία και ΧΝΑ με ποσοστά 19,6%, 17,6%, 12,8%, 12,2% και 8,1% αντίστοιχα. Παρομοίως, στις Η.Π.Α., η πιο συχνή συννοσηρότητα είναι τα καρδιαγγειακά προβλήματα με 32% , ο ΣΔ με 30% και τα χρόνια αναπνευστικά προβλήματα με 18%. Έξι φορές περισσότερες ήταν οι εισαγωγές στα νοσοκομεία και 12 φορές περισσότεροι ήταν οι θάνατοι σε άτομα με συννοσηρότητες συγκριτικά με άτομα χωρίς. (181) Μελέτες αναφέρουν ότι άτομα καπνιστές ή πρώην καπνιστές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής νόσου. (105) Ο ΣΔ συχνά εμφανίζεται σε μελέτες ως παράγοντας κινδύνου σοβαρής νόσου, (182,183) αλλά όχι πάντα, (127,184) όπως και στη δική μας μελέτη. Η ΑΥ συχνά συσχετίζεται με την εμφάνιση σοβαρής νόσου και εισαγωγής στη ΜΕΘ, αλλά δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.(185) Τα καρδιαγγειακά προβλήματα έχουν βρεθεί να αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εισαγωγή στη ΜΕΘ, μάλιστα οι Stokes et al αναφέρουν ότι το καρδιακό-αγγειακό σύστημα αποτελεί τον κύριο και άμεσο στόχο του ιού γι' αυτό και κατατάσσει τα καρδιαγγειακά προβλήματα στους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου. (186,187) Στη δική μας μελέτη, ύστερα από λογιστική παλίνδρομη ανάλυση, η ΣΝ αποδείχτηκε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας συσχέτισης για την πιθανότητα να εισαχθεί ένας ασθενής στη ΜΕΘ.

Κρίσιμη νόσος και θνητότητα: Στη μελέτη μας βρέθηκε ότι το 39,7% των ασθενών που νοσηλεύονταν στη ΜΑΚ χρειάστηκαν νοσηλεία σε ΜΕΘ, ενώ το 2,7% απεβίωσε στη ΜΑΚ χωρίς να προηγηθεί εισαγωγή του στη ΜΕΘ. Σε μελέτες έχει βρεθεί ότι ποσοστό μεγαλύτερο από 35% των ασθενών με COVID-19 που θα νοσηλευτούν στο νοσοκομείο θα χρειαστεί εισαγωγή στη ΜΕΘ. (188) Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι η θνητότητα στη ΜΕΘ λόγω COVID-19 λοίμωξης παγκοσμίως κυμαίνεται από 20-62%. (189) Το μεγάλο εύρος της θνητότητας, είναι πιθανό να οφείλεται στη διαφορετική χρονική περίοδο των διάφορων μελετών (1^ο κύμα, 2^ο, 3^ο), επιπλέον, η υγειονομική κοινότητα και ο τρόπος διαχείρισης των ασθενών εξελίσσεται θετικά, παράλληλα με την πανδημία καθώς επίσης υπήρξε και έναρξη της εκστρατείας εμβολιασμού. Το 99% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ έλαβαν ΜΑ εκ

των οποίων το 54,1% απεβίωσαν, ποσοστό χαμηλότερο από αυτό που αναφέρεται σε μελέτη της Νέας Υόρκης (60%), ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ποσοστά 12,2%-23%. (128,178,190,191). Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγείται από την ετερογένεια των πληθυσμών καθώς και των κριτηρίων εισαγωγής στη ΜΕΘ, τα οποία προκύπτουν σύμφωνα με την δυναμικότητα της εκάστοτε ΜΕΘ. Η διάρκεια του ΜΑ βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,001$) μεταξύ των ασθενών της ΜΕΘ που επιβίωσαν και αυτών που απεβίωσαν (14,3 vs 28,4 ημέρες). Η διάρκεια του ΜΑ βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θνητότητα καθώς και προγνωστικό δείκτη θανάτου.

Κλινικοί δείκτες επιδείνωσης: Στο σύνολο των ασθενών ως κύρια συμπτώματα εμφανίστηκαν πυρετός, δύσπνοια, βήχας και καταβολή, σπανιότερα εμφάνισαν διάρροιες, μυαλγίες, ανοσμία και καταρροή. Τα συμπτώματα αυτά δεν διέφεραν στους ασθενείς που πήραν εξιτήριο από την ΜΑΚ με αυτούς που τελικά νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ. Τα αποτελέσματα αυτά διαφέρουν με μελέτες που αναφέρουν ότι η ύπαρξη πυρετού ή δύσπνοιας είναι σημαντικά συσχετιζόμενη με τη σοβαρή νόσο και την εισαγωγή στη ΜΕΘ. (192) Οι Yang et al, αναφέρουν ότι η ασθενείς με λοίμωξη COVID-19, δεν είναι απαραίτητο να έχουν την τριάδα των συμπτωμάτων πυρετός, δύσπνοια και βήχας, καθώς μπορεί να μην τα εμφανίσουν καθόλου ή να τα εμφανίσουν καθυστερημένα, παράλληλα με την κλινική τους επιδείνωση. (193) Πιθανότατα, η ομάδα των ασθενών μας είτε προσήλθαν στο νοσοκομείο με μέτρια ασθένεια, είτε παρουσίασαν τη συγκεκριμένη τριάδα συμπτωμάτων κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ, όπου είχε προηγηθεί η κλινική τους επιδείνωση.

Εργαστηριακοί δείκτες επιδείνωσης και θνητότητας: Σχετικά με τα εργαστηριακά δεδομένα, ο αιματολογικός έλεγχος διέφερε μεταξύ των ομάδων ΜΑΚ vs ΜΑΚ-ΜΕΘ ως προς τα WBC, Neutrophils, PT, INR. Η λευκοκυττάρωση επιβεβαιώνει κάποιες μελέτες που υποστηρίζουν ότι είναι παράγοντας κινδύνου για σοβαρή νόσο και εισαγωγή στη ΜΕΘ, (192) αλλά έρχεται σε αντίθεση με μελέτες που αναφέρουν τη λευκοπενία ως προγνωστικό εύρημα. (194) Η λευκοκυττάρωση αποτυπώνεται ως αντίκτυπος της υπέρμετρης φλεγμονής (excessive inflammation). Διαφωνία, επίσης προκύπτει ως προς το λόγο ουδετερόφιλων/λεμφοκυττάρων (NLR), οι Fernandez et al. αναφέρουν ότι η αύξηση του NLR συσχετίζεται με κλινική επιδείνωση και θνητότητα. (195) Η αύξηση των PT και INR σε ασθενείς που χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ, επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες καθώς έχει βρεθεί ότι η COVID-19 λοίμωξη δημιουργεί διαταραχές στην πήξη, ιδιαίτερα στους ασθενείς με σοβαρή νόσο. (196,197) Ο Velavan και οι συνεργάτες αναφέρουν ότι βρήκαν αυξημένες τιμές PT στους ασθενείς που χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘ, (198) επίσης μία άλλη μελέτη αναφέρει αυξημένες τιμές PT και INR για τη πρόγνωση της θνητότητας σε ασθενείς με COVID-

