



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

Ιατρική Σχολή

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*«Συσχέτιση εμφάνισης λιγότερο συχνών συμπτωμάτων
Covid-19 με βαρύτητα νόσου σε ασθενείς που προσήλθαν για
εξέταση στο τμήμα covid fast track επειγόντων περιστατικών
του ΓΝΑ Ευαγγελισμός»*

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΗΣ:

ΣΚΟΥΡΤΗΣ Ι. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Νικολέττα Ιακωβίδου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-
Νεογνολογίας**

ΑΘΗΝΑ, 2022

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Αλέξανδρου Ι. Σκούρτη

Εξεταστική Επιτροπή

- Νικολέττα Ιακωβίδου, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιβλέπουσα
- Θεόδωρος Ξάνθος, Καθηγητής Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
- Κωνσταντίνος Εκμεκτζόγλου, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της/...../.....για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου του Αλέξανδρου Σκούρτη, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του του Αλέξανδρου Σκούρτη με τίτλο «ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΣΥΧΝΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ COVID-19 ΜΕ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΣΗΛΘΑΝ ΓΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ COVID FAST TRACK ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΓΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Νικολέττα Ιακωβίδου....., Επιβλέπουσα (Υπογραφή) _____
- Θεόδωρος Ξάνθος....., (Υπογραφή) _____
- Κωνσταντίνος Εκμεκτζόγλου....., (Υπογραφή) _____

Στον “ακροβάτη” ...

Πίνακας Περιεχομένων

Πίνακας Περιεχομένων	4
Πρόλογος - Ευχαριστίες	6
Εισαγωγή	7
ΜΕΡΟΣ 1 ^ο - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
1 Ιολογία	9
1.1 Εισαγωγή	9
1.2 Ταξινόμηση	9
1.3 Μορφολογία-Σύνθεση	10
1.4 Βιολογία-Πολλαπλασιασμός	11
2 Επιδημιολογία	12
3 Ανοσολογική απόκριση στη μόλυνση	14
4 Παθοφυσιολογία	15
4.1 Ασυμπτωματική φάση	15
4.2 Προσβολή της αναπνευστικής οδού	15
5 Κλινική εικόνα	18
5.1 Ασυμπτωματική νόσος	18
5.2 Συμπτωματική νόσος	19
5.3 Χρόνος επώασης	20
5.4 Οξεία νόσηση και επιπλοκές	21
6 Εργαστηριακά ευρήματα	22
7 Απεικονιστικά ευρήματα	22
7.1 Απλή ακτινογραφία Θώρακος:	22
7.2 Υπολογιστική Τομογραφία Θώρακος (Chest computed tomography CT) :	23
7.3 Παρακλίνιο Υπερηχογράφημα Πνεύμονα (Point-of-care lung ultrasonography, POCUS):	23
8 Διάγνωση	23
8.1 Διαγνωστικός έλεγχος	24

8.2 Ερμηνεία των διαγνωστικών ελέγχων.....	24
9 Θεραπεία.....	25
9.1 Φαρμακολογία στην θεραπευτική του COVID-19.....	25
9.2 Παράγωγα αντισωμάτων έναντι του Anti-SARS-CoV-2.....	26
9.3 Ανοσοτροποποιητικοί Παράγοντες.....	28
9.4 Οξυγονοθεραπεία και Διαχείριση Αερισμού στην COVID-19.....	29
9.4.1 Αντιμετώπιση της οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας στο COVID-19.....	30
9.4.2 Ρινική κάνουλα υψηλής ροής (HFNC) και ο μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης(NIPPV).....	30
9.4.3 Μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (NIPPV).....	31
9.4.4 Ενδοτραχειακή διασωλήνωση και Προστατευτικός για το πνεύμονα (Lung Protective) μηχανικός αερισμός.....	31
10 Προφύλαξη απο COVID-19.....	33
ΜΕΡΟΣ 2ο - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	35
Εισαγωγή.....	36
Σκοπός.....	36
Υλικό Και Μέθοδος.....	36
Στατιστική ανάλυση.....	37
Αποτελέσματα.....	38
Συζήτηση.....	44
Περιορισμοί της μελέτης.....	47
Συμπεράσματα – Προτάσεις.....	48
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	49
ABSTRACT.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	53
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	72
Συνομογραφίες.....	72

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία με τίτλο «*Συσχέτιση εμφάνισης λιγότερο συχνών συμπτωμάτων Covid-19 με βαρύτητα νόσου σε ασθενείς που προσήλθαν για εξέταση στο τμήμα covid fast track επειγόντων περιστατικών του ΓΝΑ Ευαγγελισμός*» εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Αναζωογόνηση» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας Παιδιατρικής-Νεογνολογίας Νικολέττας Ιακωβίδου κατά τα έτη 2020-2022. Έναυσμα αυτής, η εμφάνιση μιας πανδημίας που μολονότι έφτασε να προκαλέσει εκατόμβη νεκρών σε αρκετές περιοχές του κόσμου, πυροδότησε, εν πολλοίς, την έκρηξη επιστημονικής έρευνας στην ιατρική, τη βιολογία καθώς και σε όλες τις κοινωνικές επιστήμες. Παράλληλα, στάθηκε αφορμή για διεύρυνση της γνώσης μέσω νέων τεχνικών και τεχνολογιών, ενώ γέννησε την ανάγκη, περισσότερο από κάθε άλλη φορά, για ταξινόμηση και διήθηση της συνεχούς και αέναης εισροής πληροφορίας επιστημονικής προέλευσης και μη. Πάντα στο επίκεντρο ανθρωποκεντρικών επιστημών, όπως η ιατρική, είναι ο άνθρωπος, η αλληλεπίδραση του οποίου με τον “ερευνητή”, είναι κεφαλαιώδους σημασίας τόσο για την επιστημονική γνώση όσο και για την εξέλιξη και ευημερία της ανθρωπότητας. Μπορεί η ανάγκη “τήρησης αποστάσεων” να αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο σε κάθε προσπάθεια αναστολής της μετάδοσης ενός ιού όπως ο Sars-COV-2, οι επιστήμονες της υγείας όμως αναγκαστικά βρέθηκαν πιο κοντά στους ασθενείς και συνέλεξαν τα πρώτα δεδομένα, την πρώτη ύλη για την παραγωγή ερευνητικών ερωτημάτων και την εξαγωγή συμπερασμάτων. Ένα τέτοιο ερευνητικό ερώτημα, απλό μεν στη σύλληψη, δύσκολο δε στην ερμηνεία, είναι και της παρούσας εργασίας, ένεκα της αναγκαιότητας εύρεσης κλινικών χαρακτηριστικών μιας νόσου, τα οποία θα μπορούσαν να βοηθήσουν ουσιαστικά έναν επιστήμονα υγείας να αναγνωρίσει καταστάσεις πριν καταφύγει στον αναγκαίο τις περισσότερες φορές πολύωρο και δαπανηρό εργαστηριακό έλεγχο. Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω πέραν της οικογένειάς μου, με την ατέρμονη ηθική συμπαράσταση που ανιδιοτελώς μου χάρισε, κάθε έναν από τους ερευνητές, ιατρούς, νοσηλευτές, παραϊατρικό προσωπικό που με κάθε τρόπο αποτέλεσε συμμαχητής σε αυτόν τον πόλεμο.

Εισαγωγή

Στα τέλη του 2019, στην πόλη Wuhan, επαρχία Hubei της Κίνας, εμφανίστηκε συρροή κρουσμάτων άτυπης πνευμονίας, η οποία σε σύντομο χρονικό διάστημα εξελίχθηκε σε επιδημία. Τον Ιανουάριο του 2020, οι υγειονομικές αρχές της Κίνας ανακοίνωσαν ότι ο υπεύθυνος παθογόνος ιός ήταν ένα νέο στέλεχος κορωνοϊού (2019-nCoV) [1], ενώ, το Φεβρουάριο του 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όρισε την νόσο που προκαλεί ως COVID-19 [2]. Ενώ σήμερα γνωρίζουμε πλέον αρκετά για τον εν λόγω κορωνοϊό, λόγω και της καταϊγιστικής εισροής πληροφοριών, αποτέλεσμα, εν πολλοίς, της συνεχούς έρευνας, η οποία λαμβάνει χώρα σε όλα τα μήκη και πλάτη της υφηλίου. Προ διετίας, και κατά την αρχή της πανδημίας γνωρίζαμε ότι τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του COVID-19 ήταν ο ξηρός βήχας, ο πυρετός και η δύσπνοια, με λιγότερο συχνά συμπτώματα που μπορεί να προηγούνταν της εμφάνισης των παραπάνω ή και να συνυπήρχαν, τα οποία δεν παρατηρούνταν σε όλους τους ασθενείς ή εμφανίζονταν με ποικιλία συνδυασμών. Έτσι, συμπτώματα όπως η ανοσμία, η αγευσία, η διάρροια, το κοιλιακό άλγος, κ.ά., σταδιακά προστέθηκαν στην πιθανή συμπτωματολογία της νόσου, χωρίς να μπορεί έτσι (με την εξαίρεση ίσως των περισσότερων ειδικών για την COVID-19 διαταραχών όσφρησης και γεύσης) να ξεχωρίσει από άλλες ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις με βάση την κλινική εικόνα. [3-7] Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναδειχθεί πιθανή συσχέτιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων, με τα οποία οι ασθενείς παρουσιάστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, με την εισαγωγή στο νοσοκομείο, τη διάρκεια νοσηλείας, την εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή το θάνατο.

ΜΕΡΟΣ 1^ο - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Ιολογία

1.1 Εισαγωγή

Οι κορωνοϊοί είναι μία ομάδα ριβονουκλεϊκού οξέος (RNA) ιών που αναγνωρίστηκαν το 1968, συνήθως προκαλούν αναπνευστικές λοιμώξεις με ποικίλη σοβαρότητα στον άνθρωπο και στα ζώα, ενώ οι κορωνοϊοί του απλού κρυολογήματος ευθύνονται πιθανότατα για το 5-10% των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού[8,9]. Το όνομά τους προέρχεται από τη χαρακτηριστική «άλω» δίκην κορώνας που εμφανίζουν στις φωτογραφίες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.[10]

1.2 Ταξινόμηση

Βάσει της Διεθνούς Επιτροπής Ταξινόμησης Ιών (10th International Committee on Taxonomy of Viruses –ICTV- report), οι κορωνοϊοί κατηγοριοποιούνται στην τάξη *Nidovirales*, υπόταξη *Cornidovirineae*, οικογένεια *Coronaviridae*, υπο-οικογένεια *Orthocoronavirinae*.

Με βάση ορολογικές μεθόδους και φυλογενετικές σχέσεις ταξινομούνται περαιτέρω σε 4 ομάδες-γένη: άλφα, βήτα, γάμμα και δέλτα, με τους άλφα και βήτα να προσβάλλουν, κυρίως, θηλαστικά. Ο SARS-CoV 1 & 2 καθώς και ο MERS κατατάσσονται ως βήτα-κορωνοϊοί (Betacoronavirus). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται ώστε η κατάταξη των γενετικών παραλλαγών (variants) του SARS-CoV 2 με βάση γράμματα της ελληνικής αλφαβήτου να μη συγχέεται με τα γένη των κορωνοϊών.[11-14]

Η οικογένεια των κορωνοϊών περιλαμβάνει ιούς με ιδιαίτερη κλινική σημασία, με κυριότερους εκπροσώπους τους SARS-CoV 1 & 2, MERS, καθώς και τους ιούς του απλού κρυολογήματος HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 και HCoV-HKU1. [15]

Ο SARS-CoV-2 ορίστηκε ως ο παθογόνος ιός ο οποίος προκαλεί τη νόσο COVID-19 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) και αρχικά αναφερόταν ως 2019-nCoV, ανήκει δε

στην ευρύτερη οικογένεια των κορωνοϊών, παρουσιάζει κατά 79% ομοιότητα γονιδιώματος με τον SARS- CoV και ανήκει στο γένος Sarbecovirus.[16]

1.3 Μορφολογία-Σύνθεση

Είναι μεγάλοι, θετικής-μονής έλικας RNA ιοί, περιβάλλονται με φάκελο και ανήκουν στην οικογένεια των *Coronaviridae*, το γονιδίωμα των οποίων είναι από τα μεγαλύτερα σε μέγεθος μεταξύ των μονής έλικας RNA ιών με μήκος που κυμαίνεται από 27 έως 32 kb. Οι κορωνοϊοί έχουν, ως επί το πλείστον, σφαιρικό σχήμα περίπου 120 nm σε διάμετρο, με πεταλοειδούς σχήματος μήκους 20-nm επιφανειακές προεξοχές «ακίδες» (spikes), οι οποίες αποτελούνται από γλυκοζυλιωμένη τύπου I γλυκοπρωτεΐνη, πρωτεΐνη ακίδας, spike protein (S). [17] Η διάστικτη από τις πρωτεΐνες S, προερχόμενη από τον ξενιστή μεμβράνη περιβάλλει το γονιδίωμα, το οποίο είναι κλεισμένο σε ένα νουκλεοκαψίδιο. Το τελευταίο έχει χονδρικά σφαιρική μορφή όταν βρίσκεται στο ιικό σωματίδιο (virion). Η αντιγραφή του ιικού RNA συμβαίνει στο κυτόπλασμα του ξενιστή με μία RNA πολυμεράση, η οποία συνδέεται σε συγκεκριμένη αλληλουχία (leader sequence) κι, εν συνεχεία, αποσυνδέεται και επανασυνδέεται σε πολλαπλές θέσεις. Το γονιδίωμα κωδικοποιεί 4 ή 5 δομικές πρωτεΐνες: S, M, N, HE, και E. Οι ιοί HCoV-229E, HCoV-NL63, και ο SARS περιλαμβάνουν τέσσερα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες S, M, N, and E proteins, αντίστοιχα, ενώ οι HCoV-OC43 και HCoV-HKU1 περιέχουν επιπλέον ένα πέμπτο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη HE.[18]

Η πρωτεΐνη ακίδας (S) διαμεσολαβεί τη πρόσδεση στον υποδοχέα του ξενιστή και τη συγχώνευση (fusion) με τη μεμβράνη. Αποτελεί το βασικό στόχο των αντισωμάτων εξουδετέρωσης καθώς και σημαντικό στόχο των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων [19]. Η μεμβρανική πρωτεΐνη (M) έχει ένα μικρό αμινο-τελικό τμήμα το οποίο προεξέχει της εξωτερικής επιφάνειας του φακέλου και ένα διαμεμβρανικό τμήμα που διανύει τρεις φορές τον φάκελο και ένα καρβοξυ-τελικό άκρο εντός του φακέλου. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συναρμολόγηση του ιού.[20] Η πρωτεΐνη (N) συνδέεται με το γονιδιακό RNA για τη δημιουργία του νουκλεοκαψιδίου. Παίζει ενδεχομένων ρόλο στη ρύθμιση της σύνθεσης του ιικού RNA και, πιθανώς, αλληλεπιδρά και με τη πρωτεΐνη M κατά τον πολλαπλασιασμό του

ιού [20,21]. Κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα έναντι της πρωτεΐνης N έχουν αναγνωρισθεί [22]. Η γλυκοπρωτεΐνη αιμαγλουτινίνης-εστεράσης (HE) υπάρχει μόνο στους βήτα-κορωνοϊούς HCoV-OC43 and HKU1 και όχι στους SARS και MERS [23]. Η μικρή πρωτεΐνη φακέλου (E) αφήνει το καρβοξυ-τελικό άκρο της εκτός του φακέλου και το αμινο-τελικό εντός. Η λειτουργία της είναι άγνωστη, όμως στο SARS-CoV, η πρωτεΐνη E μαζί με τις M and N είναι απαραίτητες για τη σωστή συναρμολόγηση και απελευθέρωση του ιού [24,25].

1.4 Βιολογία-Πολλαπλασιασμός

Η βιολογία των κορωνοϊών είναι σύνθετη. Η σύνδεσή τους στα κύτταρα γίνεται μέσω υποδοχέων. Συγκεκριμένα, ο SARS-CoV συνδέεται εκλεκτικά σε μία μεταλλοπρωτεάση, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (angiotensin-converting enzyme 2 - ACE2). [26,27] Η είσοδος του ιού στο κύτταρο επιτυγχάνεται μέσω συγχώνευσης της κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης και της μεμβράνης του ιού στην κυτταρική επιφάνεια του ξενιστή ή από επαγόμενη από υποδοχείς ενδοκύτωση μέσω μηχανισμού εξαρτώμενου από την κλαθρίνη (clathrin-dependent). Ο υποδοχέας για την είσοδο του SARS-CoV-2 στο ξενιστή είναι ο ίδιος με του SARS-CoV, ο ACE2 [28]. Η κυτταρική πρωτεάση TMPRSS2 φαίνεται ότι παίζει επίσης σημαντικό ρόλο για την είσοδο του SARS-CoV-2 στο κύτταρο. [29] Μόλις εισέλθει στο κυτταρόπλασμα, το RNA του ιού μεταφράζεται με μηχανισμούς του ξενιστή σε μία πολυπρωτεΐνη, η οποία ακολούθως διασπάται από μία πρωτεάση, την πρωτεάση PLpro (parain-like protease) κωδικοποιημένη από τον ιό και την κύρια πρωτεάση (Main protease, Mpro ή 3C-like protease, COV nsp5 protease) για να παραχθεί μεταξύ άλλων μία RNA-εξαρτώμενη RNA-πολυμεράση. Αυτό το ένζυμο συνδράμει στη παραγωγή ενός αντιγράφου αρνητικής-πολικότητας όλου του μήκους του γονιδιώματος καθώς και μία ομάδα "nested" αρνητικής-πολικότητας RNA, τα οποία αποτελούν το «καλούπι» για την σύνθεση του mRNA. [30,32] Μεταφρασμένες δομικές πρωτεΐνες του ιού μεταναστεύουν στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου και μεταφέρονται μέσω του ενδιάμεσου τμήματος μεταξύ ενδοπλασματικού δικτύου- συστήματος Golgi (ER-to-Golgi intermediate compartment, ERGIC), όπου αλληλεπιδρούν με το άρτι παραχθέν γενωμικό RNA, το οποίο βρίσκεται έγκλειστο σε αμινοκαψίδο. Το αποτέλεσμα είναι η παραγωγή των νέων ιικών σωματιδίων και τελικά η έκκριση αυτών μέσω εξωκύττωσης.[33]

Γενετικές παραλλαγές ειδικού ενδιαφέροντος (Variants of concern) —Οι περισσότερες μεταλλάξεις του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 δεν έχουν κάποια επίδραση στη λειτουργικότητα του ιού. Συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές συγκέντρωσαν την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας λόγω ταχείας ανάδειξης σε συγκεκριμένους πληθυσμούς καθώς και στοιχεία για αυξημένη μεταδοτικότητα ή κλινική σπουδαιότητα. Κάθε παραλλαγή έχει συγκεκριμένη ονομασία βάσει φυλογενετικών χαρακτηριστικών καθοριζόμενα από τα υφιστάμενα συστήματα ταξινόμησης ενώ ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization -WHO) έδωσε συγκεκριμένη ονομασία σε αξιοσημείωτες παραλλαγές βασισμένη στο Ελληνικό αλφάβητο όπως Alpha (B.1.1.7 lineage), Beta (B.1.351 lineage), Gamma (P.1 lineage), Delta (B.1.617.2 lineage) και Omicron (B.1.1.529 lineage) [34].