19. (199) Όσον αφορά το βιοχημικό έλεγχο οι τιμές της γλυκόζης, της ουρίας, της CRP, της LDH, του ESR, της IL-6 καθώς και της φερριτίνης διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, με χειρότερες τιμές στην ομάδα της MAK-MEΘ. Μελέτες έδειξαν ότι οι δείκτες φλεγμονής (ESR, CRP, LDH, IL-6) καθώς και οι αυξημένες τιμές γλυκόζης και ουρίας συνδέονται θετικά με τη βαρύτητα της νόσου. (192,200) Ο Sun και οι συνεργάτες του σε μελέτη τους αναφέρουν ότι η αύξηση της τιμής IL-6 συνδέεται άμεσα με τη βαρύτητα της νόσου και αποτελεί προγνωστικό δείκτη επιδείνωσης. (201)

Προγνωστικοί δείκτες επιδείνωσης και θνητότητας

PF ratio: Οι πνεύμονες αποτελούν το βασικό όργανο που προσβάλλει ο SARS-CoV-2 και ο δείκτης P/F αποτελεί δείκτη πρόγνωσης θανάτου για τη νόσο COVID-19. (202) Η χαμηλή τιμή του δείκτη αυτού υποδηλώνει πνευμονική βλάβη του παρεγχύματος ή και ανοσολογική αντίδραση. (203) Σε μελέτες αναφέρεται ότι ο χαμηλός δείκτης οξυγόνωσης P/F την πρώτη ημέρα νοσηλείας αυξάνει κατά 16 φορές τον κίνδυνο για σοβαρή νόσο COVID-19. (204) Τα δεδομένα των μελετών έρχονται σε πλήρη συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης μας.

ROX index kai ROX-HR: Το ROX (Respiratory rate oxygenation) index ratio αρχικά δημιουργήθηκε για να προβλέψει την επιτυχή οξυγόνωση με HFNC σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία και υπολογίζεται από το λόγο SpO_2/FiO_2 διαιρούμενο με την αναπνευστική συχνότητα (RR) του ασθενή. (205) Σε μελέτες βρέθηκε ότι $ROX\ index \leq 1,4$ πριν τη χορήγηση οξυγονοθεραπείας προβλέπει την αποτυχία οξυγόνωσης με μη επεμβατικό αερισμό ενώ $ROX\ index \leq 5,4$ τις 4 πρώτες ώρες από τη χορήγηση HFNC οξυγονοθεραπείας βρέθηκε να είναι προγνωστικός δείκτης για την έναρξη επεμβατικού MA. (206,207) Σύμφωνα με τον αλγόριθμο αντιμετώπισης του EODY $ROX\ index < 3$, μετά τις πρώτες ώρες χορήγησης HFNC οξυγονοθεραπείας, είναι ένδειξη επικείμενης διασωλήνωσης και έναρξης μηχανικού αερισμού. Επιπλέον στη μελέτη μας παρατηρούμε ότι οι ασθενείς που τελικά εισήχθησαν στη MEΘ, λόγω επιδείνωσης, είχαν μικρότερη μέση διάρκεια HFNC οξυγονοθεραπείας έναντι αυτών που παρέμειναν στη MAK 2.1 vs 4.1 ημέρες. Η συνθήκη αυτή πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα της οξυγονοθεραπείας με HFNC μπορεί να διακριθεί πολύ σύντομα μέσω του ROX-index. Myers et al, αναφέρουν ότι $ROX\ index < 3.89$ ύστερα από 12 ώρες HFNC οξυγονοθεραπείας, πιθανότατα θα χρειαστούν υποστήριξη με μηχανικό αερισμό με θετική προγνωστική αξία 59%. (208)

5.2 Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτέλεσε μία μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη στη ΜΑΚ και ΜΕΘ του ΠαΓΝΗ. Ο μονοκεντρικός και ο αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης αυτής καθώς και η διεκπεραίωση της σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (Ιανουάριος – Οκτώβριος 2021) συνέβαλαν στην αδρή αποτύπωση των χαρακτηριστικών των ασθενών με COVID-19 λοίμωξη στη ΜΑΚ και ΜΕΘ του ΠαΓΝΗ, καθώς και την εύρεση προβλεπτικών δεικτών επιδείνωσης και θνητότητας υπό αυτές τις συγκεκριμένες συνθήκες. Τα δεδομένα αυτά είναι πιθανό να μην αντικατοπτρίζουν πλήρως την επιδημιολογική εικόνα της ΜΑΚ και ΜΕΘ και γενικότερα του ΠαΓΝΗ σε ευρύτερο χρονικό διάστημα από την έναρξη της πανδημίας έως σήμερα.

Ένας βασικός περιορισμός στη μελέτη αυτή ήταν η διαρκής ανανέωση των οδηγιών αντιμετώπισης νοσηλευμένων ασθενών με COVID-19 λοίμωξης, λόγω των διαρκών ερευνών και αποτελεσμάτων τους κατά της εξέλιξη της πανδημίας. Η συνθήκη αυτή είχε ως αποτέλεσμα την ανομοιογένεια ως προς τον αλγόριθμο αντιμετώπισης των ασθενών που καταγράφηκαν στην μελέτη αυτή. Επιπλέον, περιορισμός στη μελέτη προέκυψε λόγω των ελλιπών στοιχείων στους ιατρικούς φακέλους των ασθενών, ειδικότερα ως προς τον εμβολιασμό. Καθώς η μελέτη αυτή ξεκίνησε παράλληλα με την εκστρατεία εμβολιασμού της χώρας, ελλιπή και συνεχώς μεταβλητά ήταν τα δεδομένα στους ιατρικούς φακέλους.

Όλα τα προαναφερόμενα έχουν σαν συνέπεια, τα αποτελέσματα της μελέτης μας, από την έναρξη της πανδημίας έως σήμερα, του συνολικού αριθμού ασθενών με λοίμωξη COVID-19 της ΜΑΚ και ΜΕΘ του ΠαΓΝΗ (ειδικά σε ό,τι αφορά τη θνητότητα στη ΜΑΚ και ΜΕΘ), πιθανώς να διαφέρουν ως προς ένα βαθμό από τα πραγματικά.

5.3 Προοπτική της μελέτης

Παρόμοια μελέτη όπως η παρούσα μπορεί να πραγματοποιηθεί στο ΠαΓΝΗ (με μεγαλύτερο χρονικό εύρος καταγραφής) καθώς και σε άλλα νοσοκομεία της χώρας με στόχο τη δημιουργία μίας πολυκεντρικής βάσης δεδομένων. Μία μεγαλύτερη, προδρομική, πολυκεντρική μελέτη θα αποτύπωνε ακριβέστερα την επίπτωση της πανδημίας ως προς τη θνητότητα με εμβάθυνση στους προγνωστικούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου κρίσιμης νόσου και θνητότητας.

Προοπτική της παρούσας μελέτης αποτελεί η εύρεση cut-off τιμών στους προβλεπτικούς δείκτες επιδείνωσης, με τους οποίους ο εκάστοτε κλινικός ιατρός να μπορεί να διακρίνει και να προβλέπει την πιθανή επιδείνωση του ασθενή, έτσι ώστε να υπάρχει έγκαιρη εισαγωγή στη ΜΕΘ ή παροχή εξειδικευμένης φροντίδας. Επιπλέον, προοπτική της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η δημιουργία ενός συστήματος (score system), το οποίο θα εντοπίζει ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ και θνητότητας, ώστε να τους παρέχεται έγκαιρα εξειδικευμένη φροντίδα. Οι πληροφορίες που θα αντλούνταν από μία τέτοια μελέτη θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην εκπαίδευση και ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας ως προς τη διαχείριση των ασθενών με λοίμωξη COVID-19.

6. Συμπεράσματα

Η συγκεκριμένη μελέτη σύγκρινε τους οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη COVID-19 και τους ασθενείς που η λοίμωξή τους εξελίχθηκε από σοβαρή σε κρίσιμη και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς που η νόσος τους εξελίχθηκε σε κρίσιμη ήταν κυρίως άνδρες, μεγαλύτερης ηλικίας, με συν-νοσηρότητα και είχαν μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο και υψηλότερη θνητότητα. Η αναπνευστική τους ανεπάρκεια υποστηρίχθηκε συχνότερα με ρινικό καθετήρα υψηλής ροής (HFNC) και τέθηκαν συχνότερα σε πρηνή θέση. Η συν-νοσηρότητα (ειδικά η στεφανιαία νόσος), ο δείκτης PaO_2/FiO_2 της πρώτης ημέρας και η χρήση HFNC αποτέλεσαν ανεξάρτητους παράγοντες εισαγωγής στη ΜΕΘ, ενώ οι δείκτες PaO_2/FiO_2 , ROX- και ROX-HR της πρώτης ημέρας καθώς και η χρήση HFNC ήταν καλοί προβλεπτικοί δείκτες εισαγωγής στη ΜΕΘ. Ανεξάρτητοι παράγοντες θνητότητας αναδείχθηκαν η ηλικία, η διάρκεια μηχανικού αερισμού, η λευκοκυττάρωση και η χαμηλή τιμή PF ratio την 1η ημέρα, ενώ δείκτες πρόγνωσης θνητότητας η αυξημένη ηλικία, η διάρκεια μηχανικού αερισμού καθώς και η χαμηλή τιμή PF ratio την 3η ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ. Η παρακολούθηση των συγκεκριμένων δεικτών μπορεί να βοηθήσει στην διαχείριση των ασθενών με COVID-19 λοίμωξη, στην έγκαιρη αναγνώριση της επιδείνωσης τους και εισαγωγής τους στη ΜΕΘ καθώς στην έγκαιρη παροχή εξειδικευμένης φροντίδας.

7.Βιβλιογραφία

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot -Raoul J, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;
2. Zhu N, Zhang D, Wang W. 2 The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)-China, 2020. *N Engl J Med.* 2019;382(February).
3. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369.
4. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. 2020;69:343-346. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(12).
5. Havers FP, Whitaker M, Self JL, Chai SJ, Kirley PD, Alden NB, et al. Hospitalization of Adolescents Aged 12-17 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 1,2020-April 24, 2021. *MMWR Recomm Reports.* 2021;70(23).
6. Somekh I, Stein M, Karakis I, Simões EAF, Somekh E. Characteristics of SARS-CoV-2 Infections in Israeli Children during the Circulation of Different SARS-CoV-2 Variants. *JAMA Network Open.* 2021.
7. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. Vol. 174, *JAMA Pediatrics.* 2020.
8. Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 across the United States. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2).
9. Kitano T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- And middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *PLoS One.* 2021;16(1 January).
10. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5).
11. Update to living systematic review on covid-19 in pregnancy. Vol. 372, *BMJ (Clinical research ed.).* 2021.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Data on COVID-19 during pregnancy: severity of maternal illness. 2022 [internet publication].
13. World Health Organization. Prevention, identification and management of health worker infection in the context of COVID-19. 2020 [internet publication].
14. Ren-LL, Wang Y, Q. WZ, Xiang Z-C. Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, entification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J.* 2020;133(9).
15. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Vol. 174, *Annals of internal medicine.* 2021.
16. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief, 09 July 2020. *Who.* 2020;(March).
17. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Spencer EA, Brassey J, Plüddemann A, Evans DH, et al. SARS-CoV-2 and the role of fomite transmission: a systematic review. *F1000Research.* 2021;10.
18. Luo L, Liu D, Liao X, Wu X, Jing Q, Zheng J, et al. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(11).