2 Επιδημιολογία

Από την έναρξη της καταγραφής κρουσμάτων στο Wuhan, και κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας, οι ημερήσιες καταγραφές μόλυνσης με τον SARS-CoV-2, παρουσίασαν σταδιακή αύξηση, ξεπερνώντας τα 3 εκατομμύρια ημερησίως για πρώτη φορά στα μέσα του Απριλίου του 2020, ενώ διπλασιάστηκαν στα 6 εκατομμύρια ημερησίως έξι εβδομάδες μετά.[35] Οι καταγεγραμμένες περιπτώσεις της εν λόγω περιόδου υποεκτιμούν τη συνολική έκταση της μόλυνσης με COVID-19, καθώς μόνο ένα τμήμα των οξέων μολύνσεων διαγνώστηκε και καταγράφηκε κατά την περίοδο αυτή [36-39]. Μέχρι τις 30 Νοεμβρίου του 2020, η υψηλής μεταδοτικότητας COVID-19 είχε απλωθεί σε 216 χώρες και περιοχές, μολύνοντας 62,195,274 άτομα, με 1,453,355 θανάτους παγκοσμίως και θνητότητα 2.34%. [40]

Ο SARS-CoV 2 αναπαράγεται, κυρίως, στην ανώτερη και κατώτερη αναπνευστική, ενώ έχει ανιχνευθεί πολλαπλασιασμός του και στο γαστρεντερικό σύστημα. RNA του ιού έχει ανευρεθεί επίσης στο αίμα ασθενών με σοβαρή νόσηση από COVID-19. Η μετάδοση συμβαίνει, κυρίως, μέσω σταγονιδίων και αερολύματος.[41] Ο SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκε σε βιολογικά δείγματα εκτός του αναπνευστικού, όπως κόπρανα, αίμα, οφθαλμικές εκκρίσεις και σπέρμα αλλά δεν είναι ξεκαθαρισμένος ο ρόλος που παίζει στη μετάδοση του ιού η παρουσία του σε αυτά. [42-49] Αντίθετα με το SARS, στον SARS-CoV-2 λαμβάνει χώρα επίσης

μετάδοση και από ασυμπτωματικά μολυσμένα άτομα. Η μέση περίοδος επώασης του αρχικού υποτύπου του ιού ήταν 5.7 ημέρες, ενώ 99% όλων των μολύνσεων συνεβαίνε μεταξύ της 2^{ης} και της 14^{ης} ημέρας. Η λανθάνουσα φάση ήταν, πιθανώς, μία ημέρα λιγότερη. Η μέση περίοδος μεταδοτικότητας αρχικά εκτιμήθηκε ως 7.6 ημέρες αλλά μεταγενέστερες εκτιμήσεις την τοποθετούν κοντά στις 4 ημέρες. [41] Στις περισσότερες χώρες ο μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών παρατηρήθηκε μεταξύ των ηλικιών 20 και 59 ετών. Επιδημικές εξάρσεις στην Κίνα, την Κορέα, την Ιταλία και τη Γερμανία δείχνουν διαφορετικές ηλικιακές κατανομές, σε όλες όμως ο αριθμός των προσβεβλημένων παιδιών (ηλικίες μεταξύ 0 και 9 ετών) ήταν μικρός. [50-53] Προσβεβλημένα άτομα είναι πιθανότερο να είναι μεταδοτικά κατά τις αρχικές φάσεις της νόσησης, οπότε και τα επίπεδα του ιικού RNA στο ανώτερο αναπνευστικό είναι στα υψηλότερα επίπεδα. [54-60] Παρατεταμένη ανίχνευση του ιικού RNA δεν δείχνει παρατεταμένη μεταδοτικότητα-η διάρκεια που απαιτείται για την αποβολή του ποικίλει και μπορεί να αυξάνει με την ηλικία και τη βαρύτητα της νόσου. [61-69] Η υψηλή συγκέντρωση ιικού RNA αντικατοπτρίζεται στο χαμηλό αριθμό κύκλων που απαιτούνται κατά τη αντίστροφη αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) για την ανίχνευσή του. Επιπρόσθετα, η απομόνωση του ιού από το ανώτερο αναπνευστικό 10 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου, σπάνια παρατηρείται σε ασθενείς με μη σοβαρή μορφή νόσησης, των οποίων τα συμπτώματα έχουν υποστρέψει.[62,70-75]

Ο κίνδυνος μετάδοσης εξαρτάται από το είδος και τη διάρκεια της έκθεσης καθώς και τη χρήση προφυλακτικών μέτρων καθώς και εξειδικευμένους παράγοντες (π.χ. το ικό φορτίο των αναπνευστικών εκκρίσεων). [76] Πολλά άτομα δεν μεταδίδουν τον ιό, ενώ φαίνεται ότι μία μειοψηφία ασθενών –«ασθενείς μηδέν» (Index cases) καταλήγουν στην πλειοψηφία των δευτεροπαθών μολύνσεων [77-79]. Το αποτέλεσμα είναι οι περισσότερες μολύνσεις να συμβαίνουν μεταξύ ατόμων ενός νοικοκυριού, [80-83] με τις ενδοοικογενειακές μολύνσεις μεταξύ συζύγων ή συντρόφων να έχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά,[80] ενώ και τα παιδιά και οι έφηβοι μπορούν να παίξουν ρόλο στη μετάδοση. [84-86]. Επίσης μολύνσεις παρατηρήθηκαν στις δομές υγείας όπου δεν χρησιμοποιήθηκαν μέσα προστασίας (όπως νοσοκομεία [87] και μονάδες φροντίδας χρονίως πασχόντων [88]),όπως και σε περιπτώσεις κατά τις οποίες άτομα κατοικούσαν ή εργαζόντουσαν κοντά το ένα στο άλλο (π.χ. κρουαζιερόπλοια [89]). Περιπτώσεις υπερμετάδοσης κατά τις οποίες μεγάλα ποσοστά

μολύνσεων μπορούν να αποδοθούν σε ένα μοναδικό ασθενή «μηδέν» φαίνεται ότι έπαιξαν μεγάλο ρόλο στη διάδοση της πανδημίας. [76,77,90] Μετάδοση του ιού από άτομα που έχουν μολυνθεί χωρίς συμπτώματα ή πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων (προσυμπτωματικοί ασθενείς) έχει καταγραφεί σαφώς. [91-97] Ο κίνδυνος μετάδοσης από ασυμπτωματικούς είναι μικρότερος σε σχέση με συμπτωματικούς ασθενείς. [81,85,98-101]

Δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστό πόσο χρονικό διάστημα μπορεί να παραμείνει ο SARS-CoV 2 σε επιφάνειες. [101-103] Διάφορα αντισηπτικά (όπως η αιθανόλη σε συγκεντρώσεις μεταξύ 62 και 71%) εξουδετερώνουν κορωνοϊούς σχετιζόμενους με τον SARS-CoV-2 εντός ενός λεπτού [104]. Τεχνητή ηλιακή ακτινοβολία εξουδετερώνει τον SARS-CoV-2 εντός διαστήματος 15 με 20 λεπτών σε πειραματικές συνθήκες, με υψηλότερα επίπεδα υπεριώδους Β ακτινοβολίας (UVB) να σχετίζονται με ταχύτερη εξουδετέρωση [105]. Με βάση δεδομένα και από άλλους κορωνοϊούς, η διάρκεια παραμονής του ιού στις επιφάνειες εξαρτάται πιθανώς και από τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος, τη σχετική υγρασία και τη συγκέντρωση του ιού.[106]

3 Ανοσολογική απόκριση στη μόλυνση

Προστατευτικά ειδικά για τον SARS-CoV-2 αντισώματα αλλά και κυτταρικά επαγόμενη απόκριση προκαλείται μετά την μόλυνση. Κάποιες από αυτές τις απαντήσεις μπορεί να ανιχνεύονται τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την μόλυνση.

Χυμική ανοσία: η πλειοψηφία των ασθενών παράγουν ανιχνεύσιμα αντισώματα στον ορό έναντι της πρωτεΐνης ακίδας του ιού, με εξουδετερωτική δράση.[55,56] Παρ' όλα αυτά, το μέγεθος της αντισωματικής απόκρισης μπορεί να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου και ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο μπορεί να μην παράγουν ικανό αριθμό εξουδετερωτικών αντισωμάτων. [102,103]. Όταν τα τελευταία παράγονται, γενικά φθίνουν κατά τη διάρκεια κάποιων μηνών μετά τη μόλυνση, αν και παρατηρούνται σε κάποιες περιπτώσεις μέχρι και 12 μήνες μετά. [107-111] Η εξουδετερωτική δράση σχετίζεται με προστασία από επικείμενη μόλυνση. [112]

Κυτταρική Ανοσία: Μελέτες ανέδειξαν παραγωγή ειδικών για τον SARS-CoV-2 CD4 and CD8 T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς που ανάρρωσαν από την COVID-19 καθώς και σε άτομα που εμβολιάστηκαν έναντι της COVID-19, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή T-κυτταρική ανοσία.[107,113-115]

4 Παθοφυσιολογία

4.1 Ασυμπτωματική φάση

Ο SARS-CoV-2 φτάνει στο ανώτερο αναπνευστικό και προσκολλάται στα επιθηλιακά κύτταρα του ρινοφάρυγγα. Ο βασικός υποδοχέας για την είσοδο του ιού στα κύτταρα είναι ο ACE-2, η έκφραση του οποίου στα ρινικά επιθηλιακά κύτταρα είναι αυξημένη.[29,116]

Ο ιός αντιγράφεται και πολλαπλασιάζεται ενώ, παράλληλα, προσβάλλεται και το κροσσωτό επιθήλιο των αεραγωγών.[117]

Στη φάση αυτή που διαρκεί 1-2 ημέρες, η ανοσολογική απόκριση είναι περιορισμένη και παρά το χαμηλό ιικό φορτίο, το μολυσμένο άτομο είναι μεταδοτικό ενώ ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί με ρινοφαρυγγικό επίχρισμα.[118]

4.2 Προσβολή της αναπνευστικής οδού

Μετά την είσοδο στα κύτταρα του ρινοφάρυγγα, γίνεται έναρξη της μετάφρασης του SARS-CoV2 εντός κυστιδίων διπλής μεμβράνης, η οποία προστατεύει τα ενδιάμεσα προϊόντα μετάφρασης της διπλής έλικας του RNA (dsRNA) από την ανίχνευσή τους από υποδοχείς των κυτταροπλασματικών οργανιδίων (pattern recognition receptors-PRRs), εκ των οποίων τα βασικότερα θεωρούνται τα MDA5 (melanoma differentiation-associated gene-5 -mda-5) και RIG-I (retinoic acid-induced protein I - RIG-I). Οι PRRs με την αναγνώριση των ενδιάμεσων προϊόντων μετάφρασης της έλικας dsRNAs, ενεργοποιούνται και πυροδοτούν ένα μηχανισμό μετάφρασης ιντερφερόνης I και III. Ιντερφερόνες και χυκομοκίνες παράγονται επίσης από γειτονικά επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως μακροφάγα και ουδετερόφιλα ως απόκριση της αναγνώρισης του SARS-CoV-2 από υποδοχείς του

ενδοσώματος Toll-like receptors (TLRs) ή ως απάντηση στην τοπική παρακρινική παραγωγή ιντερφερόνης. Αυτή δρα μέσω παρακρινικής ή αυτοκρινικής οδού στο πλάσμα, μέσω των μεμβρανικών υποδοχέων των κυττάρων και του μηχανισμού της τυροσινικής κινάσης JAK-STAT1/2 οδηγώντας στην παραγωγή γονιδίων επαγόμενων από την ιντερφερόνη (interferon-stimulated genes ISGs), τα οποία μπορεί να έχουν άμεση ή έμμεση δράση έναντι του ιού. Την ίδια στιγμή η παραγωγή κυτοκινών προωθεί την παραγωγή B και T λεμφοκυττάρων. Αν ο ιός δεν εξουδετερωθεί από την τοπική ανοσολογική απόκριση, μπορεί να διασπαρεί στο κατώτερο αναπνευστικό.[119]

Κατά την αρχική φάση της πανδημίας, η νόσος δεν εξελισσόταν περαιτέρω στην πλειοψηφία των ασθενών, λόγω του ότι η ανοσολογική απόκριση ήταν επαρκής για να σταματήσει την εξάπλωσή της, ενώ στο ένα πέμπτο μόνο των μολυσμένων ατόμων, η νόσος παρουσίαζε εκδήλωση βαρύτερης συμπτωματολογίας, στην οποία βασικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού. Ο ιός κατά τις αρχικές φάσεις της πανδημίας φαίνεται να εισερχόταν στα τύπου 2 κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα μέσω του υποδοχέα ACE-2 του ξενιστή, ενώ τα πνευμονικά κύτταρα απαντούσαν απελευθερώνοντας σειρά διαφορετικών κυτταροκινών όπως ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 and IL-12), παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α TNF-α), IFN-λ και IFN-β, χυμοκίνες CXCL-10, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) και MIP-1 (macrophage inflammatory protein-1α). Έχει αναφερθεί κλινικά εργαστηριακή αύξηση των τιμών των ιντερλευκινών (όπως IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-7), χυμοκινών (όπως CXCL1, CXCL2, CXCL6, CXCL8/IL-8, CXCL10, CCL2/MCP-1, CCL3/MCP-1 A, CCL4/MIP1B) και ιντερφερονών (όπως IFN-a2, IFN-b1, IFN-2). [5][120][121]

Αυτή η «καταιγίδα κυτοκινών» προκαλούσε τη χημειοταξία ουδετερόφιλων, CD4 βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων and CD8 κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, τα οποία συσσωρεύονταν στον πνευμονικό ιστό, με αποτέλεσμα την επακόλουθη φλεγμονή και πνευμονική ιστική βλάβη. Το αποτέλεσμα ήταν διάχυτη κυψελιδική βλάβη, με εκτεταμένη απόπτωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων τύπου II και εξίδρωση μονοκυττάρων και μακροφάγων που είχε σαν αποτέλεσμα το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας.[122]

Η διήθηση του διάμεσου ιστού από μονοκύτταρα φαίνεται ως η κύρια αιτία του οίδηματος το οποίο καταλαμβάνει τον κυψελιδικό χώρο με επακόλουθη δημιουργία μεμβρανών

υαλίνης, εικόνα συμβατή με αρχική φάση του ARDS. [120] Στη νόσο πιθανώς να συμμετέχει και ένα εξαρτώμενο από Βραδυκινίνη πνευμονικό αγγειοίδημα. [123][118]

Ο υπότυπος Όμικρον του ιού φαίνεται να προκαλεί ελαφρύτερη νόσηση και μικρότερη ανάγκη για εισαγωγή στο νοσοκομείο, πιθανώς λόγω της απώλειας της ικανότητας του επαρκούς πολλαπλασιασμού του εντός των κυψελιδικών κυττάρων τύπου 2, έναντι των υπόλοιπων κυττάρων της αναπνευστικής οδού. Η χρήση της οδού της πρωτεάσης TMPRSS2 προτείνεται ως παράγοντας εκδήλωσης βαριάς πνευμονικής νόσου, λαμβάνοντας υπόψιν νεώτερα δεδομένα ότι ο υπότυπος Όμικρον έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα χρήσης του TMPRSS2 για την είσοδο στο κύτταρο. [119]

Επιπρόσθετα η λοίμωξη με SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική εκδήλωση φλεγμονής και σε σοβαρές περιπτώσεις πιθανώς το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (cytokine release syndrome -CRS) το οποίο μπορεί να συμβάλλει σε βλάβη οργάνων στόχων και θάνατο.[124] Τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στη COVID-19 είναι σαφώς χαμηλότερα από αυτά που παρατηρούνται στο CRS και στη σήψη.[124]

Σε κάποιες περιπτώσεις, η λοίμωξη με SARS-CoV-2 φαίνεται να προκαλεί διαταραχές του μηχανισμού της πήξης και εμφάνιση καρδιαγγειακών διαταραχών, οι οποίες περιλαμβάνουν μυοκαρδιακή βλάβη, αρρυθμίες, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. [5, 125-128]

Η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και της κατανάλωσης παραγόντων πήξης, με κάποιους ασθενείς να παρουσιάζουν εικόνα διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. [129][130]

Η φλεγμονή του πνευμονικού ενδοθηλίου, ίσως, οδηγεί στην δημιουργία μικροθρόμβων, γεγονός που ίσως συμβάλλει στην υψηλή επίπτωση θρομβωτικών επιπλοκών όπως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής καθώς και αρτηριακών θρομβωτικών συμβαμάτων, όπως π.χ. ισχαιμία άκρου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξύ στεφανιαίο επεισόδιο σε ασθενείς με βαρύτατη νόσο.[125]

Σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν νευρολογική συμπτωματολογία όπως ζάλη, διαταραχές γεύσης και όσφρησης, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, διέγερση, αποπροσανατολισμό και παραισθησίες.[131,132]

Παρά το ότι ο υποδοχέας ACE2 εκφράζεται σε κάποιους νευρώνες και νευρογλοιακά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος,[133] είναι άγνωστο αν ο ιός εισέρχεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενδεχομένως, όμως, το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών του

COVID-19 να αποτελεί την κινητήριο δύναμη μίας εγκεφαλίτιδας σχετιζόμενης με τον SARS-CoV-2.[134] Οι αναφορές για οσφρητικές διαταραχές σε ασθενείς με COVID-19 κυμαίνονται από 5% μέχρι 96%, [135,136] ενώ ο ACE2 δεν εκφράζεται στα νευρικά κύτταρα της οσφρητικής οδού, παρά μόνο σε κύτταρα που υποστηρίζουν θρεπτικά και δομικά τους οσφρητικούς νευρώνες όπως τα επιθηλιακά κύτταρα του ερειστικού ιστού.[137]

Παρομοίως αναφορές συσχέτισης COVID-19 με διαταραχές της γεύσης κυμαίνονται από 5% μέχρι 63% των ασθενών με COVID-19. [135]

Κάποιο ασθενείς με COVID-19 παρουσιάζουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα διάρροια (10%–34%), ναυτία (10%), έμετο (3.6%–4%), και κοιλιακό άλγος (2%) [138,139]

Με το δεδομένο ότι ο ACE2 εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του οισοφάγου και του κόλου καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα και εντεροκύτταρα του λεπτού εντέρου, πιθανώς τα συμπτώματα του γαστρεντερικού να υποδηλώνουν άμεση προσβολή του εντερικού επιθηλίου από τον SARS-CoV2, χωρίς να είναι ξεκαθαρισμένο το αν η παρουσία του ιού εκεί παίζει ρόλο στη μετάδοσή του.[140-142]

Παθολογικά ευρήματα στα ηπατικά ένζυμα έχουν παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς με COVID-19, με τη βαρύτητα της νόσου να σχετίζεται με το βαθμό της ηπατικής δυσλειτουργίας, [143] χωρίς να γνωρίζουμε με ακρίβεια όμως το μηχανισμό με τον οποίο αυτή προκαλείται, ενώ και στους νεφρούς, παρά το ότι η έκφραση του ACE2 είναι σε υψηλά επίπεδα,[144] δεν είναι σαφές αν ο SARS-CoV2 προκαλεί ευθέως νεφρική βλάβη. Κάποιοι ασθενείς με COVID-19 παρουσιάζουν ήπια πρωτεϊνουρία, αιματουρία ή/και αυξημένες τιμές στην κρεατινίνη ορού, ενώ σοβαρές περιπτώσεις εξελίσσονται σε οξεία νεφρική βλάβη (acute kidney injury -AKI). [145]

5 Κλινική εικόνα

5.1 Ασυμπτωματική νόσος

Με βάση μία έρευνα ανασκόπησης που διενεργήθηκε πριν την εφαρμογή του εμβολιασμού κατά της COVID-19 υπολογίστηκε ότι περίπου το 33 τοις εκατό των ατόμων με μόλυνση SARS-CoV-2 δεν αναπτύσσουν καθόλου συμπτώματα. [147]

Παρ' όλα αυτά, κάποιοι ασθενείς κατά τη στιγμή της διάγνωσης ίσως δεν έχουν εκδηλώσει ακόμα συμπτωματολογία [148], με κάποιους εξ αυτών να έχουν ακτινολογικά ευρήματα παρά την μη εμφάνιση συμπτωμάτων.[149]

5.2 Συμπτωματική νόσος

Το φάσμα της βαρύτητας της νόσου εκτείνεται από μέτριας μέχρι κρίσιμης βαρύτητας, με την πλειονότητα των μολύνσεων να μην είναι σοβαρής βαρύτητας. [4,5,138,150-152]

Συγκεκριμένα, μια αναφορά του κέντρου ελέγχου και πρόληψης νόσων της Κίνας (Chinese Center for Disease Control and Prevention) κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας που περιελάμβανε, κατά προσέγγιση, 44.500 επιβεβαιωμένες μολύνσεις κατέγραψε τα εξής [150]:

- Ήπια νόσος (καθόλου ή ήπια πνευμονία) στο 81 τοις εκατό.
- Σοβαρή νόσος (π.χ. με δύσπνοια ή υποξαιμία ή >50 τοις εκατό προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος σε απεικονιστικό έλεγχο εντός 24 με 48 ωρών) καταγράφηκε στο 14 τοις εκατό.
- Κρίσιμη νόσος (π.χ. με αναπνευστική ανεπάρκεια, καταπληξία ή πολυοργανική ανεπάρκεια) καταγράφηκε στο 5 τοις εκατό.
- Η συνολική θνητότητα ήταν 2.3 τοις εκατό, ενώ δεν καταγράφηκαν θάνατοι μεταξύ των μη κρίσιμων περιστατικών.