19. World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, 5 June 2020. WHO/2019-nCov/IPC_Masks/20204. 2020;(June).
20. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The incidence of the novel coronavirus SARS-CoV-2 among asymptomatic patients: A systematic review. *Int J Infect Dis.* 2020;98.
21. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Vol. 25, Eurosurveillance.* 2020.
22. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ.* 2020;368.
23. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 interim guidance. Internet publication. 2020.
24. Wassie GT, Azene AG, Bantie GM, Dessie G, Aragaw AM. Incubation period of SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res.* 2020;93.
25. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open.* 2020;10(8).
26. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223).
27. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2).
28. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: Systematic review and meta-analysis. *Vol. 20, BMC Infectious Diseases.* 2020.
29. Hussein M, Toraih E, Elshazli R, Fawzy M, Houghton A, Tatum D, et al. Meta-analysis on Serial Intervals and Reproductive Rates for SARS-CoV-2. *Ann Surg.* 2021;273(3).
30. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe.* 2021;2(1).
31. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020;371.
32. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525(1).
33. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Vol. 9, The Lancet Respiratory Medicine.* 2021.
34. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15).
35. Wu Z, Hu R, Zhang C, Ren W, Yu A, Zhou X. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1).
36. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2).
37. Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, Gupta R, Fellouse FA, Sathirapongsasuti JF, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv.* 2020;
38. *BMJ.* Multi-organ complications of COVID-19 and long COVID. The SARS-CoV-2 virus gains entry into the cells of multiple organs via the ACE2 receptor. 2021;374:n1648.
39. UK Health Security Agency. Investigation of SARS-CoV-2 variants: technical briefing documents on novel

- SARS-CoV-2 variants. 2021 [internet publication].
40. World Health Organization. Enhancing readiness for Omicron (B.1.1.529): technical brief and priority actions for member states. December 10 2021 [internet publication]. .
 41. CDC COVID-19 Response Team. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant: United States, December 1 – 8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Dec 10 [Epub ahead of print].
 42. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Nih. 2020;2019.
 43. World Health Organization. Public Health Surveillance for Covid-19: Interim Guidance. Vol. 2020, WHO. 2020.
 44. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MMG, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.
 45. Ikeuchi K, Saito M, Yamamoto S, Nagai H, Adachi E. Relative Bradycardia in Patients with Mild-to-Moderate Coronavirus Disease, Japan. Vol. 26, *Emerging infectious diseases*. 2020.
 46. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5).
 47. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia from Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema: Therapeutic Implications. Vol. 142, *Circulation*. 2020.
 48. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. Vol. 198, *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020.
 49. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory drive in critically ill patients pathophysiology and clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(1).
 50. Akoumianaki E, Vaporidi K, Bolaki M, Georgopoulos D. Happy or Silent Hypoxia in COVID-19—A Misnomer Born in the Pandemic Era. *Front Physiol*. 2021;12.
 51. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 8, *Biomarker Research*. 2020.
 52. Nugroho J, Wardhana A, Mulia EP, Maghfirah I, Rachmi DA, A'Yun MQ, et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;77(2).
 53. Zinellu A, Paliogiannis P, Carru C, Mangoni AA. INR and COVID-19 severity and mortality: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Adv Med Sci*. 2021;66(2).
 54. Wungu CDK, Khaerunnisa S, Putri EAC, Hidayati HB, Qurnianingsih E, Lukitasari L, et al. Meta-analysis of cardiac markers for predictive factors on severity and mortality of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021;105.
 55. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020.
 56. World Health Organization 2020. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: Interim guidance 11 September 2020. *Diagnostic testing for SARS-CoV-2*. 2020.
 57. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. Vol. 369, *The BMJ*. 2020.
 58. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Vol. 173, *Annals of internal medicine*. 2020.
 59. Watson J, Richter A, Deeks J. Testing for SARS-CoV-2 antibodies. *BMJ*. 2020;370.
 60. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.
 61. World Health Organization (WHO). Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for

- COVID-19: scientific brief, 8 April 2020. World Heal Organ. 2020;
62. WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays Interim guidance, 11 September 2020. World Heal Organ. 2020;(September).
 63. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020;295(1).
 64. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223).
 65. World Health Organization. Use of chest imaging in COVID-19: a rapid advice guide Web Annex B. GRADE evidence-to-decision tables. WHO. 2020;Web Annex.
 66. No Title [Internet]. Available from: radiologyassistant.nl
 67. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6).
 68. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020;92(9).
 69. Tsikala Vafea M, Atalla E, Kalligeros M, Mylona EK, Shehadeh F, Mylonakis E. Chest CT findings in asymptomatic cases with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2020;75(11).
 70. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020;30(11).
 71. Vaseghi G, Mansourian M, Karimi R, Heshmat-Ghahdarjani K, Mahdavi SB, Pezeshki A, et al. Clinical characterization and chest CT findings in laboratory-confirmed COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020;
 72. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Journal Pre-proof Incidence of venous thromboembolism and bleeding among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2020;0(0).
 73. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021.
 74. Mohamed MFH, Al-Shokri S, Yousaf Z, Danjuma M, Parambil J, Mohamed S, et al. Frequency of abnormalities detected by point-of-care lung ultrasound in symptomatic COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. Vol. 103, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020.
 75. WHO. Public Health Surveillance for COVID-19. Interim Guid. 2020;
 76. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, Jones N, Akinyemi O, Amirthalingam G, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9).
 77. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Older Adults. *Centers Dis Control Prev*. 2020;
 78. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): People who are at higher risk for severe illness. Centers for Disease Control and Prevention. 2020.
 79. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(7).
 80. Abate BB, Kassie AM, Kassaw MW, Aragie TG, Masresha SA. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *BMJ Open*. 2020.
 81. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *Aging and Disease*. 2020.
 82. Mahumud RA, Kamara JK, Renzaho AMN. The epidemiological burden and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. Vol. 48, *Infection*. 2020.

83. Adams ML, Katz DL, Grandpre J. Updated estimates of chronic conditions affecting risk for complications from coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9).
84. Adams SH, Park MJ, Schaub JP, Brindis CD, Irwin CE. Medical Vulnerability of Young Adults to Severe COVID-19 Illness—Data From the National Health Interview Survey. *J Adolesc Heal.* 2020;67(3).
85. Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, Wong J, Lippi G, Lavie CJ, et al. Association of Cardiovascular Disease With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis. Vol. 45, *Current Problems in Cardiology.* 2020.
86. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Gutierrez EJ, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 — A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med.* 2021;46.
87. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2020;21(2).
88. De Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, De Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12(1).
89. Hussain S, Baxi H, Chand Jamali M, Nisar N, Hussain MS. Burden of diabetes mellitus and its impact on COVID-19 patients: A meta-analysis of real-world evidence. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6).
90. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression: *Diabetes and COVID-19.* *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4).
91. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, Bunda B, Foulkes AS, Bassett I V., et al. Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with covid-19. *Diabetes Care.* 2020;43(12).
92. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10).
93. Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10).
94. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6).
95. Wortham JM, Lee JT, Althomsons S, Latash J, Davidson A, Guerra K, et al. Characteristics of Persons Who Died with COVID-19 — United States, February 12–May 18, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(28).
96. Agarwal S, Schechter C, Southern W, Crandall JP, Tomer Y. Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and coronavirus disease 2019. *Diabetes Care.* 2020;43(10).
97. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The pisa COVID-19 study. *Diabetes Care.* 2020;43(10).
98. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020.
99. Hartmann-Boyce J, Gunnell J, Drake J, Otunla A, Suklan J, Schofield E, et al. Asthma and COVID-19: Review of evidence on risks and management considerations. *BMJ Evidence-Based Med.* 2021;26(4).
100. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. Vol. 6, *JAMA Oncology.* 2020.
101. Tian Y, Qiu X, Wang C, Zhao J, Jiang X, Niu W, et al. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2021;148(2).
102. Ofori-Asenso R, Ogundipe O, Agyeman AA, Chin KL, Mazidi M, Ademi Z, et al. Cancer is associated with

- severe disease in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *ecancermedicalsecience*. 2020.
103. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7).
 104. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Siempos II. Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Glob Oncol*. 2020;(6).
 105. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2).
 106. Salah HM, Sharma T, Mehta J. Smoking Doubles the Mortality Risk in COVID-19: A Meta-Analysis of Recent Reports and Potential Mechanisms. *Cureus*. 2020;
 107. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9).
 108. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. Vol. 51, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2020.
 109. Golinelli D, Boetto E, Maietti E, Fantini MP. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(9 September).
 110. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3).
 111. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(5).
 112. Goldstein MR, Poland GA, Graeber CW. Are certain drugs associated with enhanced mortality in COVID-19? Vol. 113, *QJM*. 2020.
 113. Costenaro P, Minotti C, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. SARS-CoV-2 infection in people living with HIV: a systematic review. Vol. 31, *Reviews in Medical Virology*. 2021.
 114. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J. COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study of 8 Million Adults. Vol. 174, *Annals of internal medicine*. 2021.
 115. NICE. COVID-19 rapid guideline : managing symptoms (including at the end of life) in the community. *Natl Inst Heal Care Excell*. 2020;1461(April).
 116. Allsop M, Ziegler L, Fu Y, Bennett MI. Is oxygen an effective treatment option to alleviate the symptoms of breathlessness for patients dying with COVID-19 and what are the potential harms? *Oxford COVID-19 Evid Serv*. 2020;
 117. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5).
 118. Dondorp AM, Hayat M, Aryal D, Beane A, Schultz MJ. Respiratory Support in Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Patients, with a Focus on Resource-Limited Settings. *Am j trop med hyg*. 2020;
 119. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(5).
 120. Ng Z, Tay WC, Benjamin Ho CH. Awake prone positioning for non-intubated oxygen dependent COVID-19 pneumonia patients. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. 2020.
 121. Golestani-Eraghi M, Mahmoodpoor A. Early application of prone position for management of Covid-19 patients. Vol. 66, *Journal of Clinical Anesthesia*. 2020.
 122. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients with COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. Vol. 180, *JAMA Internal Medicine*. 2020.
 123. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, Khamis AM, Brignardello-Petersen R, El-Harakeh A, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic

- Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med.* 2020;173(3).
124. Thomas R, Lotfi T, Morgano GP, Darzi A, Reinap M. Update Alert 2: Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. Vol. 173, *Annals of internal medicine.* 2020.
 125. Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. *BMJ.* 2020;368.
 126. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24).
 127. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239).
 128. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(20).
 129. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick H, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *medRxiv.* 2020;
 130. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and Ventilator Mortality among Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019*. *Crit Care Med.* 2020;
 131. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020.
 132. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11).
 133. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: reducing the risk of venous thromboembolism in over 16s with COVID-19. NICE Guidel [NG186]. 2020;(November).
 134. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1).
 135. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5).
 136. Wijaya I, Andhika R, Huang I. The Use of Therapeutic-Dose Anticoagulation and Its Effect on Mortality in Patients With COVID-19: A Systematic Review. *Clin Appl Thromb.* 2020;26.
 137. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3).
 138. Flumignan RLG, Tinôco JD de S, Pascoal PIF, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MICD, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(9).
 139. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;
 140. European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. 18/9. 2020;31(September).
 141. PINHO AC. EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen. *European Medicines Agency.* 2021.
 142. Therapeutics and COVID-19: living guideline Geneva: WHO; 2021 [updated 24 September 2021].
 143. British Medical Journal (BMJ). WHO Guideline Development Group advises against use of remdesivir for covid-19 2020.

144. BusinessWire. Ridgeback Biotherapeutics and Merck Announce Preliminary Findings from a Phase 2a Trial of Investigational COVID-19 Therapeutic Molnupiravir 2021.
145. NICE. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. NICE Guidel NG173. 2020;(October).
146. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Ann Intern Med.* 2020;173(4).
147. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020.
148. Wang C, Zhang H, Zhou M, Cheng Y, Ye L, Chen J, et al. Prognosis of COVID-19 in patients with vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2020.
149. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Vol. 7, *The Lancet Haematology.* 2020.
150. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. Vol. 7, *The Lancet Haematology.* 2020.
151. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. Vol. 5, *JAMA Cardiology.* 2020.
152. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020.
153. Sabatino J, de Rosa S, Di Salvo G, Indolfi C. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(8).
154. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: A meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(11).
155. Li G, Yang Y, Gao D, Xu Y, Gu J, Liu P. Is liver involvement overestimated in covid-19 patients? A meta-analysis. *Int J Med Sci.* 2021;18(5).
156. Guerrero JI, Barragán LA, Martínez JD, Montoya JP, Peña A, Sobrino FE, et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1).
157. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. Vol. 173, *Annals of Internal Medicine.* 2020.
158. Schulte EC, Hauer L, Kunz AB, Sellner J. Systematic review of cases of acute myelitis in individuals with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021;28(10).
159. Akl EA, Blazic I, Yaacoub S, Frijia G, Chou R, Appiah JA, et al. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide. Vol. 298, *Radiology.* 2021.
160. Palaodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, Fragkou PC, Papadopoulou M, Moschovos C, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 28, *European Journal of Neurology.* 2021.
161. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study: A brief title: Cerebral Changes in COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2020;25.
162. Hayek SS, Brenner SK, Azam TU, Shadid HR, Anderson E, Berlin H, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. *BMJ.* 2020;371.
163. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, Fleischmann-Struzek C, Pletz MW, Netea MG, et al. Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis. *Crit Care Med.* 2021;Publish Ah(12).
164. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021;201.
165. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and

- criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. Vol. 75, *International Journal of Clinical Practice*. 2021.
166. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;36.
 167. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10).
 168. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: A living systematic review. Vol. 6, *BMJ Global Health*. 2021.
 169. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370.
 170. No Title [Internet]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#rates-by-vaccine-status>
 171. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. 2020.
 172. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant H a., et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(11).
 173. Smith C, Odd D, Harwood R, Ward J, Linney M, Clark M, et al. Deaths in Children and Young People in England following SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year: a national study using linked mandatory child death reporting data. *medRxiv*. 2021;
 174. Qian Z, Lu S, Luo X, Chen Y, Liu L. Mortality and Clinical Interventions in Critically ill Patient With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. 2021.
 175. Docherty AB, Mulholland RH, Lone NI, Cheyne CP, De Angelis D, Diaz-Ordaz K, et al. Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7).
 176. Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality among US Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in 2020. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4).
 177. Ramos-Martínez A, Parra-Ramírez LM, Morrás I, Carnevali M, Jiménez-Ibañez L, Rubio-Rivas M, et al. Frequency, risk factors, and outcomes of hospital readmissions of COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1).
 178. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369.
 179. Buckner FS, McCulloch DJ, Atluri V, Blain M, McGuffin SA, Nalla AK, et al. Clinical Features and Outcomes of 105 Hospitalized Patients with COVID-19 in Seattle, Washington. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16).
 180. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5).
 181. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24).
 182. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2021;72(9).
 183. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. 2020.
 184. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, Lund LC, Hallas J, Ernst MT, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: A nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020;49(5).

185. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshide S, Ichihara A, Ishimitsu T, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. Vol. 43, Hypertension Research. 2020.
186. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. Vol. 109, Clinical Research in Cardiology. 2020.
187. Bae SA, Kim SR, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: A systematic review and meta-analysis. Heart. 2021;107(5).
188. Allenbach Y, Saadoun D, Maalouf G, Vieira M, Hellio A, Boddaert J, et al. Multivariable prediction model of intensive care unit transfer and death: A French prospective cohort study of COVID-19 patients. medRxiv. 2020;
189. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. N Engl J Med. 2020;382(21).
190. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(9).
191. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229).
192. Li J, He X, Yuan Yuan, Zhang W, Li X, Zhang Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. Vol. 49, American Journal of Infection Control. 2021.
193. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5).
194. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J Med Virol. 2020;92(7).
195. Fernandez-Botran R, Furmanek S, Ambadapoodi RS, Expósito González E, Cahill M, Carrico R, et al. Association and predictive value of biomarkers with severe outcomes in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. Cytokine. 2022;149.
196. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. Biomed Res Int. 2020;2020.
197. Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, Young KH, et al. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. Exp Hematol Oncol. 2020;9(1).
198. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. Vol. 95, International Journal of Infectious Diseases. 2020.
199. Bilgir F, Çalık Ş, Demir İ, Bilgir O. Roles of certain biochemical and hematological parameters in predicting mortality and ICU admission in COVID-19 patients. Rev Assoc Med Bras. 2021;67.
200. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. Vol. 25, European Journal of Medical Research. 2020.
201. Sun H, Guo P, Zhang L, Wang F. Serum interleukin-6 concentrations and the severity of COVID-19 pneumonia: A retrospective study at a single center in Bengbu City, Anhui Province, China, in January and February 2020. Med Sci Monit. 2020;26.
202. Gu Y, Wang D, Chen C, Lu W, Liu H, Lv T, et al. PaO₂/FiO₂ and IL-6 are risk factors of mortality for intensive care COVID-19 patients. Sci Rep. 2021;11(1).
203. Horovitz JH, Carrico CJ, Shires GT. Pulmonary Response to Major Injury. Arch Surg. 1974;108(3).
204. Tang M, Yu XX, Huang J, Gao JL, Cen FL, Xiao Q, et al. Clinical diagnosis of severe COVID-19: A derivation

- and validation of a prediction rule. *World J Clin Cases*. 2021 May 6;9(13):2994–3007.
205. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11).
 206. Mukhtar A, Rady A, Hasanin A, Lotfy A, El Adawy A, Hussein A, et al. Admission SpO₂ and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;50.
 207. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD, Longrois D, et al. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. 2020.
 208. Myers, Laura C. MD, MPH1, 2; Mark, Dustin MD2; Ley, Brett MD2; Guarnieri, Michael MD2; Hofmeister, Melinda BS HA, RRT3; Paulson, Shirley DNP, MPA, RN, NEA-BC4; Marelich, Gregory MD2; Liu, Vincent X. MD, MS1 2. Validation of Respiratory Rate-Oxygenation Index in Patients With COVID-19–Related Respiratory Failure. *Crit Care Med* Febr 7, 2022 - Vol - Issue -.

8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Φόρμα καταγραφής της μελέτης

ΦΟΡΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

«Μελέτη παραγόντων κινδύνου επιδείνωσης και δείκτες παρακολούθησης ασθενών με COVID-19 λοίμωξη που νοσηλεύτηκαν στο Β.Γ.Ν.Η/ Πα.Γ.Ν.Η – συσχέτιση με κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα και έκβαση»

Αριθμός μελέτης		Κωδικός ασθενή aMedWeb	
Κατηγορία ασθενή (ΜΑΚΒ=1, ΜΕΘΒ=2, ΜΑΚΠ=3, ΜΕΘΠ=4)	Ενδοτμηματική κατηγορία ΜΑΚ (ΜΟΝΟ ΜΑΚ= 1Α/3Α, ΜΑΚ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΜΕΘ= 1Β/3Β)	Ενδοτμηματική κατηγορία ΜΕΘ (ΜΑΚ-ΜΕΘ-ΜΑΚ= 2Α/4Α, ΜΑΚ-ΜΕΘ-ΔΙΕΔ=2Β/4Β, ΑΠΟ ΑΛΛΟΥ-ΜΕΘ-ΜΑΚ=2Γ/4Γ, ΜΟΝΟ ΜΕΘ=2Δ/4Δ)	
DEMOGRAPHICS AND COMORBIDITIES			
Όνοματεπώνυμο (αρχ)		ΦΥΛΟ	A=1 Γ=2
ΗΛΙΚΙΑ		ΕΠΑΦΗ ΜΕ COVID	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΕΜΒΟΛΙΟ	Pfizer=1 Astra=2 Johnson=3 Moderna=4
ΣΥΝ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ	ΚΑΠΝΙΣΜΑ=1 ΑΥ=2 ΣΔ=3 ΣΝ=4 Κ ΑΡΔ ΑΝΕΠ=5 ΧΡ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ=6 ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ=7 ΧΑΠ=8 ΑΣΘΜΑ=9 ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ=10 ΑΕΕ=11 ΑΝΟΙΑ=12 ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ=13 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ=14 ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ=15 ΑΛΛΟ=16		
ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΔΟΜΗ (ΤΕΠ?)			
GCS AVPU	ΠΥΡΕΤΟΣ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΒΗΧΑΣ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΔΥΣΠΝΟΙΑ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΚΑΤΑΡΡΟΗ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΔΙΑΡΡΟΙΕΣ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΕΚΚΡΙΣΕΙΣ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΜΥΑΛΓΓΙΕΣ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΚΑΤΑΒΟΛΗ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΣΗΨΗ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΑΝΟΣΜΙΑ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
Άλλο Προσδιορίστε			