Η βαρύτητα της νόσου σχετίζεται κυρίως με αυξημένη ηλικία[153], συννοσηρότητες (όπως καρδιαγγειακή νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, χρόνια αναπνευστική νόσος, νεόπλασμα, χρόνια νεφρική νόσο, νοσογόνο παχυσαρκία και κάπνισμα) [150,154-163], το ανδρικό φύλο [164-169], συγκεκριμένα εργαστηριακά ευρήματα (λεμφοπενία, θρομβοπενία, οξεία νεφρική βλάβη, αυξημένες τιμές τρανσαμινασών, γαλακτικής

αφυδρογονάσης, δεικτών φλεγμονής-όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, D-dimers, χρόνου προθρομβίνης, τροπονίνης, κρεατινοφωσφοκινάσης-CPK) [128,170-173].

5.3 Χρόνος επώασης

Ο χρόνος επώασης για τον COVID-19 είναι γενικά εντός 14 ημερών από την έκθεση με τις περισσότερες περιπτώσεις να εμφανίζονται περίπου 4-5 ημέρες μετά την έκθεση [9,72,73]

Με βάση αναφορές του CDC των Ηνωμένων Πολιτειών μεταξύ των μηνών Ιανουαρίου και Μαΐου του 2020, τα συχνότερα συμπτώματα με τα οποία εμφανιζόταν ο COVID-19 ήταν βήχας (50 %), πυρετός (43 %), μυαλγία (36 %), και κεφαλαλγία (34 %). [165]

Σε συστηματική, επίσης, ανασκόπηση του 2020 τα συχνότερα συμπτώματα ασθενών με COVID-19 περιελάμβαναν:

Πυρετό στο 95%, Βήχα στο 58.5%, (με απόχρεμψη στο 25.8% των συνολικών περιστατικών), Κόπωση(κακουχία) στο 38.5% και Δύσπνοια στο 26.1%. [174]

Σε πιο πρόσφατες μελέτες παρατήρησης η συμπτωματολογία με την οποία παρουσιάζονταν οι ασθενείς ήταν διαφορετική ανάλογα και με τη περίοδο καταγραφής των συμπτωμάτων και την επικρατούσα γενετική παραλλαγή του COVID-19 (π.χ. Όμικρον έναντι Δέλτα). [175]

Άλλα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι: διαταραχές όσφρησης και γεύσης με κυμαινόμενα ποσοστά από 5 μέχρι 98 % σε διάφορες έρευνες [176-180], γαστρεντερικά συμπτώματα όπως διάρροια, ναυτία έμετος ή κοιλιακό άλγος, [5,138,181,182], τα οποία σε μία συστηματική ανασκόπηση φαίνεται ότι είναι γύρω στο 18% συνολικά [45], δερματολογικά ευρήματα, όπως κηλιδοβλατιδώδες δίκην ιλαράς εξάνθημα, ουρτικάρια, φλυκταινώδες εξάνθημα ή παροδική δικτυωτή πελίωση [183-185] καθώς και ερυθρο-ιώδες εξάνθημα δίκην κρουπαγήματος στα δάκτυλα, «δάκτυλα COVID» (COVID toes), κυρίως σε νεότερους ή έφηβους ασθενείς με ασυμπτωματική ή ήπια νόσο, [185-188] ενώ μπορεί να εμφανιστεί και επιπεφυκίτιδα. [44,189]

5.4 Οξεία νόσηση και επιπλοκές

Κάποιοι ασθενείς χωρίς σοβαρά αρχικά συμπτώματα μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρή νόσο εντός μιας εβδομάδας. [190]

Επιπλοκές του COVID-19 που έχουν περιγραφεί είναι:

- Αναπνευστική ανεπάρκεια-Το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) είναι η βασικότερη επιπλοκή ασθενών με σοβαρή νόσο και μπορεί να εμφανιστεί σύντομα μετά την έναρξη της δύσπνοιας.[138]
- Καρδιακές και καρδιαγγειακές επιπλοκές όπως αρρυθμία, μυοκαρδιακή βλάβη, καρδιακή ανεπάρκεια και καταπληξία [138,167,191,192]
- Θρομβοεμβολικές επιπλοκές ειδικά στους ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας (10-40%) [132,193-195].
- Νευρολογικές επιπλοκές όπως εγκεφαλοπάθεια, ειδικά μεταξύ των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση (περίπου το ένα τρίτο αυτών). [196]
- Φλεγμονώδεις επιπλοκές-επιμονή του εμπυρέτου με αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. φερριτίνη) και προφλεγμονωδών κυτοκινών σχετίζεται με σοβαρή ή και θανατηφόρο νόσηση.[5,197,198]
- Σύνδρομο Guillain-Barré με έναρξη 5 με 10 ημέρες μετά την αρχική συμπτωματολογία.[199] Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (multisystem inflammatory syndrome, MIS) με κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια με τη νόσο Kawasaki και σύνδρομο τοξικής καταπληξίας (TSS-toxic shock syndrome) έχουν επίσης περιγραφεί σε παιδιά με COVID-19 .Στις σπάνιες περιπτώσεις που αυτό παρατηρήθηκε σε ενήλικες, χαρακτηριστικά του γνωρίσματα ήταν οι αξιοσημείωτα αυξημένοι δείκτες φλεγμονής και η πολυοργανική ανεπάρκεια με προεξάρχουσα την καρδιακή δυσλειτουργία. [200,201]
- Δευτεροπαθείς λοιμώξεις παρατηρούνται στη μειοψηφία των ασθενών με COVID-19 [201-205].
- Οι βακτηριακές συλλοιμώξεις είναι λιγότερο συχνές από τις επιλοιμώξεις [205]. Τα *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, και *Staphylococcus* είναι τα πιο

συχνά βακτήρια που προκαλούν συλλοιμώξεις με την COVID, ενώ το *Acinetobacter spp.* ήταν το πιο συχνό παθογόνο που προκαλούσε επιλοιμώξεις.

- Αναφέρονται αρκετές περιπτώσεις διεισδυτικής Ασπεργίλλωσης σε ασθενείς με COVID-19 και ARDS [206-209] καθώς και περιστατικά Μουκορμύκωσης σε ασθενής με οξεία και πρόσφατη COVID-19 λοίμωξη, ειδικά από την Ινδία, με παράγοντες κινδύνου το Σακχαρώδη Διαβήτη και τη λήψη γλυκοκορτικοειδών. [210-212]

6 Εργαστηριακά ευρήματα

Κοινά εργαστηριακά ευρήματα των νοσηλευόμενων με COVID-19 περιλαμβάνουν τη λεμφοπενία, τις αυξημένες τιμές των τρανσαμινασών, της γαλακτικής δεϋδρογενάσης και των δεικτών φλεγμονής (π.χ. φερριτίνη, CRP, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών) καθώς και διαταραχές των δοκιμασιών πήξης. [6,138,213]

Κατά την εισαγωγή τους, αρκετοί ασθενείς με αναπνευστική λοίμωξη COVID-19 έχουν φυσιολογικές τιμές προκαλσιτονίνης, αλλά σε αυτούς που ενδεχομένως θα χρειαστούν νοσηλεία σε μονάδα αυξημένης φροντίδας είναι πιθανότερο η τιμή προκαλσιτονίνης να είναι αυξημένη. [4,138,151].

Αρκετά εργαστηριακά ευρήματα όπως υψηλή τιμή D-dimer και πιο σοβαρή λεμφοπενία σχετίζονται με σοβαρή νόσηση ή και θάνατο. [151]

7 Απεικονιστικά ευρήματα

7.1 Απλή ακτινογραφία Θώρακος:

Μπορεί να είναι χωρίς ευρήματα ειδικά νωρίς στη νόσο ή σε μέτρια νόσο. [214]

Πιθανά παθολογικά ευρήματα είναι η πύκνωση και τα διηθήματα δίκην θαμβής υάλου, με κατανομή αμφοτερόπλευρα, στην περιφέρεια και στα κατώτερα πνευμονικά πεδία. Σπάνια περιγράφεται αυτόματος πνευμοθώρακας. [215,216]

7.2 Υπολογιστική Τομογραφία Θώρακος (Chest computed tomography CT) :

Έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την απλή ακτινογραφία με ευρήματα αμφοτερόπλευρων διηθημάτων δίκην θαμβής υάλου -με ή χωρίς πυκνωτικές διαταραχές- συμβατά με ιογενή πνευμονία. [217-219]

Άλλα ευρήματα μπορεί να είναι [220]: εικόνα πλευρίτιδας, γραμμοειδές- κεντρολοβιδιακό πρότυπο, εικόνα αεροβρογχογράμματος ενώ λιγότερο συχνά ευρήματα είναι η εικόνα δίκην πλακόστρωτου (συνδυασμός κεντρολοβιδιακού προτύπου με εικόνα θαμβής υάλου), η βρογχεκτασία, η υπεζωκοτική συλλογή, η περικαρδιακή συλλογή και η λεμφαδενοπάθεια. Το σύνολο των απεικονιστικών ευρημάτων είναι συχνά στην COVID-19 αλλά δεν είναι ειδικά, μιας και εμφανίζονται και στις άλλες ιογενείς πνευμονίες. [221-223]

Όπως και στην απλή ακτινογραφία, η υπολογιστική τομογραφία μπορεί να είναι φυσιολογική κατά την έναρξη των συμπτωμάτων με τα ακτινολογικά ευρήματα να εμφανίζονται κατά την εξέλιξη της νόσου. [224,225]

7.3 Παρακλίνιο Υπερηχογράφημα Πνεύμονα (Point-of-care lung ultrasonography, POCUS):

Χρήσιμο όταν δεν είναι εφικτό να διενεργηθεί άμεσα ακτινολογικός έλεγχος. Πιθανά ευρήματα αυτού σε ασθενείς COVID-19 είναι η πάχυνση, διαταραχή της συνέχειας και διακοπή της υπεζωκοτικής γραμμής, μονήρεις, πολλαπλές ή συρρέουσες ορατές Β (B lines) γραμμές υπουπεζωκοτικά καθώς και πυκνώσεις με ή χωρίς αεροβρογχογράμμα εντός. [226-229]

8 Διάγνωση

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά που να διαχωρίζουν τον COVID-19 από άλλες ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού [5] και παρά το γεγονός ότι συμπτώματα όπως οι διαταραχές όσφρησης ή γεύσης, [230-232] καθώς και η προοδευτική εγκατάσταση δύσπνοιας ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων [190] θέτουν ισχυρή υποψία για λοίμωξη COVID-19, η διάγνωση γίνεται εργαστηριακά.

8.1 Διαγνωστικός έλεγχος

Για τον αρχικό διαγνωστικό έλεγχο προτιμάται δοκιμασία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (Nucleic acid amplification testing, NAAT), κυρίως με τη μέθοδο της αντίστροφης-μεταγραφής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) [233]. Οι δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης (Rapid RT-PCR) φαίνεται να έχουν παραπλήσια απόδοση.[234]

Σε περιπτώσεις στις οποίες η πρόσβαση σε PCR είναι περιορισμένη ή χρονοβόρα ή δαπανηρή, η διενέργεια ελέγχου για αντιγόνο SARS-CoV-2 θα μπορούσε να αποτελεί την αρχική μέθοδο. Αυτή μπορεί να διενεργηθεί, συνήθως, ταχέως και μάλιστα παρακλίνια, με ταχύτερο αποτέλεσμα εν συγκρίσει με την PCR, ενώ υπάρχει δυνατότητα και οικιακής χρήσης, χωρίς να μεταβεί ο ασθενής σε κάποιο μονάδα υγείας. Το μειονέκτημα τους η χαμηλότερη ευαισθησία σε σχέση με τις δοκιμασίες NAAT [235-237], με αποτέλεσμα, συχνά, να απαιτείται επιβεβαίωση ενός αρνητικού αποτελέσματος με PCR. Μεταξύ των δειγμάτων του ανώτερου αναπνευστικού υψηλότερη ευαισθησία έχουν το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα και δείγμα σιάλου, ενώ χαμηλότερη ευαισθησία έχουν τα στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα. [43,58,234,238,239]

Προτιμητέα δείγματα για διαγνωστικό έλεγχο είναι, επομένως, δείγματα του ανώτερου αναπνευστικού (ρινοφαρυγγικό επίχρισμα, ρινικό επίχρισμα από τη μέση ρινική κόγχη, ρινικό ή ρινοφαρυγγικό έκπλυμα, στοματοφαρυγγικό επίχρισμα και δείγμα σιάλου)

Για αντιγονικό έλεγχο προτείνονται ρινοφαρυγγικό, μέσης ρινικής κόγχης ή ρινικό επίχρισμα.

Παρά το ότι το RNA του SARS-CoV-2 μπορεί να ανιχνευθεί και σε εξωπνευμονικά δείγματα (όπως κόπρανα, δάκρυα, αίμα) ο έλεγχος αυτών έχει περιορισμένη αξία για τη διάγνωση του COVID-19 [42,45,49].

8.2 Ερμηνεία των διαγνωστικών ελέγχων

Ένα θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα NAAT (π.χ. RT-PCR) γενικότερα επιβεβαιώνει τη διάγνωση του COVID-19 και δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος. Ασθενείς με COVID-19 είναι δυνατόν να έχουν ανιχνεύσιμο RNA του SARS-CoV-2 στο ανώτερο τους αναπνευστικό εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων [57], παρ' όλα αυτά δεν είναι ένδειξη

απαραιτήτως συνεχιζόμενης μεταδοτικότητας. [56,72] Έχει αναφερθεί, επίσης, θετικός έλεγχος NAAT αμέσως μετά από αποδεδειγμένη κάθαρση του ιικού RNA σε ασθενείς, χωρίς όμως να υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτό αντιπροσωπεύει υποτροπή ή επαναλοίμωξη. [240]

Ένα αρνητικό αρχικό αποτέλεσμα NAAT για τους περισσότερους ασθενείς αρκεί για τον αποκλεισμό της διάγνωσης του COVID-19. Εντούτοις, ψευδώς, αρνητικοί έλεγχοι από δείγματα του ανώτερου αναπνευστικού έχουν επίσης καταγραφεί. Αν ο αρχικός διαγνωστικός έλεγχος είναι αρνητικός αλλά η κλινική υποψία για COVID-19 είναι υψηλή, συστήνεται επανάληψη του ελέγχου μετά από ένα 24ώρο.[241]

Υπάρχει η δυνατότητα ελέγχου δειγμάτων κατώτερου αναπνευστικού με NAAT σε ασθενείς με ενδείξεις νόσου από το κατώτερο αναπνευστικό [234,242]. Η Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής (IDSA) και ο WHO συστήνουν τη χρήση τους μόνο σε νοσηλευόμενους ασθενείς με αρνητικό αρχικό έλεγχο από δείγματα ανώτερου αναπνευστικού για SARS-CoV-2, υψηλή, όμως, υποψία για λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. [234,243]

Για ασθενείς στην 3^η ή 4^η εβδομάδα της νόσου με αρνητική NAAT, ο ορολογικός έλεγχος μπορεί να δώσει αρκετές πληροφορίες. [244,245] Αυτός περιλαμβάνει ορολογικές δοκιμασίες για ανίχνευση των αντισωμάτων του SARS-CoV-2 στο πλάσμα, και μπορεί να βοηθήσει στο να διαχωρίσει ασθενείς που μολύνθηκαν στο παρελθόν ή διανύουν την 3^η με 4^η εβδομάδα συμπτωματικής νόσησης. Ο ορολογικός έλεγχος είναι πολύ λιγότερο πιθανό να θετικοποιηθεί κατά τις πρώτες ημέρες της λοίμωξης και έχει πολύ περιορισμένη χρήση στη διάγνωση στην οξεία φάση. [246-248]

9 Θεραπεία

9.1 Φαρμακολογία στην θεραπευτική του COVID-19

Για την φαρμακευτική θεραπεία του COVID-19 έχουν προταθεί αρκετά σκευάσματα. Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι:

Molnupiravir: Είναι ευρέως φάσματος αντικός παράγοντας από του στόματος ο οποίος δρα στο ένζυμο RdRp και επέδειξε σημαντική μείωση της εισαγωγών στο νοσοκομείο και του θανάτου στη ήπια προς μέτριας βαρύτητας COVID-19 νόσο. [249-251]

Paxlovid: (ritonavir σε συνδυασμό με nirmatrelvir) από του στόματος συνδυασμός δύο αντιικών παραγόντων ο οποίος μειώνει τόσο την εισαγωγή στο νοσοκομείο όσο και τη θνησιμότητα όταν αυτό χορηγείται κατά τις πρώτες τρεις ημέρες των συμπτωμάτων. [252]

Remdesivir: ευρέως φάσματος αντιικός παράγοντας ο οποίος ανέδειξε αντιική δράση έναντι του SARS-CoV-2 *in vitro* [253] και φαίνεται να μειώνει το χρόνο προς ανάρρωση σε ενήλικες με ήπια-μέτρια νόσο COVID-19, καθώς και σε παιδιατρικούς ασθενείς άνω των 12 ετών ή άνω των 40 κιλών βάρους σώματος. [254,255,256]. Φαίνεται, πάντως, να έχει λίγη ή καθόλου επίδραση στη συνολική θνητότητα, στην ανάγκη εφαρμογής μηχανικού αερισμού και στη διάρκεια της νοσηλείας.[257] Από πρόσφατη διπλή τυφλή μελέτη με εικονικό φάρμακο αναφέρθηκε 87% λιγότερος κίνδυνος για νοσηλεία ή θάνατο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που έλαβαν σαν εξωτερικοί ασθενείς αγωγή τριών ημερών με remdesivir. [258]

Η υδροξυχλωροκίνη και η χλωροκίνη: προτάθηκαν στα αρχικά στάδια της πανδημίας ως αντιικές θεραπείες για COVID-19. Παρ' όλα αυτά, η χρήση υδροξυχλωροκίνης (σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη ή και μόνη) σε νοσηλευόμενους ασθενείς δεν έδειξε να βελτιώνει ούτε τη κλινική εικόνα ούτε την συνολική θνητότητα, [257,259] ενώ δεν έδειξε να προφυλάσσει από νόσηση από COVID-19 όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς ως προφύλαξη μετά την έκθεση στο SARS-CoV-2.[260,261]

Η **Lopinavir/ritonavir:** συνδυασμός αγωγής για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ο οποίος προτάθηκε ως αγωγή στην αρχική φάση της πανδημίας, χωρίς να προκύπτει κάποιο όφελος εν σχέση με την καθιερωμένη θεραπεία (standard of care) σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρής μορφής COVID-19.[262]

Η **Ιβερμεκτίνη (Ivermectin)** ένα αντιπαρασιτικό, που χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην αγωγή έναντι του COVID-19 βασίστηκε σε μία *in vitro* αναστολή του πολλαπλασιασμού SARS-CoV-2 [263], δεν έδειξε κλινικά σημαντική κλινική βελτίωση στην πράξη [264] και δε συστήνεται στη θεραπεία του COVID-19.

9.2 Παράγωγα αντισωμάτων έναντι του Anti-SARS-CoV-2

Πλάσμα αναρρωσάντων (Convalescent Plasma): Η θεραπεία αυτή αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια των επιδημιών του SARS, του MERS, και του Ebola, παρ' όλα αυτά δεν υπήρχε τεκμηρίωση της κλινικής της αποτελεσματικότητας από τυχαιοποιημένες μελέτες. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων πολιτειών (Food and Drug Administration-FDA) έδωσε εξουσιοδότηση επείγουσας χρήσης της χρήσης πλάσματος για ασθενείς με απειλητική για τη ζωή σοβαρής μορφής COVID-19.[265,266]

Υπάρχουν δεδομένα από μελέτες ότι η χρήση πλάσματος αναρρωσάντων σε επιλεγμένους εξωτερικούς ασθενείς χωρίς σοβαρής μορφής COVID-19 μειώνει τον κίνδυνο για πρόοδο σε βαριάς μορφής νόσο και την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο [267,268], αν και δεν αναδείχθηκε όφελος σε όλες τις μελέτες αυτού του πληθυσμού. [269,270]

REGN-COV2 (Casirivimab and Imdevimab): Το REGN-COV2 είναι ένας συνδυασμός αντισωμάτων που περιέχει δύο μη-ανταγωνιστικά IgG1 αντισώματα (casirivimab and imdevimab), τα οποία στοχεύουν την περιοχή πρόσδεσης του υποδοχέα (receptor binding domain) της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2. Φάνηκε πως η προφυλακτική ή θεραπευτική χορήγηση αυτού σε πρωτεύοντα πειραματόζωα μείωσε *in vivo* το ιικό φορτίο, προλαμβάνοντας την επαγόμενη από τον ιό αλληλουχία παθολογικών συμβαμάτων.[271] Υπάρχουν αρχικά στοιχεία από εν εξελίξει διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη εξωτερικών ασθενών με COVID-19 ότι μειώνει το ιικό φορτίο με παραπλήσια ασφάλεια εν σχέση με εικονικό φάρμακο.[272]

Το **Sotrovimab (VIR-7831)** είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που, πιθανώς, εξουδετερώνει την πρωτεΐνη ακίδας και έδειξε *in vitro* δραστικότητα έναντι τεσσάρων γενετικών παραλλαγών ειδικού ενδιαφέροντος (variants of concern): Άλφα (B.1.1.7), Βήτα (B.1.351), Γάμμα (P1) και Δέλτα (B.1.617.2). Προκαταρκτικά στοιχεία από τη φάση 3 της πολυκεντρικής διπλής τυφλής με εικονικό φάρμακο μελέτης COMET-ICE, που αξιολόγησε την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια sotrovimab, ανέδειξε ότι μία δόση sotrovimab (500 mg) μείωσε τον κίνδυνο νοσηλείας ή θανάτου κατά 85% σε εξωτερικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου με ήπια προς μέτρια COVID-19 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.[273] Το REGN-COV2 (casirivimab and imdevimab) και το sotrovimab εγκρίθηκαν για κλινική χρήση από τον FDA με ξεχωριστές εξουσιοδοτήσεις επείγουσας χρήσης τον Νοέμβριο του 2020 και τον Μάιο του 2021, αντίστοιχα, επιτρέποντας την χρήση των εν λόγω φαρμάκων μόνο σε μη-νοσηλευόμενους ασθενείς ήπιας και μέτριας μορφής εργαστηριακά επιβεβαιωμένων COVID-19, υψηλού

κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο και νοσηλεία (σε ηλικίες άνω των 12 ετών και με βάρος άνω των 40 κιλών).

Παρομοίως, η Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA) επέτρεψε τη χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος regdanvimab για εξωτερικούς ασθενείς με COVID-19 που έχουν σαφείς παράγοντες κινδύνου εξέλιξης σε σοβαρή νόσο και δε χρήζουν χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου. [274,275]

9.3 Ανοσοτροποποιητικοί Παράγοντες

Κορτικοστεροειδή: Η σοβαρής μορφής COVID-19 χαρακτηρίζεται από τη σχετιζόμενη με τη φλεγμονή πνευμονική βλάβη, η οποία επάγεται από την απελευθέρωση κυτοκινών με επακόλουθο την άνοδο των δεικτών φλεγμονής. Η μελέτη RECOVERY, η οποία περιελάμβανε νοσηλευόμενους ασθενείς με κλινική υποψία ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη SARS-CoV-2 λοίμωξη, έδειξε ότι η χρήση δεξαμεθαζόνης σε σχέση με τη συνήθη αγωγή μείωσε κατά 28 ημέρες τη θνητότητα σε ασθενείς με επεμβατικό αερισμό ή σε υποστήριξη με οξυγόνο, όχι όμως σε ασθενείς χωρίς χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου [276] Με βάση αυτή τη μελέτη, η δεξαμεθαζόνη θεωρείται συνήθης θεραπεία είτε μόνη της είτε και σε συνδυασμό με remdesivir σε ασθενείς που χρήζουν οξυγονοθεραπείας ή μη επεμβατικού ή επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 6 (Anti-IL-6): Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μία προφλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία θεωρείται κομβικής σημασίας για το υπερφλεγμονώδες σύνδρομο του COVID-19. Με βάση κλινικές αναφορές περιστατικών, η χρήση ενός αναστολέα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6 θα μπορούσε να μειώσει την εξέλιξη της φλεγμονώδους διεργασίας σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19. [277-279]

Ο FDA ενέκρινε 3 διαφορετικά είδη αναστολέων των υποδοχέων IL-6 οι οποίοι χρησιμοποιούνται σε διάφορες ρευματικές παθήσεις (Tocilizumab, Sarilumab) καθώς και έναντι της νόσου Castleman (Siltuximab).

Το **Tocilizumab** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του άλφα υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 με ένδειξη για κάποια ρευματολογικά νοσήματα. Τα στοιχεία για τη χρήση

του στη COVID-19 δεν είναι ξεκάθαρα.[280,281] Το Tocilizumab συνδέεται με χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο θνητότητας σε προοπτικές μελέτες.[282]

Τα **Sarilumab** and **Siltuximab** είναι ανταγωνιστές του υποδοχέα IL-6 τα οποία, πιθανόν, έχουν παραπλήσια με το tocilizumab επίδραση στην υπερφλεγμονώδη κατάσταση που σχετίζεται με το COVID-19. Δεν υπάρχουν όμως αρκετά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους.[282]

Αναστολείς της κινάσης του Janus.(Janus kinase inhibitors-JAK)

Το **Baricitinib** είναι ένας από του στόματος εκλεκτικός αναστολέας της JAK 1 και JAK 2, ο οποίος, προς το παρόν, ενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρής μορφής ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Θεωρείται πιθανή αγωγή για το COVID-19 λόγω της *in vitro* ανασταλτικής δράσης στην ενδοκύτωση του SARS-CoV-2 καθώς και στην ενδοκυτταρική οδό των κυτταροκινών που σηματοδοτούν την όψιμης έναρξης υπερφλεγμονώδη κατάσταση που οδηγεί σε βαριά νόσηση.[283-285]

Το **Ruxolitinib** είναι ένας ακόμα από του στόματος εκλεκτικός αναστολέας των JAK 1 και 2 με ενδείξεις για μυελουπερπλαστικά νοσήματα, την αληθή πολυερυθραιμία και στην ανθεκτική στα στεροειδή νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (steroid-resistant GVHD). Η δράση της έναντι του COVID-19 θεωρητικά είναι παραπλήσια με το Baricitinib.[286]

Αναστολείς τυροσινικής κινάσης του Bruton (Bruton's tyrosine kinase inhibitors) όπως τα **acalabrutinib, ibrutinib, rilzabrutinib** τροποποιούν τη μεταβίβαση του σήματος και την ενεργοποίηση των μακροφάγων και χρησιμοποιούνται για κάποιες αιματολογικές κακοήθειες. Σαν τρόπος δράσης έναντι του COVID-19 προτείνεται αυτή η τροποποίηση της ενεργοποίησης των μακροφάγων, η οποία θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο κατά τη υπερφλεγμονώδη ανοσολογική αντίδραση της σοβαρής μορφής COVID-19.[288]

9.4 Οξυγονοθεραπεία και Διαχείριση Αερισμού στην COVID-19

Οι ασθενείς με COVID-19 με αναπνευστική ανεπάρκεια χρειάζονται συνεχή παρακολούθηση με παλμική οξυμετρία. Συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου μέσω ρινικής κάνουλας ή

μάσκας Venturi πρέπει να χορηγείται ώστε να διατηρείται κορεσμός οξυγόνου (oxygen saturation-SpO₂) μεταξύ 92 με 96% (< 88-90% αν πρόκειται για ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια). Αν ο κορεσμός οξυγόνου βελτιώνεται, η χορήγηση συνεχίζεται με επανεκτίμηση αν τακτά χρονικά διαστήματα. Αν δεν παρατηρείται βελτίωση ή τα συμπτώματα ή/και ο κορεσμός χειροτερεύουν συστήνονται μη επεμβατικοί μέθοδοι όπως ρινική κάνουλα υψηλής ροής (High-Flow Nasal Cannula -HFNC) ή μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (Noninvasive Positive Pressure Ventilation-NIPPV).

9.4.1 Αντιμετώπιση της οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας στο COVID-19

Η οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή παρενέργεια σε ενήλικες ασθενείς με COVID-19, και η παραδοσιακή οξυγονοθεραπεία δεν είναι επαρκής για να αντιμετωπιστούν οι ανάγκες σε οξυγόνο αυτών των ασθενών. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών επιβάλλει ενισχυμένη αναπνευστική υποστήριξη με τρόπους όπως ρινική κάνουλα υψηλής ροής (High-Flow Nasal Cannula -HFNC), ο μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (Noninvasive Positive Pressure Ventilation- NIPPV), η ενδοτραχειακή διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός ή η εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (extracorporeal membrane oxygenation-ECMO) [289]

9.4.2 Ρινική κάνουλα υψηλής ροής (HFNC) και ο μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης(NIPPV)

Είναι τρόποι μη επεμβατικού αερισμού για την αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας του COVID-19 για την αποφυγή του μηχανικού αερισμού σε επιλεγμένους ασθενείς. Μια μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητας του HFNC σε σχέση με τον συμβατικό αερισμό και τον μη επεμβατικό θετικής πίεσης, έδειξε ότι η χρήση HFNC πριν την έναρξη μηχανικού αερισμού, μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση σε σχέση με τη χρήση συμβατικού αερισμού και μη επεμβατικού αερισμού θετικής πίεσης.[290] Η χρήση των HFNC και NIPPV σχετίζεται με μειωμένη διασπορά εκπνεόμενου αέρα, μειώνοντας τον κίνδυνο νοσοκομειακής διασποράς, όταν η εφαρμογή τους είναι σωστή [291], παρ' όλα αυτά σχετίζονται και με μεγαλύτερο κίνδυνο δημιουργίας αερολύματος και καλύτερο θα ήταν να χρησιμοποιούνται σε χώρους με αρνητική πίεση. [292]

9.4.3 Μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (NIPPV)

- Ο NIPPV (είτε με τη διφασική χορήγηση θετικών πιέσεων-bilevel positive airway pressure [BiPAP]/είτε με τη συνεχή χορήγηση θετικών πιέσεων-continuous positive airway pressure [CPAP]) είναι κεφαλιώδους σημασίας στην αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας του COVID-19 και μπορεί να οδηγήσει στην αποφυγή μηχανικού αερισμού σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Ο NIPPV πρέπει να περιορίζεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 που εμφανίζουν αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας, καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος ή έχουν υποκείμενη αποφρακτική υπνική άπνοια και όχι σε ασθενείς με ARDS.[293]

9.4.4 Ενδοτραχειακή διασωλήνωση και Προστατευτικός για το πνεύμονα (Lung Protective) μηχανικός αερισμός.

Η επικείμενη αναπνευστική ανεπάρκεια πρέπει να αναγνωρίζεται όσο το δυνατό γρηγορότερα και η διασωλήνωση πρέπει να διενεργείται από επαγγελματία υγείας με την μεγαλύτερη δυνατή εμπειρία ώστε να επιτυγχάνεται όσο το δυνατό με τη πρώτη προσπάθεια. [294]

- Οι εμπλεκόμενοι επαγγελματίες υγείας πρέπει να είναι κατάλληλα ενδεδυμένοι με τα μέσα ατομικής προστασίας (ΜΑΠ) που περιλαμβάνουν αδιάβροχη ποδιά, γάντια, μάσκα N95 και προστατευτικά οφθαλμών κατά τη διάρκεια ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, χειροκίνητου αερισμού, κατά την αλλαγή του ασθενούς σε πρηνή θέση ή σε χειρισμούς όπως η αναρρόφηση ή η αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα.[295]

Η προ-οξυγόνωση 100% O₂ για 5 λεπτά πρέπει να γίνεται με HFNC.

Ο μηχανικός αερισμός των ασθενών με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS λόγω COVID-19 θα πρέπει να γίνεται με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους (tidal volumes (VT) (4 με 8 ml/kg του ιδανικού βάρους σώματος) και χαμηλή στατική τελο-εισπνευστικής πίεσης (plateau pressure -P_{plat}) κάτω των 30cm στήλης ύδατος.

- Η θετική τελοεκπνευστική πίεση (positive end-expiratory pressure-PEEP) πρέπει να είναι τόσο υψηλή ώστε να διατηρείται η οδηγός πίεση (driving pressure) του αναπνευστικού (P_{plat}-PEEP) το δυνατότερο χαμηλή (< 14 cmH₂O).
- Η χρήση νευρομυϊκού αποκλεισμού συστήνεται ώστε να επιτευχθεί προστατευτικός για τον πνεύμονα μηχανικός αερισμός.
- Σε ασθενείς με ανθεκτική υποξυγοναιμία (PaO₂:FiO₂ <150 mm Hg), αερισμός σε πρηνή θέση για 12 με 16 ώρες ημερησίως και η συντηρητική χορήγηση υγρών σε ασθενείς ARDS χωρίς ιστοική υποάρδευση είναι ιδιαίτερως σημαντική.

Η χρήση του ECMO θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με ανθεκτική υποξυγοναιμία παρά την εφαρμογή προστατευτικού για τον πνεύμονα αερισμού και σε ασθενείς που αποτυγχάνει ο μηχανικός αερισμός σε πρηνή θέση.[289]

- Η εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο όταν υπάρχει υποψία βακτηριακής λοίμωξης και θα πρέπει να αποσύρεται όσο το δυνατό γρηγορότερα αν δεν ενδείκνυται.
- Το COVID-19 θεωρείται προθρομβωτική κατάσταση, γι' αυτό και ασθενείς που είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση φλεβοθρόμβωσης ή θρομβοεμβολικών επεισοδίων θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με αντιπηκτική αγωγή σε ήπια ή μέτρια νόσο, ενώ όλοι οι ασθενείς με σοβαρή/κρίσιμη νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή.[289,294,296]

Οι οδηγίες από το Εθνικό Ίδρυμα Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών (National Institutes of Health-NIH) συστήνουν τη χρήση είτε μόνο **remdesivir** είτε **δεξαμεθαζόνης** μαζί με **remdesivir** ή μόνο **δεξαμεθαζόνη** όταν η συνδυασμένη θεραπεία (remdesivir και δεξαμεθαζόνη) δεν είναι διαθέσιμη σε νοσηλευόμενους ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο, αλλά δεν βρίσκονται σε HFNC ή σε μη επεμβατικό αερισμό ή σε μηχανικό αερισμό ή σε ECMO. [295]

Υπάρχει, επίσης, ισχυρή σύσταση για τη χρήση δεξαμεθαζόνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς υπό οξυγονοθεραπεία με μη επεμβατικό ή επεμβατικό μηχανικό αερισμό ενώ σε ασθενείς με HFNC ή μη επεμβατικό και στοιχεία επιδείνωσης της νόσου συστήνεται συνδυασμός αγωγής με **δεξαμεθαζόνη** μαζί με **remdesivir** ή **baricitinib** ή **tocilizumab**. Αν

κορτικοστεροειδή δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμός **baricitinib** και **remdesivir** σε διασωληνωμένους ασθενείς.

Σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη της νοσηλείας και εικόνα ταχείας απορρύθμισης του αναπνευστικού λόγω Covid-19 συστήνεται επίσης η χορήγηση **tocilizumab** (ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση)[290]

10 Προφύλαξη από COVID-19

Στα πλαίσια της εφαρμογής μέτρων δημόσιας υγείας για την αποτροπή της αύξησης της μετάδοσης του SARS-CoV-2, το σημαντικότερο βήμα για τον έλεγχο της πανδημίας είναι η ανάπτυξη εμβολίων. Τα σημαντικότερα είναι:

BNT162b2 vaccine: Με βάση τα αποτελέσματα μιας εν εξελίξει πολυκεντρικής μελέτης, αναδείχθηκε ότι η χορήγηση δύο δόσεων με μεσοδιάστημα 21 ημερών του mRNA εμβολίου BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) είχε ως αποτέλεσμα 95% προστασία έναντι του COVID-19 με παρόμοια γενικά χαρακτηριστικά ασφαλείας με άλλα αντικά εμβόλια. [297]

mRNA-1273 vaccine: Αποτελέσματα φάσης 3 μιας άλλης πολυκεντρικής μελέτης ανέδειξε ότι χορήγηση δύο δόσεων του mRNA εμβολίου mRNA-1273 (Moderna) με μεσοδιάστημα 28 ημερών είχαν 94.1% αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη από COVID-19, χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα ασφαλείας. [298]

Ad26.COV2.S vaccine: Με βάση αποτελέσματα φάσης 3 πολυκεντρικής μελέτης, μία δόση του εμβολίου Ad26.COV2.S έδειξε αποτελεσματικότητα 73.1% στη προφύλαξη για τον COVID-19 στους ενήλικες που έλαβαν το εμβόλιο. [299]

Επιπλέον, τουλάχιστον επτά άλλα εμβόλια (συμπεριλαμβανομένων εμβολίων βασισμένων σε πρωτεΐνη ή αδρανοποιημένο ιό) αναπτύχθηκαν στην Ινδία (**Covaxin**), τη Ρωσία (**Sputnik V**) και την Κίνα (**CoronaVac**) και έλαβαν εξουσιοδότηση για επείγουσα χρήση έναντι του COVID-19 σε αρκετές χώρες του κόσμου.[300] Στις αρχές του 2021, ένα νέο σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από θρομβώσεις σε μη τυπικές θέσεις (θρόμβωση φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, σπλαχνικές θρομβώσεις) σε συνδυασμό με θρομβοπενία παρατηρήθηκε σε αρκετούς ασθενούς ημέρες μετά τον εμβολιασμό με τα εμβόλια ChAdOx1 nCoV-19 και

Ad26.COV2. Αυτό το σύνδρομο παρουσιάζει σημαντικές ομοιότητες με την θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (heparin-induced thrombocytopenia-HIT) και ονομάστηκε εμβολιο-επαγόμενη αυτοάνοση θρομβωτική θρομβοπενία (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Η αντιμετώπισή της είναι παρόμοια με το HIT.[301]

Σε αρκετές χώρες του κόσμου, λόγω και της φθίνουσας ανοσίας μετά από 2 δόσεις που παρατηρήθηκε σε κάποιες μελέτες, στο εμβολιαστικό προγραμματισμό προστέθηκε και τρίτη δόση του εμβολίου η οποία έδειξε μεγαλύτερη προστασία. [302-304]

ΜΕΡΟΣ 2ο - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η συχνότητα εμφάνισης των λιγότερο τυπικών συμπτωμάτων καθώς και η συσχέτισή τους με εμφάνιση βαριάς μορφής της νόσου δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Τα πιο συχνά συμπτώματα της νόσου, ειδικά όπως αυτή παρουσιάστηκε κατά τα πρώτα δύο κύματα της πανδημίας, ήταν πυρετός 38°C, βήχας (με ή χωρίς δύσπνοια), καταβολή ενώ λιγότερο συχνά μπορεί να συνυπήρχαν και κινάγχη, διάρροια, ναυτία/έμετοι, κεφαλαλγία, απώλεια γεύσης ή όσφρησης, καταρροή, κοιλιακό άλγος, εξάνθημα. [4,174,305-307] .

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη της συχνότητας εμφάνισης λιγότερο συχνής συμπτωματολογίας σε περιπατητικούς ασθενείς-χωρίς κλινική επιβάρυνση καθώς και πιθανή συσχέτιση αυτών με βαρύτητα νόσου, π.χ. αν χρειάστηκε εισαγωγή ή/και ενδεχομένως διασωλήνωση κατά την διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο.

Υλικό Και Μέθοδος

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν 570 ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν για εξέταση στο Τμήμα περιπατητικών ασθενών (fast track) των Επειγόντων Περιστατικών του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» κατά τη διάρκεια της περιόδου από τον Μάρτιο του 2020 μέχρι και τον Μάρτιο του 2021. Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το βιβλίο συμβάντων του τμήματος επειγόντων περιστατικών, το ηλεκτρονικό αρχείο του νοσοκομείου καθώς και το Εθνικό Μητρώο Ασθενών Covid-19 της ΗΔΙΚΑ Α.Ε.

Η διενέργεια της διπλωματικής εργασίας ενεκρίθη από το “Επιστημονικό Συμβούλιο-Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας” του “ Γ.Ν.Α Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ-ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ” (αρ.πρωτ: 63/24-4-2022).

Κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη:

- Άτομα ηλικίας >15 ετών και <85 ετών.
- Με κορεσμό οξυγόνου με παλμική οξυμετρία στον ατμοσφαιρικό αέρα (FiO₂:21%)>94%

- Συμπτώματα όπως: κεφαλαλγία, αγευσία, ανοσμία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετοι, μυαλγία είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με τυπικά συμπτώματα λοίμωξης αναπνευστικού(πυρετός,βήχας,δύσπνοια, αδυναμία-καταβολή).
- Αναπνευστική συχνότητα Respiratory Rate (R-R) < 20 αναπνοές στο λεπτό
- Θετικό ρινοφαρυγγικό επίχρισμα με μέθοδο RT-PCR ή POC-PCR για SARS-CoV-2.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Άτομα ηλικίας <15 ετών ή >85 ετών
- Κορεσμός οξυγόνου με παλμική οξυμετρία: SatO₂<94%
- RR>20
- Ρινοφαρυγγικό επίχρισμα αρνητικό για SARS-CoV-2
- Ασυμπτωματικοί ασθενείς

Οι παράγοντες οι οποίοι θα αξιολογηθούν είναι η εισαγωγή στο νοσοκομείο, η ανάγκη εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας- η διάρκεια νοσηλείας αυτών μέχρι το εξιτήριο ή την παραπομπή σε έτερο νοσηλευτικό ίδρυμα για συνέχιση νοσηλείας.

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, περιγράφονται μέσω των μέτρων κεντρικής θέσης (μέση τιμή και διάμεσος) καθώς και των μέτρων διασποράς (τυπική απόκλιση, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ελάχιστη και μέγιστη τιμή), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως πλήθος και ποσοστό των συμμετεχόντων σε κάθε κατηγορία της μεταβλητής.

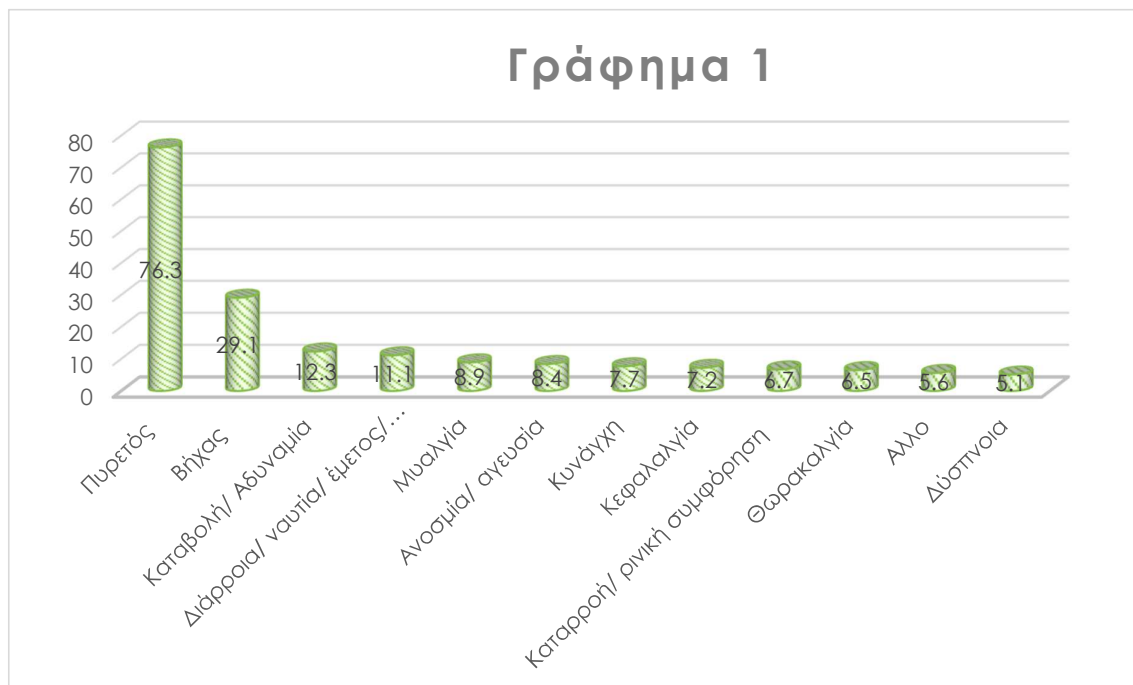
Στη συνέχεια, ελέγχθηκε η υπόθεση της κανονικότητας για τις ποσοτικές μεταβλητές, καθώς η επιλογή των κατάλληλων στατιστικών ελέγχων καθορίζεται με βάση την ισχύ ή όχι της συγκεκριμένης υπόθεσης. Ο έλεγχος της υπόθεσης κανονικότητας των μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των ελέγχων Kolmogorov-Smirnov, για δείγματα άνω των 30 πειραματικών μονάδων και Shapiro-Wilk, για δείγματα κάτω των 30 πειραματικών μονάδων. Για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ δύο ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson X². Για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων τιμών δύο δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε

ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney, ο οποίος δεν προϋποθέτει την κανονικότητα των δεδομένων.

Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier χρησιμοποιήθηκαν για να συγκριθούν η μέση διάρκεια νοσηλείας ενώ η δοκιμασία Log-rank για τον καθορισμό της στατιστικής σημαντικότητας της μέσης διάρκειας νοσηλείας. Η στατιστική ανάλυση στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε στο στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 25.0. Επιπλέον, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε το $p < 0.05$.

Αποτελέσματα

Στο σύνολο των 570 συμμετεχόντων, η πλειοψηφία ήταν άνδρες (61.3%, N=349) με μέση ηλικία τα 42.25 έτη. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν ο πυρετός (76.3%, N=435) και ο βήχας (29.1%, N=166), με πολύ χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης ακολουθούν τα υπόλοιπα συμπτώματα. (Γράφημα 1)



Γράφημα 1. Συχνότητες Συμπτωμάτων

Το 87.5% (N=499) των ασθενών είχε τα συνήθη συμπτώματα (*Πυρετός, Βήχας, Δύσπνοια, Καταβολή-Αδυναμία*), τα οποία στο εξής θα αναφέρονται ως “τυπικά” συμπτώματα, ενώ το 50.2% (N=286) των ασθενών είχε τουλάχιστον ένα από τα λιγότερο τυπικά συμπτώματα (*Καταρροή-Ρινική συμφόρηση, Φαρυγγαλγία, Θωρακαλγία, Διαταραχές Όσφρησης ή Γεύσης, Κεφαλαλγία, Μυαλγία, Γαστρεντερικά συμπτώματα: Διάρροια Ναυτία, Έμετος, ή Κοιλιακό Άλγος, Εξάνθημα ή άλλα -όπως αρθραλγία, λιποθυμικό-προλιποθυμικό επεισόδιο, αίσθημα παλμών, ζάλη-ίλιγγος, έκπτωση επιπέδου συνείδησης, ανορεξία, επιπεφυκίτιδα, άλγος οσφύος, αιματουρία-δυσουρικά, βράγχος φωνής, ωταλγία, ξηροστομία*) τα οποία στο εξής θα αναφέρονται ως “άτυπα”. Το 33% (N=188) των ασθενών χρειάστηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο, το 2.3% (N=13) νοσηλεύτηκε σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Η μέση διάρκεια ημερών νοσηλείας ήταν περίπου 3 ημέρες ενώ η μέση διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των νοσηλευόμενων ήταν 9.5 ημέρες Τέλος, το 0.9% (N=5) κατέληξε.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες βάσει των συμπτωμάτων που ανέφεραν ή παρουσίασαν. Η πρώτη ομάδα (n=284) δεν παρουσίασε καθόλου “άτυπα” συμπτώματα ενώ η δεύτερη ομάδα (n=286) παρουσίασε “άτυπα” συμπτώματα μόνο ή “άτυπα” σε συνδυασμό με “τυπικά”. Ως ημέρες νοσηλείας ορίζεται ο χρόνος από την εισαγωγή στο νοσοκομείο μέχρι και το εξιτήριο ή μεταφορά σε έτερο νοσηλευτικό ίδρυμα για συνέχιση νοσηλείας.

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου χ^2 προκειμένου να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ των άτυπων συμπτωμάτων με την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($\chi^2=10.67$, $p=0.001$), και πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι υψηλότερο ποσοστό ασθενών χωρίς τα άτυπα συμπτώματα εισήχθησαν στο νοσοκομείο (39.4% vs 26.6%).

Πίνακας 1. Αποτελέσματα ελέγχου χ^2 για την αξιολόγηση της σχέσης των μεταβλητών «Άτυπα» και «Εξιτήριο»

	Άτυπα		
--	--------------	--	--

		Όχι	Ναι	χ^2	p
Εισιτήριο	Όχι	172 (60.6%)	210 (73.4%)	10.67	0.001
	Ναι	112 (39.4%)	76 (26.6%)		

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου χ^2 προκειμένου να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ των άτυπων συμπτωμάτων με την έκβαση. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις ($\chi^2=0.209$, $p=0.685$), καθώς καταγράφηκαν παρόμοια ποσοστά ασθενών που κατέληξαν ανεξαρτήτως συμπτωμάτων.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα ελέγχου χ^2 για την αξιολόγηση της σχέσης των μεταβλητών «Άτυπα» και «Θάνατος»

		Σπάνια			
		Όχι	Ναι	χ^2	p
Θάνατος	Όχι	281 (98.9%)	284 (99.3%)	0.209	0.685
	Ναι	3 (1.1%)	2 (0.7%)		

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου χ^2 προκειμένου να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ των άτυπων συμπτωμάτων με την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($\chi^2=3.908$, $p=0.048$), και πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι υψηλότερο ποσοστό ασθενών χωρίς τουλάχιστον ένα από τα άτυπα συμπτώματα νοσηλεύτηκε σε ΜΕΘ (3.5% vs 1%).

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ελέγχου χ^2 για την αξιολόγηση της σχέσης των μεταβλητών «Άτυπα» και «ΜΕΘ»

		Σπάνια			
		Όχι	Ναι	χ^2	p
ΜΕΘ	Όχι	274 (96.5%)	283 (99%)	3.908	0.048
	Ναι	10 (3.5%)	3 (1%)		

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου χ^2 προκειμένου να αξιολογηθεί η συχνότητα των συμπτωμάτων σε σχέση με την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($\chi^2=124.234$, $p<0.001$), και πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι μεταξύ των ασθενών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο, οι περισσότεροι παρουσίασαν δύσπνοια (55.2%), καταβολή/ αδυναμία (51.4%), βήχα (48.8%), θωρακαλγία (48.6%), διάρροια/ ναυτία/ έμετος/ κοιλιακό άλγος (44.4%) και πυρετό (39.8%).

Πίνακας 4. Αποτελέσματα ελέγχου χ^2 για την αξιολόγηση της σχέσης των μεταβλητών «Εισιτήριο» και παρουσία συμπτωμάτων

	Εισιτήριο		χ^2	p
	Όχι	Ναι		
Πυρετός	262 (60.2%)	173 (39.8%)	124.234	<0.001
Βήχας	85 (51.2%)	81 (48.8%)		
Δύσπνοια	13 (44.8%)	16 (55.2%)		
Καταβολή/ Αδυναμία	34 (48.6%)	36 (51.4%)		
Καταρροή/ ρινική συμφόρηση	35 (92.1%)	3 (7.9%)		
Κυνάγχη	37 (84.1%)	7 (15.9%)		
Θωρακαλγία	19 (51.4%)	18 (48.6%)		
Ανοσμία/ αγευσία	40 (83.3%)	8 (16.7%)		
Κεφαλαλγία	30 (73.2%)	11 (26.8%)		
Μυαλγία	42 (82.4%)	9 (17.6%)		
Διάρροια/ ναυτία/ έμετος/ κοιλιακό άλγος	35 (55.6%)	28 (44.4%)		
Εξάνθημα	1 (100%)	0 (0%)		
Άλλο	23 (71.9%)	9 (28.1%)		

Οι παρακάτω έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν μόνο στο υποσύνολο των ασθενών που νοσηλεύτηκαν (N=188/570).

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου Mann-Whitney προκειμένου να διερευνηθεί εάν οι ημέρες νοσηλείας διαφέρουν ανάλογα με τη σπανιότητα των συμπτωμάτων. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Mann-Whitney=-2.034,

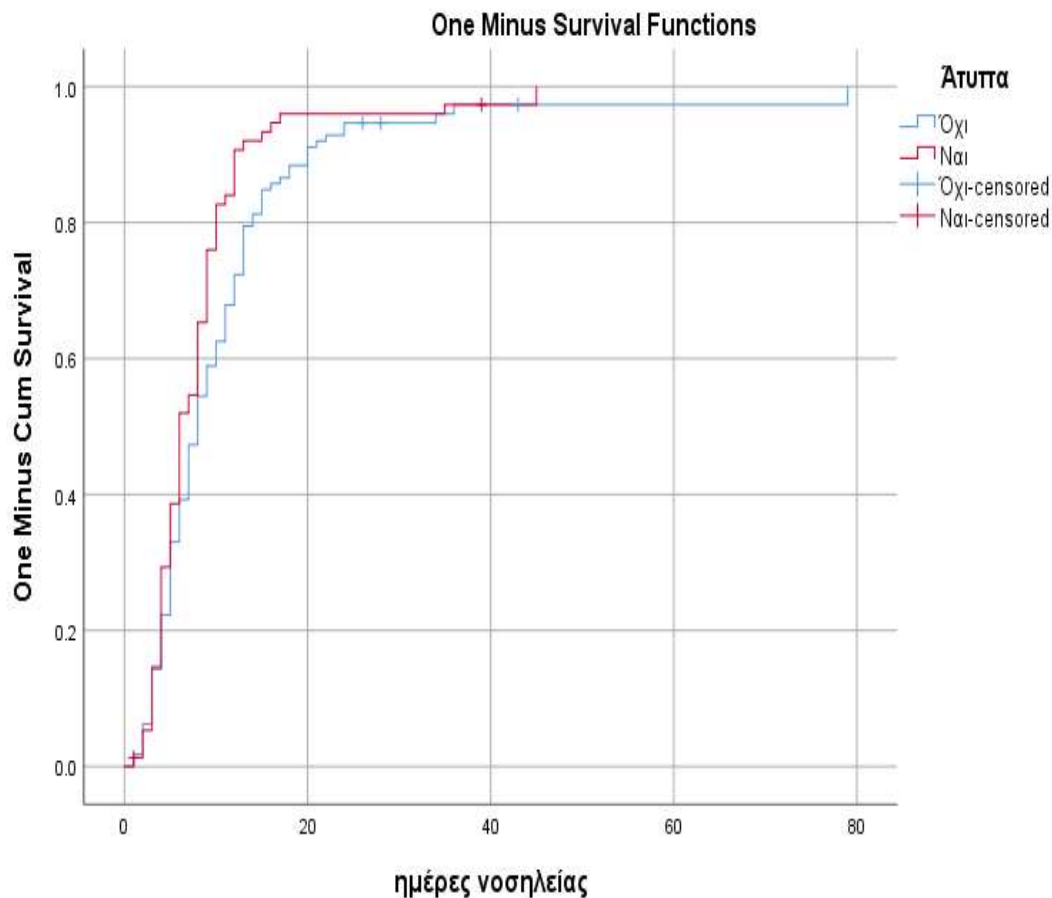
$p=0.041$), και πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι όσοι δεν είχαν τουλάχιστον ένα από τα άτυπα συμπτώματα νοσηλεύτηκαν περισσότερες ημέρες.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα ελέγχου Mann-Whitney για την αξιολόγηση της διαφοράς στις ημέρες νοσηλείας ανάλογα με την παρουσία άτυπων συμπτωμάτων

	Άτυπα		Mann-Whitney	p
	Όχι (N=112)	Ναι (N=76)		
Ημέρες νοσηλείας	8(5-13)	6(4-9)	-2.043	0.041

Αυτό επιβεβαιώνεται και με την σύγκριση των καμπύλων Kaplan-Meier (Σχήμα 1) για τη διάρκεια της νοσηλείας μέχρι το εξιτήριο, ενώ ο έλεγχος Log Rank (Mantel-Cox) ανέδειξε

Σχήμα 1. Καμπύλες Kaplan-Meier



στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.028$) των μέσων ημερών νοσηλείας μεταξύ δύο ομάδων 11.330 ημέρες στην ομάδα των ασθενών με παρουσία μόνο τυπικών έναντι 8.321 ημερών στην ομάδα των ασθενών με έστω και ένα άτυπο σύμπτωμα).

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται οι έλεγχοι Mann-Whitney προκειμένου να διερευνηθεί εάν οι ημέρες νοσηλείας διαφέρουν στα υπό-διερεύνηση συμπτώματα. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις ημέρες νοσηλείας.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα ελέγχου Mann-Whitney για την αξιολόγηση της διαφοράς στις ημέρες νοσηλείας ανάλογα με τα επιμέρους συμπτώματα

	Πυρετός			
	Όχι (N=15)	Ναι (N=173)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	7(3-9)	7(5-12)	-1.294	0.196
	Βήχας			
	Όχι (N=107)	Ναι (N=81)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	7(5-12)	8(4-12)	-0.319	0.750
	Δύσπνοια			
	Όχι (N=172)	Ναι (N=16)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	7(4.25-12)	8(4-14.5)	-0.043	0.965
	Καταβολή/ Αδυναμία			
	Όχι (N=152)	Ναι (N=36)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	8(4.25-12)	7(4-12)	-0.372	0.710
	Κυνάγχη			
	Όχι (N=181)	Ναι (N=7)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	7(4.5-12)	8(3-12)	-0.500	0.617
	Θωρακαλγία			
	Όχι (N=170)	Ναι (N=18)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	8(5-12)	5.5(4-8.25)	-1.420	0.155
	Ανοσμία/ Αγευσία			
	Όχι (N=180)	Ναι (N=8)	Mann-Whitney	p

Ημέρες νοσηλείας	7(4-12)	9.5(8-11.5)	-1.082	0.279
	Κεφαλαλγία			
	Όχι (N=177)	Ναι (N=11)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	7(4-12)	7(6-11)	-0.195	0.846
	Μυαλγία			
	Όχι (N=179)	Ναι (N=9)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	7(4-12)	6(4-14.5)	-0.072	0.942
	Διάρροια/ ναυτία/ έμετος/ κοιλιακό άλγος			
	Όχι (N=160)	Ναι (N=28)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	8(4.25-12)	6.5(4-9.75)	-0.985	0.325
	Άλλο			
	Όχι (N=179)	Ναι (N=9)	Mann-Whitney	p
Ημέρες νοσηλείας	7(4-12)	9(5.5-9)	-0.334	0.739

Συζήτηση

Σήμερα, βασικός προσανατολισμός της έρευνας για την Covid-19 αποτελεί η ανάδειξη με μεγαλύτερη σαφήνεια των βιοχημικών διεργασιών στις οποίες υποβάλλεται ο ανθρώπινος οργανισμός όταν εκτεθεί στον ιό, καθώς και η φαρμακολογικές επιδράσεις διαφόρων σκευασμάτων στην αποτροπή ή και ίαση της νόσου. Κατά την έναρξη της πανδημίας όμως, η καταγραφή της συμπτωματολογίας και των εργαστηριακών ευρημάτων διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στην κατανόηση της νόσου με ένα τεράστιο εύρος κλινικής εικόνας από ασυμπτωματική νόσηση μέχρι και σοβαρή θανατηφόρο νόσο [180].

Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης αναφορικά με τα συχνότερα συμπτώματα, συχνά αναφερόμενα και ως τυπικά συμπτώματα (ειδικά κατά την έναρξη της πανδημίας) δηλαδή πυρετός, βήχας, δύσπνοια και καταβολή φαίνεται να συμφωνούν με δεδομένα αναδρομικών μελετών και ανασκοπήσεων της αρχικής περιόδου της covid-19 [150,174,308], με διαφοροποίηση κυρίως στο ποσοστό συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό (11,1%), που γενικά διαφοροποιείται τόσο ηλικιακά [174,308] όσο και μεταξύ μελετών [309] καθώς και καθώς και στο ποσοστό εμφάνισης δύσπνοιας (5,1%) το οποίο ίσως έχει να κάνει με το γεγονός ότι η παρούσα μελέτη αφορά περιπατητικούς ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο covid-

19, ως εκ τούτου δεν είναι τόσο συχνή η παρουσία έντονων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό και δη δύσπνοιας [310].

Μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης 60109 συμπτωματικών ασθενών νοσηλευόμενων με εργαστηριακά COVID-19 από 43 χώρες κατά την αρχική φάση της πανδημίας, αναφέρει ως συχνότερα τα «τυπικά» συμπτώματα του πυρετού (69%), βήχα (68%) και δύσπνοιας (66%) με το 92% των ασθενών να αναφέρει τουλάχιστον ένα από αυτά [311]. Τα δεδομένα φαίνεται να συμφωνούν εν μέρει με τα στοιχεία της παρούσας μελέτης, αναφορικά με το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο είχαν κυρίως τα «τυπικά» για τη συγκεκριμένη περίοδο συμπτώματα covid-19, χωρίς να έχει καταγραφεί σαφώς βιβλιογραφικά η συνύπαρξη ή όχι «άτυπων» συμπτωμάτων στους νοσηλευόμενους ασθενείς, ειδικά όταν αυτοί εισάγονται στο νοσοκομείο με ήπια ή μέτριας βαρύτητας νόσο. Η παρουσία διάρροιας ή γενικότερα συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα, εν σχέσει με την βαρύτητα της νόσου και την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο, είναι αμφιλεγόμενη με αναφορές που από τη μία υποστηρίζουν ότι παρουσία συμπτωμάτων εκ του γαστρεντερικού σχετίζεται με βαρύτερη νόσο [309,312,313] από την άλλη όμως καταγράφεται και άποψη ότι δεν επηρεάζει τη θνητότητα ή τη νοσηρότητα [314,315,316]. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι ακόμα πιο δυσχερής αν ανολογιστεί κανείς τη χρήση σκευασμάτων με συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια τη διάρροια, όπως είναι η κολχικίνη, [317] η οποία χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με covid-19 στην Ελλάδα[318,319].

Στην παρούσα μελέτη δε διαφαίνεται στατιστική σημαντική συσχέτιση μεταξύ των «άτυπων» συμπτωμάτων και το θάνατο. Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για τη μη συσχέτιση συμπτωμάτων με τη θνησιμότητα της covid-19 [320], κάτι που διαφαίνεται και στην παρούσα μελέτη, καθώς καταγράφηκαν παρόμοια ποσοστά ασθενών που κατέληξαν ανεξαρτήτως συμπτωμάτων. Σε μία συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση [321], αναφέρεται ότι ενώ η επίπτωση του βήχα και της δύσπνοιας είναι προφανής στους ασθενείς που πεθαίνουν από Covid-19, άλλα συμπτώματα όπως π.χ μυαλγία ή κεφαλαλγία φαίνεται να είχαν ομοιόμορφη κατανομή μεταξύ τόσο των ασθενών που επιβίωσαν όσο και μεταξύ όσων κατέληξαν. Επίσης, σε μια αναδρομική μελέτη 2184 επιβεβαιωμένων Covid-19 ασθενών στη Νιγηρία ο πιο σημαντικός κλινικός προγνωστικός δείκτης θανάτου, μεταξύ των συμπτωμάτων, ήταν η δύσπνοια καθώς και βαρύτητα των συμπτωμάτων κατά την αρχική παρουσίαση των ασθενών[322]. Η απουσία μιας τέτοιας

συσχέτισης της δύσπνοιας με θάνατο στην παρούσα εργασία θα μπορούσε να αποδωθεί στο γεγονός ότι η τελευταία αφορά σε περιπατητικούς, μη επιβαρυσμένους κλινικά ασθενείς.

Η δύσπνοια, επιπρόσθετα, περιγράφεται βιβλιογραφικά ως το μόνο προγνωστικό σύμπτωμα για βαριά νόσηση και εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας [323], ενώ σε αναδρομική μελέτη 4997 ασθενών covid-19 που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας, το αρχικό σύμπτωμα του μεγαλύτερου ποσοστού αυτών ήταν η δύσπνοια, με τη διάρροια να αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα μεταξύ των ασθενών χωρίς κρίσιμης μορφής νόσο κατά την αρχική τους παρουσίαση. Αντιθέτως, άλλα συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, πυρετός, βήχας, καταβολή, απόχρεμψη, μυαλγία, φαρυγγαλγία, καταρροή, ανοσμία, αγευσία κεφαλαλγία και θωρακικό άλγος δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που εισήχθησαν σε κοινό θάλαμο και στην εντατική [324].

Από την άλλη, σε αναδρομική μελέτη 952 νοσηλευόμενων ασθενών με covid-19, οι ασθενείς με μέτρια νόσο είχαν συχνότερα «άτυπα» συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, ναυτία ή έμετο σε σχέση με ασθενείς με βαριά νόσο [324,325], οι οποίοι είχαν συχνότερα το σύμπτωμα της δύσπνοιας σε σχέση με τους ασθενείς με ελαφρύτερη νόσο [325,326]. Στην παρούσα μελέτη παρατηρείται υψηλότερο ποσοστό νοσηλευόμενων στην ΜΕΘ, στην ομάδα που δεν είχε καθόλου άτυπα συμπτώματα, παρατήρηση η οποία δε φαίνεται να συμφωνεί, παρά μόνο τμηματικά με τη υπάρχουσα βιβλιογραφία. Οι διαφορές θα μπορούσαν ενδεχομένως να οφείλονται στην διαφορετική καταγραφή των συμπτωμάτων ανά κέντρο, τα διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής στη ΜΕΘ ανά περιοχή (βάσει και διαθεσιμότητας κλινών).

Μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών ο πυρετός, ο βήχας και η δύσπνοια είναι τα συχνότερα συμπτώματα κατά την αρχική παρουσίαση όπως αναφέρονται στη βιβλιογραφία [308,325,327] με τις διακυμάνσεις των ποσοστών να υπάρχουν μεταξύ των διαφόρων χωρών, ενώ η αδυναμία/καταβολή ήταν πιο συχνή μεταξύ ασθενών με ηλικία μεταξύ 40 και 70 ετών [308]. Άλλα συχνά συμπτώματα στους νοσηλευόμενους ασθενείς πέραν της καταβολής, ήταν η διάρροια, η ναυτία-έμετος, η κεφαλαλγία και οι μυαλγίες [325].

Σε μετανάλυση 3.326 επιβεβαιωμένων COVID-19 περιστατικών στην Κίνα αναφέρεται ότι όταν τα αρχικά συμπτώματα ήταν κοιλιακό άλγος, δύσπνοια, αιμόπτυση, ανορεξία, διάρροια ή καταβολή υπήρχε συσχέτιση με πιθανότητα εξέλιξης σε βαρύτερη νόσο [328] και κατ'επέκταση ανάγκη για νοσηλεία. Εν μέρει, υπάρχει συμφωνία της παρούσας μελέτης με αυτά τα ευρήματα, μιας και η καταβολή, ο βήχας, η δύσπνοια, τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό και ο πυρετός είναι τα πιο συχνά μεταξύ των ασθενών που χρειάστηκαν

νοσηλεία. Από την άλλη η παρουσία θωρακικού άλγους είναι, επίσης, συχνή μεταξύ των νοσηλευομένων, γεγονός που θα μπορούσε να ερμηνευτεί τόσο από το εύρος των χαρακτηριστικών του θωρακικού άλγους (πλευριτικού τύπου, διαξιφιστικό, προκάρδια δυσφορία, βάρος, κάσος, κ.λπ.) όσο και από την ποικιλία των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών και αιτιών που σχετίζονται με θωρακικό άλγος [329] όπως υπεζωκοτικού τύπου βλάβη ή μυοκαρδιακή βλάβη [330] και την ανάγκη νοσηλείας για την εργαστηριακή διερεύνησή τους ή την σε χρόνο παρακολούθησή τους μιας και όπως ήδη έχει αναφερθεί υφίσταται πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών ή θρομβοεμβολικών επιπλοκών μεταξύ των ασθενών με covid-19 [138, 167, 132,191-195]. Συμπτώματα όπως καταρροή/ρινική συμφόρηση, κυνάγχη, ανοσμία/ αγουσία, κεφαλαλγία, μυαλγία, εξάνθημα και άλλα ήταν λιγότερο συχνά μεταξύ των ασθενών που χρειάστηκαν νοσηλεία.

Δεν φαίνεται να υπάρχει, τουλάχιστον εξ όσων γνωρίζουμε, βιβλιογραφική αναφορά διάρκειας νοσηλείας ασθενών που παρουσιάζουν «άτυπα» συμπτώματα σε σχέση με ασθενείς που δεν τα παρουσίασαν.

Αναφορικά με τη συσχέτιση των επιμέρους συμπτωμάτων με τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, βιβλιογραφικά υπάρχουν κυρίως αναφορές στο σύμπτωμα του πυρετού ως παράγοντα που επηρεάζει τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο [331,332], ενώ σε μία μελέτη από μεγάλο τεταρτοβάθμιο νοσοκομείο της Αιθιοπίας η δύσπνοια αποτελεί προγνωστικό δείκτη μακρύτερης παραμονής στο νοσοκομείο [333].

Από την άλλη σε μελέτη 730 COVID-19 ασθενών τεταρτοβάθμιου νοσοκομείου της Βόρειας Ινδίας συμπεραίνεται πως κανένα από τα συμπτώματα δεν σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με παρατεταμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο [334], συμπέρασμα το οποίο φαίνεται να συμφωνεί με τα δεδομένα της παρούσας μελέτης. Διαφορές στους προγνωστικούς παράγοντες μεταξύ των συμπτωμάτων για τη διάρκεια νοσηλείας θα μπορούσαν να αποδωθούν στα διαφορετικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν τόσο για την εισαγωγή των ασθενών όσο και για το εξιτήριο τους, μεταξύ διαφόρων κέντρων.

Περιορισμοί της μελέτης

Περιορισμοί της μελέτης ήταν αρκετοί, όπως η καταγραφή ασθενών στη διάρκεια ενός έτους χωρίς στοιχεία για την εξέλιξη (follow up) πολλών εξ αυτών, με στοιχεία από ένα μόνο

νοσηλευτικό ίδρυμα, η έλλειψη σε αρκετά σημεία πλήρους καταγραφής των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών, ειδικά σε ασθενείς που δεν εισήχθησαν στο νοσοκομείο, με αποτέλεσμα την αδυναμία ένταξης στην στατιστική ανάλυση παραγόντων όπως η ηλικία, φύλο, κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και παρουσία συννοσηροτήτων καθώς και στοιχεία εργαστηριακού ελέγχου μιας και αρκετοί ασθενείς με ελαφρύτερη συμπτωματολογία και φυσιολογική κλινική εξέταση δεν υποβλήθηκαν σε πλήρη εργαστηριακό έλεγχο. Επίσης, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών δεν ελήφθησαν υπόψιν πιθανές διαφορές στην θεραπευτική τους αντιμετώπιση ή υφιστάμενες νοσηρότητες.

Συμπεράσματα – Προτάσεις

Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να προσεγγιστεί η βαρύτητα της νόσου COVID-19 με καθαρά κλινικά κριτήρια, χωρίς να ληφθούν υπόψιν εργαστηριακά ευρήματα.

Με την εξαίρεση πιθανώς της θωρακαλγίας, καθώς και των συμπτωμάτων του γαστρεντερικού φαίνεται ότι τα λιγότερο τυπικά συμπτώματα covid-19 κατά την αρχική παρουσίαση των ασθενών προδιαθέτουν στην ελαφρύτερη νόσηση, με την έννοια της μη ανάγκης για εισαγωγή στο νοσοκομείο ή την βραχύτερη διάρκεια νοσηλείας. Δεν αναδείχθηκε συσχέτιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων με εισαγωγή στο νοσοκομείο, εισαγωγή στη ΜΕΘ ή τη διάρκεια της νοσηλείας.

Μια μελέτη κοορτής στην οποία θα υπήρχε καταγραφή και ανάλυση και των λοιπών δημογραφικών στοιχείων των ασθενών, των εργαστηριακών τους ευρημάτων και μελέτη θεραπευτικών παρεμβάσεων όπως π.χ ο εμβολιασμός ή η αντιική θεραπεία ενδεχομένως θα βοηθούσε στην εξαγωγή ασφαλέστερων συμπτωμάτων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη της συχνότητας εμφάνισης λιγότερο συχνής συμπτωματολογίας σε περιπατητικούς COVID-19 ασθενείς-χωρίς κλινική επιβάρυνση καθώς και πιθανή συσχέτιση αυτών με βαρύτητα νόσου- π.χ. αν χρειάστηκε εισαγωγή ή/και ενδεχομένως διασωλήνωση κατά την διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο

Μέθοδος: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρελθόντος, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν για εξέταση στο Τμήμα περιπατητικών ασθενών των Επειγόντων Περιστατικών του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» κατά τη διάρκεια της περιόδου από τον Μάρτιο του 2020 μέχρι και τον Μάρτιο του 2021. Ως συνήθη συμπτώματα ορίστηκαν Πυρετός, Βήχας, Δύσπνοια, Καταβολή-Αδυναμία. Ως άτυπα συμπτώματα ορίστηκαν: η καταρροή-ρινική συμφόρηση, φαρυγγαλγία, θωρακαλγία, οι διαταραχές όσφρησης ή γεύσης, η κεφαλαλγία, μυαλγία, τα γαστρεντερικά συμπτώματα (διάρροια ναυτία, έμετος, ή κοιλιακό άλγος), το εξάνθημα ή άλλα (αρθραλγία, λιποθυμικό-προλιποθυμικό επεισόδιο, αίσθημα παλμών, ζάλη-ίλιγγος, έκπτωση επιπέδου συνείδησης, ανορεξία, επιπεφυκίτιδα, άλγος οσφύος, αιματουρία-δυσουρικά, βράγχος φωνής, ωταλγία, ξηροστομία). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες βάσει των συμπτωμάτων που ανέφεραν ή παρουσίασαν. Η πρώτη ομάδα δεν παρουσίασε καθόλου “άτυπα” συμπτώματα ενώ η δεύτερη ομάδα παρουσίασε “άτυπα” συμπτώματα μόνο ή “άτυπα” σε συνδυασμό με “τυπικά”.

Αποτελέσματα: Στο σύνολο των 570 συμμετεχόντων, η πλειοψηφία ήταν άνδρες (61.3%, N=349) με μέση ηλικία τα 42.25 έτη. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν ο πυρετός (76.3%, N=435) και ο βήχας (29.1%, N=166). Εκ των 570, το 87.5% (N=499) των ασθενών είχε τυπικά συμπτώματα, ενώ το 50.2% (N=286) των ασθενών είχε τουλάχιστον ένα από τα λιγότερο τυπικά. Το 33% (N=188) των ασθενών χρειάστηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο, το 2.3% (N=13) νοσηλεύτηκε σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Η πλειονότητα των ασθενών παρουσίασε δύσπνοια (55,2%), κόπωση (51,4%), βήχα (48,8%), θωρακικό άλγος (48,6%), διάρροια/ναυτία/έμετο/κοιλιακό άλγος (44,4%) και πυρετό (39,8%). Η μέση διάρκεια παραμονής των ασθενών με νόσο COVID-19 στο νοσοκομείο διαπιστώθηκε ότι ήταν 9,5 ημέρες. Παρατηρήθηκε ότι υψηλότερο ποσοστό ασθενών, χωρίς τουλάχιστον ένα από τα άτυπα συμπτώματα, εισήχθησαν στο νοσοκομείο ($p=0.001$), και νοσηλεύτηκε σε ΜΕΘ

($p=0.048$), δεν βρέθηκαν όμως σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με τον θάνατο ($p=0.685$). Μεταξύ των ασθενών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο, οι περισσότεροι παρουσίασαν δύσπνοια (55.2%), καταβολή/ αδυναμία (51.4%), βήχα (48.8%), θωρακαλγία (48.6%), διάρροια/ ναυτία/ έμετος/ κοιλιακό άλγος (44.4%) και πυρετό (39.8%) ($p<0.001$). Όσοι δεν είχαν τουλάχιστον ένα από τα άτυπα συμπτώματα νοσηλεύτηκαν περισσότερες ημέρες ($p=0.041$) ενώ αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.028$) των μέσων ημερών νοσηλείας μεταξύ δύο ομάδων. Τέλος δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις ημέρες νοσηλείας ανάλογα με τα επιμέρους συμπτώματα.

Συμπέρασμα: Τα κλινικά συμπτώματα της νόσου Covid-19 μπορούν να θεωρηθούν ως παράγοντες που σχετίζονται με την εισαγωγή στο νοσοκομείο, στην ΜΕΘ και τη διάρκεια παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο.

Λεξεις κλειδιά: Συμπτωματολογία Covid-19, Άτυπη συμπτωματολογία, διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ΜΕΘ, Τμήμα επειγόντων περιστατικών, περιπατητικοί ασθενείς

ABSTRACT

Background: This study aims to investigate the incidence of less frequent symptomatology in ambulatory COVID-19 patients and their potential association with disease severity, i.e., if they required admission to the hospital or possibly intubation during their stay in the hospital.

Methods: Information about patients with mild to moderate COVID-19 disease was collected between March 2020 and March 2021, presenting to the fast-track emergency department of Evangelismos General Hospital of Athens with various symptoms. Fever, cough, shortness of breath and fatigue- weakness were defined as "usual" or "typical" symptoms, while symptoms such as nasal congestion and rhinorrhea, sore throat, chest pain, smell and taste disorders, headache, myalgia, gastrointestinal symptoms: diarrhea nausea, vomiting, abdominal pain, rash or others (arthralgia, syncope, palpitations, vertigo, anorexia, conjunctivitis, flank pain, hematuria-disuria, earache, hoarseness , xerostomia) were defined as "atypical". Patients were divided into two groups based on the symptoms reported. The first group (n=284) had no "atypical" symptoms, and the second group (n=286) had solely "atypical" symptoms or "atypical" in combination with "typical".

Results: A total of 570 COVID-19 patients were included, the majority of which were men (61.3%; N=349) with a mean age of 42.25 years. The most common symptoms were fever (76.3%; N=435) and cough (29.1%; N=166), while other symptoms appeared at much lower rates. 87.5% (N=499) of the patients had "typical" symptoms, while 50.2% (N=286) of the patients presented with at least one of the "atypical" symptoms. The majority of patients experienced shortness of breath (55.2%), fatigue (51.4%), cough (48.8%), chest pain (48.6%), diarrhea/nausea/vomiting/abdominal pain (44.4%) and fever (39.8%). A total of 33% (N=188) of patients required hospitalization, and 2.3% (N=13) were hospitalized in an intensive care unit. The mean length of hospital stay of COVID-19 patients who were hospitalized was found to be 9.5 days. A higher proportion of patients without atypical symptoms were admitted to the hospital ($p=0.001$), and the ICU ($p=0.048$) as well. No significant differences were observed between atypical symptoms and outcome, as similar proportions of patients died regardless of symptoms ($p=0.685$). Among hospitalized patients the majority experienced shortness of breath (55.2%), fatigue (51.4%), cough (48.8%), chest pain (48.6%), diarrhea/nausea/vomiting/abdominal pain (44.4%) and fever

(39.8%) ($p < 0.001$) while those who did not have at least one of the atypical symptoms were hospitalized for more days ($p = 0.041$) a statistically significant difference ($p = 0.028$) in the mean length of stay was demonstrated between the two groups. No statistically significant differences in length of hospital stay were associated with individual symptoms.

Conclusion: Covid-19 clinical symptoms need to be considered as factors that are associated with admission to the hospital, the ICU, and prolonged length of hospital stay of patients.

Keywords: Covid-19 symptoms, Atypical presentation, length of stay, ICU, emergency department, fast track, outpatient

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) World Health Organization-Emergencies preparedness, response-Disease Outbreak News (DONs) on Novel Coronavirus – China on 12 January 2020 <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- 2) World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020) .
- 3) Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Ditttrich S, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 7;7(7):CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 23;2:CD013665. PMID: 32633856; PMCID: PMC7386785.
- 4) Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759–765. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- 5) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 6) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEngl J Med* 2020; 382:1708.
- 7) Philips CA, Mohan N, Ahamed R, Kumbar S, Rajesh S, George T, Mohanan M, Augustine P. One disease, many faces-typical and atypical presentations of SARS-CoV-2 infection-related COVID-19 disease. *World J Clin Cases.* 2020 Sep 26;8(18):3956-3970. doi: 10.12998/wjcc.v8.i18.3956. PMID: 33024752; PMCID: PMC7520786.
- 8) J. D. Almeida, D. M. Berry, C. H. Cunningham, D. Hamre, M. S. Hofstad, L. Mallucci, K. McIntosh, D. A. J. Tyrrell; Coronaviruses. *Nature* 220, 650 (1968). <https://doi.org/10.1038/220650b0>
- 9) Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. *Yale J Biol Med.* 1974 Dec;47(4):234-51. PMID: 4617423; PMCID: PMC2595130.
- 10) McIntosh, K et al. “Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 57,4 (1967): 933-40. doi:10.1073/pnas.57.4.933
- 11) Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: *Fields Virology*, 6th ed, Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, et al (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia 2013. Vol 2, p.826.
- 12) Chan, Jasper F W et al. “Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease.” *Clinical microbiology reviews* vol. 28,2 (2015): 465-522. doi:10.1128/CMR.00102-14
- 13) International Committee on Taxonomy of Viruses. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> (Accessed on March 2022)
- 14) Khan, Tariq, and Syed Muhammad Jamal. “SARS-CoV-2 nomenclature: viruses, variants and vaccines need a standardized naming system.” *Future virology* (2021): 10.2217/fvl-2021-0198. doi:10.2217/fvl-2021-0198
- 15) Dennis H Bamford; Mark Zuckerman. *Encyclopedia of Virology* (4th ed.) Amsterdam Elsevier, 292, (2021)
- 16) 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.” *Nature microbiology* vol. 5,4 (2020): 536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
- 17) Lai, M M, and D Cavanagh. “The molecular biology of coronaviruses.” *Advances in virus research* vol. 48 (1997): 1-100. doi:10.1016/S0065-3527(08)60286-9
- 18) Richman, D.D., Whitley, R.J., Hayden, F.J. and Peiris, J. (2016). Coronaviruses. In *Clinical Virology* (eds D.D. Richman, R.J. Whitley and F.J. Hayden). <https://doi.org/10.1128/9781555819439.ch52>

- 19) Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol* 1995; 380:197.
- 20) Masters PS, Kuo L, Ye R, et al. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol* 2006; 581:163.
- 21) Kuo L, Masters PS. Genetic evidence for a structural interaction between the carboxy termini of the membrane and nucleocapsid proteins of mouse hepatitis virus. *J Virol* 2002; 76:4987.
- 22) Perlman S. Pathogenesis of coronavirus-induced infections. Review of pathological and immunological aspects. *Adv Exp Med Biol* 1998; 440:503.
- 23) Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AF, et al. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. *Virology* 1988; 166:415.
- 24) Siu YL, Teoh KT, Lo J, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol* 2008; 82:11318.
- 25) Masters, Paul S. "The molecular biology of coronaviruses." *Advances in virus research* vol. 66 (2006): 193-292. doi:10.1016/S0065-3527(06)66005-3
- 26) Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. 2003. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426:450–454.
- 27) Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. 2005. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7988–7993.
- 28) Zhou P, critical L, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
- 29) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181:271.
- 30) Lai M, Perlman S, Anderson L. Coronaviridae: The viruses and their replication, p 1305–1335. In Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (ed), *Fields virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- 31) Masters PS. 2006. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 66:193–292.
- 32) Alexandersen, S., Chamings, A. & Bhatta, T.R. SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication. *Nat Commun* 11, 6059 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19883-7>
- 33) V'kovski, Philip et al. "Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2." *Nature reviews. Microbiology* vol. 19,3 (2021): 155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
- 34) <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (Accessed on June 07, 2021)
- 35) COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. "Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis." *Lancet* (London, England), S0140-6736(22)00484-6. 8 Apr. 2022, doi:10.1016/S0140-6736(22)00484-6
- 36) Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; 396:313.
- 37) Centers for Disease Control and Prevention. Commercial Laboratory Seroprevalence Survey Data. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html> (Accessed on July 06, 2020).
- 38) Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020.

- 39) Clarke KE, Jones JM, Deng Y, et al. Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies — United States, September 2021–February 2022. *Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 270:1843–1848.
- 40) WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report as of 30th november 2020 (10:23 am CET) 2020 <https://covid19.who.int/>
- 41) Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, Schmidt B, Hanses F. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. 2021 Apr;49(2):233-239. doi: 10.1007/s15010-020-01531-3. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33034020; PMCID: PMC7543961.
- 42) Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:469.
- 43) Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323:1843–1847.
- 44) Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* 2020; 173:242.
- 45) Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159:81.
- 46) Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1443.
- 47) Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e208292.
- 48) Pham TD, Huang C, Wirz OF, et al. SARS-CoV-2 RNAemia in a Healthy Blood Donor 40 Days After Respiratory Illness Resolution. *Ann Intern Med* 2020; 173:853.
- 49) Azzolini C, Donati S, Premi E, et al. SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139:956.
- 50) RKI. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 25.08.2020 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND. Berlin: Robert-Koch-Institut 2020 25.08.2020
- 51) The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)—China, 2020. *CCDC Weekly*. 2020;2:2–10. [Google Scholar]
- 52) Korean Centers of Disease Control. Updates on COVID-19 in Republic of Korea, 25.8.2020. Seoul: Korean Centers of Disease Control; 2020.
- 53) Istituto Superiore di Sanita. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale 25 agosto 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanita 2020 23. April 2020.
- 54) Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177.
- 55) To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:565.
- 56) Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465.
- 57) He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:672.
- 58) COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 2020; 26:861.

- 59) Jones TC, Biele G, Mühlemann B, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science* 2021; 373.
- 60) Ge Y, Martinez L, Sun S, et al. COVID-19 Transmission Dynamics Among Close Contacts of Index Patients With COVID-19: A Population-Based Cohort Study in Zhejiang Province, China. *JAMA Intern Med* 2021; 181:1343.
- 61) Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1443.
- 62) Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465.
- 63) Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:656.
- 64) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
- 65) Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:799.
- 66) Van Vinh Chau N, Lam VT, Dung NT, et al. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2679.
- 67) Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study From 56 COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2249.
- 68) Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42:659.
- 69) Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2021; 2:e13.
- 70) Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2663.
- 71) Basile K, McPhie K, Carter I, et al. Cell-based Culture Informs Infectivity and Safe De-Isolation Assessments in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e2952.
- 72) Centers for Disease Control and Prevention. Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19: Decision Memo. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html> (Accessed on May 04, 2020).
- 73) Liu WD, Chang SY, Wang JT, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect* 2020; 81:318.
- 74) Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:2701.
- 75) Kim MC, Cui C, Shin KR, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:671.
- 76) Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. *Clin Infect Dis* 2021; 73:S170.
- 77) Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med* 2020; 26:1714.
- 78) Laxminarayan R, Wahl B, Dudala S, et al. Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states. *Science* 2020; :eabd7672.

- 79) Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science* 2021; 371.
- 80) Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, et al. The Household Secondary Attack Rate of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Rapid Review. *Clin Infect Dis* 2021; 73:S138.
- 81) Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2031756.
- 82) Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; 396:535.
- 83) Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr, et al. Factors Associated With Household Transmission of SARS-CoV-2: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2122240.
- 84) Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, et al. Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households - Tennessee and Wisconsin, April-September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1631.
- 85) Li F, Li YY, Liu MJ, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:617.
- 86) Chu VT, Yousaf AR, Chang K, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2 from Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2021; 385:954.
- 87) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
- 88) McMichael TM, Clark S, Pogojans S, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility - KingCounty, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:339.
- 89) Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, et al. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:312.
- 90) Chang S, Pierson E, Koh PW, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. *Nature* 2021; 589:82.
- 91) Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382:970.
- 92) Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020; 221:1757.
- 93) Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323:1406.
- 94) Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63:706.
- 95) Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. COVID-19 Transmission Within a Family Cluster by Presymptomatic Carriers in China. *Clin Infect Dis* 2020; 71:861.
- 96) Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:920.
- 97) Wang Y, He Y, Tong J, et al. Characterization of an Asymptomatic Cohort of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infected Individuals Outside of Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2132.
- 98) Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:411.
- 99) Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020; 17:e1003346.

- 100) Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis* 2021; 72:e448.
- 101) Luo L, Liu D, Liao X, 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; 173:879.
- 102) Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, et al. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J Infect Dis* 2020; 222:1265.
- 103) Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis* 2020.
- 104) Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104:246.
- 105) Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces. *J Infect Dis* 2020; 222:214.
- 106) Otter JA, Donskey C, Yezli S, et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect* 2016; 92:235.
- 107) Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371.
- 108) Crawford KHD, Dingens AS, Eguia R, et al. Dynamics of Neutralizing Antibody Titers in the Months After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis* 2021; 223:197.
- 109) Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021; 595:426.
- 110) Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 2021; 595:421.
- 111) Yao L, Wang GL, Shen Y, et al. Persistence of Antibody and Cellular Immune Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients Over Nine Months After Infection. *J Infect Dis* 2021; 224:586.186.
- 112) Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27:1205.
- 113) Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell* 2021; 184:169.
- 114) Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020; 395:1845.
- 115) Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181:1489.
- 116) Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20. Published 2020 Mar 17. doi:10.1128/JVI.00127-20
- 117) Sims AC, Baric RS, Yount B, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol* 2005; 79:15511-24
- 118) Parasher A COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment; *Postgraduate Medical Journal* 2021; 97:312-320.

- 119) Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
- 120) Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2.
- 121) Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):761-770. doi:10.1080/22221751.2020.1747363
- 122) Yao, X.-H., He, Z.-C., Li, T.-Y., Zhang, H.-R., Wang, Y., Mou, H., et al. 2020. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res.* 30(6): 541–543. doi:10.1038/s41422-020-0318-5. PMID:32346074
- 123) van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. Published online April 27, 2020. doi:10.7554/eLife.57555
- 124) Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200678. doi:10.1084/jem.20200678
- 124) Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8:1233
- 125) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
- 126) Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-558. doi:10.1038/s41569-020-0413-9
- 127) Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2070-2079. doi:10.1093/eurheartj/ehaa408
- 128) Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
- 129) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
- 130) Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810
- 131) Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597
- 132) Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- 133) Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(3):170-175. doi:10.1007/s11906-010-0105-7
- 134) Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Encephalitis Is a Cytokine Release Syndrome: Evidences From Cerebrospinal Fluid Analyses. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e3019-e3026. doi:10.1093/cid/ciaa1933
- 135) Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1621-1631. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.030
- 136) Moein ST, Hashemian SM, Tabarsi P, Doty RL. Prevalence and reversibility of smell dysfunction measured psychophysically in a cohort of COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(10):1127-1135. doi:10.1002/alr.22680

- 137) Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabc5801. doi:10.1126/sciadv.abc5801
- 138) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
- 139) Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):629-630. doi:10.1016/S2468-1253(20)30132-1
- 140) Zhang H, Kang Z, Gong H, et al Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process *Gut* 2020;69:1010-1018
- 141) Almeida JFM, Chehter EZ. COVID-19 and the gastrointestinal tract: what do we already know?. *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eRW5909. Published 2020 Nov 13. doi:10.31744/einstein_journal/2020RW5909
- 142) Troisi J, Venutolo G, Pujolassos Tanyà M, Delli Carri M, Landolfi A, Fasano A. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection?. *World J Gastroenterol.* 2021;27(14):1406-1418. doi:10.3748/wjg.v27.i14.1406
- 143) Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(5):509-519. doi:10.1177/2050640620924157
- 144) Du M, Cai G, Chen F, Christiani DC, Zhang Z, Wang M. Multiomics Evaluation of Gastrointestinal and Other Clinical Characteristics of COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2298-2301.e7. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.045
- 145) Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
- 147) Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):655-662. doi:10.7326/M20-6976
- 148) Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;383(9):885-886. doi:10.1056/NEJMc2013020
- 149) Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1770-1774. doi:10.1093/infdis/jiaa119
- 150) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
- 151) Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507.
- 152) Yang X, Yu Y, Xu J, 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; 8:475.
- 153) CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):343-346. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2. PMID: 32214079; PMCID: PMC7725513.
- 154) Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366; PMCID: PMC7243801..

- 155) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
- 156) Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640463.
- 157) Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, Solomon SD. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Sep 9;181(3):379-81. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5313. Epub ahead of print. PMID: 32902580; PMCID: PMC7489373.
- 158) Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066541; PMCID: PMC7159000.
- 159) CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):382-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2. PMID: 32240123; PMCID: PMC7119513.
- 160) Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):896-897. doi: 10.1093/cid/ciaa415. PMID: 32271368; PMCID: PMC7184372.
- 161) Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, Li Z, Shaw SF, Caparosa SL, Nau CL, Saxena T, Rieg GK, Ackerson BK, Sharp AL, Skarbinski J, Naik TK, Murali SB. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med*. 2020 Nov 17;173(10):773-781. doi: 10.7326/M20-3742. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32783686; PMCID: PMC7429998.
- 162) Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med*. 2020 Sep 10;17(9):e1003321. doi: 10.1371/journal.pmed.1003321. PMID: 32911500; PMCID: PMC7482833.
- 163) Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, Zhang Z, You H, Wu M, Zheng Q, Xiong Y, Xiong H, Wang C, Chen C, Xiong F, Zhang Y, Peng Y, Ge S, Zhen B, Yu T, Wang L, Wang H, Liu Y, Chen Y, Mei J, Gao X, Li Z, Gan L, He C, Li Z, Shi Y, Qi Y, Yang J, Tenen DG, Chai L, Mucci LA, Santillana M, Cai H. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020 Jun;10(6):783-791. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32345594; PMCID: PMC7309152.
- 164) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefe J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098. PMID: 32320003; PMCID: PMC7177629.
- 165) Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366; PMCID: PMC7243801.
- 166) Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683. Erratum in: *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1619. PMID: 32203977.
- 167) Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease

- 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091. Erratum in: *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295. PMID: 32217556; PMCID: PMC7190011.
- 168) Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, Phelps M, Andersson C, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Køber L, Schou M, Fosbøl EL. Association between male sex and outcomes of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) - a Danish nationwide, register-based study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 8:ciaa924. doi: 10.1093/cid/ciaa924. Epub ahead of print. PMID: 32634827; PMCID: PMC7454435.
- 169) Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020 Dec 9;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6. PMID: 33298944; PMCID: PMC7726563.
- 170) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
- 171) Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.
- 172) Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, Gao Y, Cai L, Wang Z, Yin P, Wang Y, Tang L, Deng J, Mei H, Hu Y. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020 Sep;7(9):e671-e678. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30217-9. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32659214; PMCID: PMC7351397.
- 173) Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, Lavin Y, Swartz TH, Madduri D, Stock A, Marron TU, Xie H, Patel M, Tuballes K, Van Oekelen O, Rahman A, Kovatch P, Aberg JA, Schadt E, Jagannath S, Mazumdar M, Charney AW, Firpo-Betancourt A, Mendu DR, Jhang J, Reich D, Sigel K, Cordon-Cardo C, Feldmann M, Parekh S, Merad M, Gnajatic S. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839624; PMCID: PMC7869028.
- 174) Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*. 2020 Oct 6;61(3):E304-E312. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530. PMID: 33150219; PMCID: PMC7595075.
- 175) Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and deltavariant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* 2022.
- 176) Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71:889.
- 177) Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277:2251.
- 178) Mercante G, Ferrelli F, De Virgilio A, et al. Prevalence of Taste and Smell Dysfunction in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146:723.
- 179) Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163:3.
- 180) Chung TW, Sridhar S, Zhang AJ, et al. Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa199.

- 181) Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382:2372.
- 182) Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;69:1002
- 183) Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:e212.
- 184) Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:700.
- 185) Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183:71.
- 186) Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45:746.
- 187) Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020; 6:489.
- 188) de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:667.
- 189) Ma N, Li P, Wang X, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138:1079.
- 190) Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1124.
- 191) Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323:1612.
- 192) Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71:748.
- 193) Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
- 194) Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020; 382:e60.
- 195) Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol* 2020.
- 196) Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2221.].
- 197) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033.
- 198) Wang C, Kang K, Gao Y, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020; 173:499.
- 199) Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382:2574.
- 200) Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1450.
- 201) Patel P, DeCuir J, Abrams J, et al. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2126456.

- 202) Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2459.
- 203) Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020; 58.
- 204) Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With HealthCare-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8:ofab201.
- 205) Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16:e0251170.
- 206) Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020; 63:528.
- 207) Blaize M, Mayaux J, Nabet C, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1636.
- 208) van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, et al. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:132.
- 209) Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e3606.
- 210) Raut A and. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *Lancet Respir Med* 2021.
- 211) Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis* 2021.
- 212) Joshi S, Telang R, Tambe M, et al. Outbreak of Mucormycosis in Coronavirus Disease Patients, Pune, India. *Emerg Infect Dis* 2022; 28:1.
- 213) Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382:2372.
- 214) Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296:E72.
- 215) Martinelli AW, Ingle T, Newman J, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicenter retrospective case series. *Eur Respir J* 2020; 56.
- 216) Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest* 2021; 159:1241.
- 217) Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:425.
- 218) Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214:1072.
- 219) Ojha V, Mani A, Pandey NN, et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol* 2020; 30:6129.
- 220) Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17:701.
- 221) Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30:6485.

- 222) Islam N, Salameh JP, Leeflang MM, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11:CD013639.
- 223) Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology* 2020; 296:E46.
- 224) Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295:715.
- 225) Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020; 295:200463.
- 226) Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med* 2020; 59:403.
- 227) Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46:849.
- 228) Bar S, Lecourtois A, Diouf M, et al. The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. *Anaesthesia* 2020; 75:1620.
- 229) Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3:CD013639.
- 230) Tostmann A, Bradley J, Bousema T, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(16):2000508. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508
- 231) Akinbami LJ, Petersen LR, Sami S, et al. Coronavirus Disease 2019 Symptoms and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Positivity in a Large Survey of First Responders and Healthcare Personnel, May-July 2020. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):e822-e825. doi:10.1093/cid/ciab080
- 232) Dawson P, Rabold EM, Laws RL, et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;72(4):682-685. doi:10.1093/cid/ciaa799
- 233) Patel A, Jernigan DB; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Feb 14;69(6):173]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(5):140-146. Published 2020 Feb 7. doi:10.15585/mmwr.mm6905e1
- 234) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19, updated December 23, 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/> (Accessed on January 14, 2021)
- 235) Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD013705. Published 2021 Mar 24. doi:10.1002/14651858.CD013705.pub2
- 236) Pray IW, Ford L, Cole D, et al. Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses - Wisconsin, September-October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;69(5152):1642-1647. Published 2021 Jan 1. doi:10.15585/mmwr.mm695152a3
- 237) Prince-Guerra JL, Almendares O, Nolen LD, et al. Evaluation of Abbott BinaxNOW Rapid Antigen Test for SARS-CoV-2 Infection at Two Community-Based Testing Sites - Pima County, Arizona, November 3-17, 2020 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 29;70(4):144]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(3):100-105. Published 2021 Jan 22. doi:10.15585/mmwr.mm7003e3
- 238) Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2021 Mar 1 ;181(3):409]. *JAMA Intern Med.* 2021;181(3):353-360. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8876

- 239) Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(9):1233-1245. doi:10.1016/S1473-3099(21)00146-8
- 240) Mack CD, DiFiori J, Tai CG, et al. SARS-CoV-2 Transmission Risk Among National Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals With Positive Test Results After COVID-19 Recovery During the 2020 Regular and Postseason. *JAMA Intern Med.* 2021;181(7):960-966. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2114
- 241) Greene DN, Dickerson JA, Greninger AL, Schmidt RL. 2020. When to retest: an examination of repeat COVID-19 PCR patterns in an ambulatory population. *J Clin Microbiol* 58:e01179-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01179-20>.
- 242) World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions> (Accessed on February 28, 2020).
- 243) World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2> (Accessed on September 21, 2020).
- 244) Caturegli G, Materi J, Howard BM, Caturegli P. Clinical Validity of Serum Antibodies to SARS-CoV-2 : A Case-Control Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):614-622. doi:10.7326/M20-2889
- 245) Hansen KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. August 18, 2020 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/> (Accessed on August 19, 2020)
- 246) Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed on October 15, 2020).
- 247) Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):450-460. doi:10.7326/M20-2854].
- 248) Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2996-3001. doi:10.1093/cid/ciaa742
- 249) Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(6):102329. doi:10.1016/j.dsx.2021.102329
- 250) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-520. doi:10.1056/NEJMoa2116044
- 251) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-520. doi:10.1056/NEJMoa2116044
- 252) Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ.* 2021;375:n2713. Published 2021 Nov 8. doi:10.1136/bmj.n2713
- 253) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0]
- 254) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
- 255) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-1837. doi:10.1056/NEJMoa2015301
- 256) Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-1057. doi:10.1001/jama.2020.16349

- 257) Zhang R, Mylonakis E. In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β -1a differed from standard care for in-hospital mortality. *Ann Intern Med.* 2021;174(2):JC17. doi:10.7326/ACPJ202102160-017
- 258) Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-315. doi:10.1056/NEJMoa2116846
- 259) RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-2040. doi:10.1056/NEJMoa2022926
- 260) Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(5):417-427. doi:10.1056/NEJMoa2021801
- 261) Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(6):517-525. doi:10.1056/NEJMoa2016638
- 262) Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- 263) Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
- 264) López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(14):1426-1435. doi:10.1001/jama.2021.3071
- 265) Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. Preprint. medRxiv. 2020;2020.08.12.20169359. Published 2020 Aug 12. doi:10.1101/2020.08.12.20169359
- 266) Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(9):1888-1897. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.028
- 267) Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med.* 2021;384(7):610-618. doi:10.1056/NEJMoa2033700
- 268) Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, et al. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. *N Engl J Med.* 2022;386(18):1700-1711. doi:10.1056/NEJMoa2119657
- 269) Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1951-1960. doi:10.1056/NEJMoa2103784
- 270) Alemany A, Millat-Martinez P, Corbacho-Monné M, et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(3):278-288. doi:10.1016/S2213-2600(21)00545-2
- 271) Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science.* 2020;370(6520):1110-1115. doi:10.1126/science.abe2402
- 272) Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):238-251. doi:10.1056/NEJMoa2035002
- 273) Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1941-1950. doi:10.1056/NEJMoa2107934
- 274) European Medicines Agency. EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19. March 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19> (Accessed on April 01, 2021).
- 274) European Medicines Agency. Regdanvimab for the treatment of COVID-19 (Celltrion) Art. 5(3) - Conditions for use. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf (Accessed on April 01, 2021).

- 276) RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- 277) Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):327-331. doi:10.23812/CONTI-E
- 278) Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(5):323-324. doi:10.1016/j.diii.2020.03.010
- 279) Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020;31(7):961-964. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.300
- 280) Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503-1516. doi:10.1056/NEJMoa2028700
- 281) Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-2344. doi:10.1056/NEJMoa2028836
- 282) Khan FA, Stewart I, Fabbri L, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(9):907-919. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215266
- 283) Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jun 20;395(10241):1906]. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-e31. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
- 284) Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400-402. doi:10.1016/S1473-3099(20)30132-8
- 285) Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jun 20;395(10241):1906]. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-e31. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
- 286) Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):137-146.e3. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.019
- 288) Kifle ZD. Bruton tyrosine kinase inhibitors as potential therapeutic agents for COVID-19: A review. *Metabol Open.* 2021;11:100116. doi:10.1016/j.metop.2021.100116
- 289) Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020;48(6):e440-e469. doi:10.1097/CCM.0000000000004363
- 290) Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2018;36(2):226-233. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.083
- 291) Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J.* 2019;53(4):1802339. Published 2019 Apr 11. doi:10.1183/13993003.02339-2018
- 292) Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(17):1731-1743. doi:10.1001/jama.2021.4682
- 293) Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2451-2460. doi:10.1056/NEJMcp2009575
- 294) Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive

- Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020;75(6):785-799. doi:10.1111/anae.15054
- 295) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed on May, 23 2022
- 296) Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021;49(4):598-622. doi:10.1097/CCM.0000000000004895]
- 297) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
- 298) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
- 299) Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187-2201. doi:10.1056/NEJMoa2101544
- 300) Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Agoramoorthy G, Lee SS. Asian-Origin Approved COVID-19 Vaccines and Current Status of COVID-19 Vaccination Program in Asia: A Critical Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):600. Published 2021 Jun 4. doi:10.3390/vaccines9060600
- 301) Aleem A, Nadeem AJ. *Coronavirus (COVID-19) Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 4, 2022.
- 302) Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385(24):e85. doi:10.1056/NEJMoa2114228
- 303) Saiag E, Goldshmidt H, Sprecher E, Ben-Ami R, Bomze D. Immunogenicity of a BNT162b2 vaccine booster in health-care workers. *Lancet Microbe*. 2021;2(12):e650. doi:10.1016/S2666-5247(21)00272-X
- 304) Munro APS, Janani L, Cornelius V, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 Dec 18;398(10318):2246]. *Lancet*. 2021;398(10318):2258-2276. doi:10.1016/S0140-6736(21)02717-3
- 305) Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, Wade RG. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020 Jun 23;15(6):e0234765. doi: 10.1371/journal.pone.0234765. PMID: 32574165; PMCID: PMC7310678.
- 306) World Health Organization https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3
- 307) Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036.
- 308) Hannawi, S., Hannawi, H., Naeem, K. B., Elemam, N. M., Hachim, M. Y., Hachim, Ibrahim. Y., Darwish, A. S., & Al Salmi, I. (2021). Clinical and Laboratory Profile of Hospitalized Symptomatic COVID-19 Patients: Case Series Study From the First COVID-19 Center in the UAE. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology (Vol. 11)*. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.632965>
- 309) Delavari, Alireza et al. "xsGastrointestinal symptoms are associated with a lower risk of hospitalization and mortality and Outcomes in COVID-19." *BMC gastroenterology* vol. 22,1 119. 10 Mar. 2022, doi:10.1186/s12876-022-02190-4
- 310) Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1757-1766. doi: 10.1056/NEJMcp2009249. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329974.

- 311) ISARIC Clinical Characterisation Group. "COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study." *Infection* vol. 49,5 (2021): 889-905. doi:10.1007/s15010-021-01599-5
- 312) Ghimire, Subash et al. "Diarrhea Is Associated with Increased Severity of Disease in COVID-19: Systemic Review and Metaanalysis." *SN comprehensive clinical medicine* vol. 3,1 (2021): 28-35. doi:10.1007/s42399-020-00662-w
- 313) Guan, Wei-Jie et al. "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China." *The New England journal of medicine* vol. 382,18 (2020): 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 314) Comoglu, Şenol et al. "Evaluation of Diarrhea in Patients with COVID-19." *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* vol. 39,6 (2021): 622-625. doi:10.1159/000515521
- 315) Ramachandran, Preethi et al. "Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients." *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* vol. 38,5 (2020): 373-379. doi:10.1159/000509774
- 316) Wang, Yang et al. "Are gastrointestinal symptoms associated with higher risk of Mortality in COVID-19 patients? A systematic review and meta-analysis." *BMC gastroenterology* vol. 22,1 106. 7 Mar. 2022, doi:10.1186/s12876-022-02132-0
- 317) Tardif, Jean-Claude et al. "Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial." *The Lancet. Respiratory medicine* vol. 9,8 (2021): 924-932. doi:10.1016/S2213-2600(21)00222-8
- 318) Ομάδα Εργασίας Θεραπευτικού Αλγορίθμου Επιτροπής Εμπειρογνομώνων Υπουργείου Υγείας/ΕΟΔΥ Σελίδα 1 Αντιμετώπιση των ασθενών με λοίμωξη Covid-19, αρχική εκτίμηση των ασθενών οίκοι σε ιδιωτικό ιατρείο ΤΕΠ ή ΚΠΥ- Εκτίμηση βαρύτητας νόσου. Accessed March, 2021 <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2021/03/covid-19-therapeutikos-algorithmos-20210222.pdf>
- 319) Ελληνική Εταιρεία Εσωτερικής Παθολογίας : Διαχείριση κατ' οίκον ασθενούς με Covid-19 (Λοίμωξη απο SARS-COV 2). Accessed February 08, 2021. <https://www.isathens.gr/images/eggrafa/EEEswtPath-diaxerisi-katoikon-asthenous-me-covid19.pdf>
- 320) AbuRuz S, Al-Azayzih A, ZainAlAbdin S, Beiram R, Al Hajjar M (2022) Clinical characteristics and risk factors for mortality among COVID-19 hospitalized patients in UAE: Does ethnic origin have an impact. *PLOS ONE* 17(3): e0264547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264547>
- 321) Abayomi, A., Odukoya, O., Osibogun, A., Wright, O., Adebayo, B., Balogun, M., Abdus-Salam, I., Bowale, A., Mutiu, B., Saka, B., Adejumo, M., Yenyi, S., Agbolagorite, R., Onasanya, O., Erinosh, E., Obasanya, J., Adejumo, O., Adesola, S., Oshodi, Y., Akase, I. E., ... Abdur-Razzaq, H. (2021). Presenting Symptoms and Predictors of Poor Outcomes Among 2,184 Patients with COVID-19 in Lagos State, Nigeria. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 102, 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.024>
- 322) Keeley P, Buchanan D, Carolan C, et al Symptom burden and clinical profile of COVID-19 deaths: a rapid systematic review and evidence summary *BMJ Supportive & Palliative Care* 2020;10:381-384.
- 323) Jain, V., & Yuan, J. M. (2020). Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *International journal of public health*, 65(5), 533–546. <https://doi.org/10.1007/s00038-020-01390-7>
- 324) Zhao Z, Chen A, Hou W, Graham JM, Li H, et al. (2020) Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLOS ONE* 15(7): e0236618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236618>
- 325) Pouw N, van de Maat J, Veerman K, ten Oever J, Janssen N, et al. (2021) Clinical characteristics and outcomes of 952 hospitalized COVID-19 patients in The Netherlands: A retrospective cohort study. *PLOS ONE* 16(3): e0248713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248713>
- 326) Argenziano, M. G., Bruce, S. L., Slater, C. L., Tiao, J. R., Baldwin, M. R., Barr, R. G., Chang, B. P., Chau, K. H., Choi, J. J., Gavin, N., Goyal, P., Mills, A. M., Patel, A. A., Romney, M.-L. S., Safford, M. M., Schluger, N. W., Sengupta, S., Sobieszczyk, M. E., Zucker, J. E., ... Chen, R. (2020). Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. In *BMJ* (p. m1996). *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>

- 327) de Souza, F. S. H., Hojo-Souza, N. S., Batista, B. D. de O., da Silva, C. M., & Guidoni, D. L. (2021). On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. In F. Di Gennaro (Ed.), *PLOS ONE* (Vol. 16, Issue 3, p. e0248580). Public Library of Science (PLoS). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248580>
- 328) He, Xiaobo et al. "Clinical Symptom Differences Between Mild and Severe COVID-19 Patients in China: A Meta-Analysis." *Frontiers in public health* vol. 8 561264. 14 Jan. 2021, doi:10.3389/fpubh.2020.561264
- 329) Lenfant, Claude. "Chest pain of cardiac and noncardiac origin." *Metabolism: clinical and experimental* vol. 59 Suppl 1 (2010): S41-6. doi:10.1016/j.metabol.2010.07.014
- 330) Weng, Lin-Man et al. "Pain Symptoms in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): A Literature Review." *Journal of pain research* vol. 14 147-159. 26 Jan. 2021, doi:10.2147/JPR.S269206
- 331) Wu, S., Xue, L., Legido-Quigley, H., Khan, M., Wu, H., Peng, X., Li, X., & Li, P. (2020). Understanding factors influencing the length of hospital stay among non-severe COVID-19 patients: A retrospective cohort study in a Fangcang shelter hospital. In R. Serra (Ed.), *PLOS ONE* (Vol. 15, Issue 10, p. e0240959). Public Library of Science (PLoS). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240959>
- 332) Guo, A., Lu, J., Tan, H. et al. Risk factors on admission associated with hospital length of stay in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 11, 7310 (2021).
- 333) Birhanu, A., Merga, B. T., Ayana, G. M., Alemu, A., Negash, B., & Dessie, Y. (2022). Factors associated with prolonged length of hospital stay among COVID-19 cases admitted to the largest treatment center in Eastern Ethiopia. In *SAGE Open Medicine* (Vol. 10, p. 205031212110703). SAGE Publications. <https://doi.org/10.1177/20503121211070366>
- 334) Thiruvengadam, G., Lakshmi, M., & Ramanujam, R. (2021). A Study of Factors Affecting the Length of Hospital Stay of COVID-19 Patients by Cox-Proportional Hazard Model in a South Indian Tertiary Care Hospital. In *Journal of Primary Care & Community Health* (Vol. 12, p. 215013272110002). SAGE Publications. <https://doi.org/10.1177/21501327211000231>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συντομογραφίες

Συντομογραφία	
2019-nCoV	2019 novel coronavirus
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BiPAP	Bilevel positive airway pressure
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CPAP	Continuous positive airway pressure
CPK	Creatine phosphokinase
CRP	C-reactive Protein
CRS	Cytokine release syndrome
CT	Computed tomography
CXCL-10	C-X-C chemokine ligand 10
dsRNA	Double-stranded RNA
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EMA	European Medicines Agency
ERGIC	Endoplasmic reticulum to Golgi intermediate compartment
FiO ₂	Fraction of Inspired Oxygen
HFNC	High-flow nasal cannula
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFN	Interferon
IL	Interleukin
ISGs	Interferon- stimulated genes
JAKs	Janus kinases
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MDA5	Melanoma differentiation-associated gene-5
MERS	Middle East respiratory syndrome
MIP-1	Macrophage inflammatory protein-1 α
MIS	Multisystem inflammatory syndrome
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
NAAT	Nucleic acid amplification testing
NIH	National Institutes of Health
NIPPV	Noninvasive positive pressure ventilation
PaO ₂	Partial pressure of oxygen in arterial blood
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PLpro	Papain-like protease
POC-PCR	Point of Care-polymerase chain reaction

POCUS	Point-of-care ultrasound
Pplat	Plateau pressure
PRRs	Pattern recognition receptors
RIG-I	Retinoic acid-induced protein I
RNA	Ribonucleic Acid
R-R	Respiratory Rate
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
STATs	Signal transducer and activator of transcription proteins
SpO2	Oxygen saturation
TLRs	Toll- like receptors
TMPRSS2	Transmembrane serine protease 2
TNF- α	Tumour necrosis factor- α
TSS	Toxic shock syndrome
V.T.	Tidal volumes
VITT	Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia
WHO	World Health Organization
ΜΑΠ	Μέσα ατομικής προστασίας