1

ΔΙΑΓΝΩΣΗ Ή ΚΥΡΙΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΜΑΚ			
ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑ (RR≥30braths/min or SaO2<94%)	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΘΡΟΜΒΩΣΗ/ΠΝ ΕΜΒΟΛΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΣΗΨΗ/ΕΠΗΡΕΑΣΜΕΝΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΕΠΗΡΕΑΣΜΕΝΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΜΑΚ (ημ)	
ΔΙΑΓΝΩΣΗ Ή ΚΥΡΙΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΜΕΘ			
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ/ARDS	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΣΗΨΗ/ΣΗΠΤΙΚΟ SHOCK (SOFA)	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΘΡΟΜΒΩΣΗ/ΠΝ ΕΜΒΟΛΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΠΟΛΥΟΡΓΑΝΙΚΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ/ SHOCK	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (https://clinmedjournals.org/articles/icnrc/icnrc-3-030-table1.html)	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
SARS-CoV2			
Rapid + --	PCR + --	ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ	

ΠΡΟΞΕΛΥΞΗ ΜΑΚ	ΤΕΠ = 1	ΆΛΛΗ ΚΛΙΝΙΚΗ = 2	ΆΛΛΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ = 3
ΗΜ ΕΙΣΑΓ ΜΑΚ		ΗΜ ΕΙΤ ΜΑΚ	

2

ΕΚΒΑΣΗ ΜΑΚ	ΕΠΙΒΙΩΣΗ/ΕΞΟΔΟΣ = 1 ΕΠΑΝΕΙΣΑΓΩΓΗ = 4	ΜΕΘ = 2	ΘΑΝΑΤΟΣ = 3
	ΑΓΙΑ ΜΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΜΕΘ (ΜΗ ΔΙΑΘΕΣΙΜΗ ΚΛΙΝΗ=1, ΤΡΙΑΓΕ=2, ΑΡΝΗΣΗ=3)		
ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΜΕΘ	ΜΑΚ = 1	ΤΕΠ = 2	ΑΛΛΗ ΚΛΙΝΙΚΗ = 3 ΑΛΛΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ = 4
ΗΜ ΕΙΣΑΓ ΜΕΘ		ΗΜ ΕΞΙΤ ΜΕΘ	ΗΜ ΕΞΙΤ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΕΚΒΑΣΗ ΜΕΘ	ΕΠΙΒΙΩΣΗ = 1	ΘΑΝΑΤΟΣ = 2	
ΕΠΑΝΕΙΣΑΓΩΓΗ ΜΕΘ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	
ΕΠΑΝΕΙΣΑΓΩΓΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	FOLLOW-UP (ΥΠΗΣ=1, ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ=2, ΜΕ ΜΥΙΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ=3)

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ			
ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ
	N (αριθμός α/ων)=		ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
ΥΠΕΡΧΟΣ ΘΩΡΑΚΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ
	N=		ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ
	N=		ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

3

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΜΑΚ			
ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΑΠΛΗ ΜΑΣΚΑ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
	ΡΙΝΙΚΟ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		ΔΙΑΡΚΕΙΑ (ημ)
			VENTURI ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
HighFlowNasalCannula	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΔΙΑΡΚΕΙΑ(ημ)
ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΜΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	Full-face=1 ΡΙΝΟΣΤΟΜ=2 Helmet=3
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΜΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΔΙΑΡΚΕΙΑ(ημ)
ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΔΙΑΡΚΕΙΑ(ημ)
	ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΜΕΝΟΣ/ΠΡΗΝΗΣ=1 ΜΗ ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΜΕΝΟΣ /ΠΡΗΝΗΣ=2		

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΜΕΘ			
ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΑΠΛΗ ΜΑΣΚΑ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
	ΡΙΝΙΚΟ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		ΔΙΑΡΚΕΙΑ (ημ)
			VENTURI ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
			HELMET ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
HighFlowNasalCannula	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΔΙΑΡΚΕΙΑ(ημ)
ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΜΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	Full-face=1 ΡΙΝΟΣΤΟΜ=2
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΜΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΔΙΑΡΚΕΙΑ(ημ)
ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΔΙΑΡΚΕΙΑ(ημ)
	ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΜΕΝΟΣ/ΠΡΗΝΗΣ=1 ΜΗ ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΜΕΝΟΣ /ΠΡΗΝΗΣ=2		

4

ΘΕΡΑΠΕΙΑ			
ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	Dexa=1 Solu=2 Prezolon=3	ΔΙΑΡΚΕΙΑ (ημ)
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
	ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	
ΕΤΟΙΜΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ	
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ	
ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ	
ΦΑΜΟΤΙΔΙΜΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ	
ΑΝΤΙΚΑ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ	
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ (ημ)
	ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ	
	ΜΣΕ ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	FFP ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	PLT ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΆΛΛΟ			

5

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ		ΗΜΕΡΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗΣ	
ARDS	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
ΣΗΨΗ/ΣΗΠΤΙΚΟ SHOCK	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ/ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2 ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΕΠΙ-ΛΟΙΜΩΣΗ ή νοσοκομειακή (superinfection or HAI)	ΗΜΕΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ	ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ=1 ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ=2 ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗ=3	
	ΠΑΘΟΓΟΝΟ	ΑΝΤΟΧΗ MDR=1 XDR =2 PDR=3	
ΘΡΟΜΒΩΣΗ/ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
ΔΕΠ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΑΠΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2	ΤΡΑΧΕΙΟΣΤΟΜΙΑ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ/Νεφρ Av	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
ΓΑΣΤΡ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ /DELIRIUM	ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2		

6

ΜΥΙΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2		
ARREST	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2		
ΆΛΛΟ				

ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ				
ΘΑΝΑΤΟΣ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΣΤΗ ΜΕΘ=1 ΣΤΗ ΜΑΚ=2	
ΕΠΙΒΙΩΣΗ	ΝΑΙ=1	ΟΧΙ=2	ΕΚΒΑΣΗ ΜΑΚ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΜΕ ΟΞΥΓΟΝΟ=1 ΜΕ ΤΡΑΧΕΙΟΣΤΟΜΙΑ=2 ΜΕ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΛΛΕΙΜΜΑ=3 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΜΕΘ=4 ΘΑΝΑΤΟΣ ΜΑΚ=5	
			ΕΚΒΑΣΗ ΜΕΘ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΜΕ ΟΞΥΓΟΝΟ=1 ΜΕ ΤΡΑΧΕΙΟΣΤΟΜΙΑ=2 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΛΛΕΙΜΜΑ=3 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΜΑΚ ΜΕ ΝΙV or ΗFNC=4 ΘΑΝΑΤΟΣ ΜΕΘ=5	

7

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ στη ΜΑΚ

ΜΑΚ	ΜΑΚ-D-1	ΜΑΚ-D-3	ΜΑΚ-D-7	ΜΑΚ-D-14	ΜΑΚ-D-21	ΜΑΚ-WORST	ΜΑΚ-EXODUS
Θ°C							
SaO2							
FiO2							
PaO2/FiO2							
RR							
ROX scores							
HR							
ROX-HR scores							
BP							
Συνθήκες Vent-HFNC-NIV-MV							
ΠΡΗΝΗΖ (+/-)							
Οβι pH							
pO2							
pCO2							
HCO3							
BE							
Lac							
WBC							
Neutrophils							
Lymphocytes							
Reticulocytes							
Eosinophils							
NLR							
PLT							
PT							
INR							
D-dimers							
Fibrinogen							
Glucose							

8

Ur							
Crea							
SGOT							
SGPT							
Bilirubin							
LDH							
CRP							
ESR							
BNP							
FERRITIN							
PROCALCTONIN							
IL-6							
TSH							
FT3							
Κ/α αίματος							
Κ/α πτυέλων, Κ/α βρογχικών εκκρίσεων / BAL							
Κ/α ούρων							

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ στη ΜΕΘ

ΜΕΘ	ΜΕΘ-D-1	ΜΕΘ-D-3	ΜΕΘ-D-7	ΜΕΘ-D-14	ΜΕΘ-D-21	ΜΕΘ- WORST	ΜΕΘ- EXODUS
Θ°C							
SaO2							
FiO2							
PaO2/FiO2							
RR							
ROX scores							
HR							
ROX-HR scores							
BP							

9

Συνθήκες Vent- HFNC-NIV-MV							
ΠΡΗΝΗΣ (+/-)							
OBI pH							
pO2							
pCO2							
HCO3							
BE							
Lac							
WBC							
Neutrophils							
Lymphocytes							
Reticulocytes							
Eosinophils							
NLR							
PLT							
PT							
INR							
D-dimers							
Fibrinogen							
Glucose							
Ur							
Crea							
SGOT							
SGPT							
Bilirubin							
LDH							
CRP							
ESR							
BNP							
FERRITIN							
PROCALCTONIN							
IL-6							
TSH							

10

FT3							
Κ/α αίματος							
Κ/α πτυέλων, Κ/α βρογχικών εκκρίσεων / BAL							
Κ/α ούρων							

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Θεραπευτική αντιμετώπιση νοσηλευμένων ασθενών με COVID-19 ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (NIH, last updated 16/12/2021)

DISEASE SEVERITY	PANEL'S RECOMMENDATIONS
Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen	<p>The Panel recommends against the use of dexamethasone (AIIa) or other corticosteroids (AIII).^a</p> <p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients at high risk of disease progression, remdesivir may be appropriate.</p>
Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen	<p>Use 1 of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none">• Remdesivir^{b,c} (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (BIIa)• Dexamethasone plus remdesivir^{b,c} (BIIb)• Dexamethasone (BI) <p>For patients on dexamethasone with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add a second immunomodulatory drug^d (e.g., baricitinib^e or tocilizumab^e) (CIIa).</p>
Hospitalized and Requires Oxygen Through a High-Flow Device or NIV	<p>Use 1 of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dexamethasone (AI)• Dexamethasone plus remdesivir^b (BIII) <p>For patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add either baricitinib^e (BIIa) or IV tocilizumab^e (BIIa) to 1 of the 2 options above.^{d,f}</p>
Hospitalized and Requires MV or ECMO	<ul style="list-style-type: none">• Dexamethasone (AI)^g <p>For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa) <p>If IV tocilizumab is not available or not feasible to use, IV sarilumab can be used (BIIa).</p>

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional
Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

^a Corticosteroids prescribed for an underlying condition should be continued.

^b If the patient progresses to requiring high-flow oxygen, NIV, MV, or ECMO, complete the full course of remdesivir (refer to Table A).

^c Evidence suggests that the benefit of remdesivir is greatest when the drug is given early in the course of COVID-19 (e.g., within 10 days of symptom onset). Clinical trials have not demonstrated a mortality benefit for remdesivir, but a large placebo-controlled trial showed that remdesivir reduced time to clinical recovery in hospitalized patients. See Rationale for the Use of Remdesivir below.

^d Drugs are listed alphabetically. There are no studies directly comparing baricitinib and tocilizumab, and there is insufficient evidence to recommend 1 drug or 1 class of drug (i.e., JAK inhibitors, anti-IL-6 receptor mAbs) over the other. Treatment decisions should be based on local guidance, drug availability, and patient comorbidities.

^e If baricitinib and IV tocilizumab are not available or not feasible to use, **tofacitinib** can be used instead of baricitinib (**BIIa**) and **IV sarilumab** can be used instead of IV tocilizumab (**BIIa**).

^f The Panel **recommends against** the use of **baricitinib** in combination with **tocilizumab** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (**AIII**). Because both baricitinib and tocilizumab are potent immunosuppressants, there is the potential for an additive risk of infection.

^g The combination of **dexamethasone plus remdesivir** may be considered for patients who have recently been intubated (**CIII**). The Panel **recommends against** the use of **remdesivir** monotherapy in these patients (**AIIa**).

Key: ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; ICU = intensive care unit; IL = interleukin; IV = intravenous; JAK = Janus kinase; mAb = monoclonal antibody; MV = mechanical ventilation; NIV = noninvasive ventilation; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally