

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ  
ANESTEZIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ**



***FACTORI DE SEVERITATE ȘI SCORURI DE  
PROGNOSTIC LA PACIENȚII DIN TERAPIE INTENSIVĂ CU  
SEPSIS VIRAL SECUNDAR COVID-19***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. IOANA MARINA GRINȚESCU**

**Student-doctorand:**

**MOISĂ EMANUEL**

## Cuprins

Mulțumiri.....	1
Lista cu lucrările științifice publicate ca rezultat al cercetării doctorale .....	6
Lista cu abrevieri și simboluri .....	7
Introducere.....	12
<b>I.1. PARTEA GENERALĂ (stadiul actual al cunoașterii).....</b>	<b>15</b>
1. Sepsisul viral secundar sindromului respirator acut cu noul coronavirus (COVID-19).....	15
1.1. Epidemiologie, definiție, aspecte clinice și diagnostice .....	15
1.1.1. Epidemiologia sepsisului și impactul economic al COVID-19 .....	15
1.1.2. Definiție, aspecte clinice și diagnostice în sepsis și COVID-19.....	15
1.2. Aspecte fiziopatologice și clinice în sepsisul viral secundar COVID-19 .....	16
1.2.1. Mecanismele infecției SARS-CoV-2.....	16
1.2.2. Receptorul ACE2 și sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) – elemente cheie în afectarea multiorganică din COVID-19 .....	17
1.2.2.1. Disfuncția respiratorie în COVID-19 .....	18
1.2.2.2. Disfuncția cardiocirculatorie din COVID-19 .....	22
1.2.2.3. Disfuncția neurologică din COVID-19.....	23
1.2.2.4. Disfuncția renală din COVID-19.....	24
1.2.2.5. Disfuncția hepatică din COVID-19 .....	24
1.3. Disfuncția hematologică secundară COVID-19 .....	25
1.3.1. Neutrofilele în sepsisul viral COVID-19.....	25
1.3.2. Limfocitele în sepsisul viral secundar COVID-19 .....	27
1.3.3. Endoteliopatia și imunotromboza secundară COVID-19 .....	28
2. Factori de severitate și prognostic în sepsisul viral secundar COVID-19 .....	30
2.1. Datele socio-demografice, clinice și imagistice ca factori de severitate și prognostic .....	30
2.1.1. Datele socio-demografice ca factori de severitate și prognostic.....	30
2.1.2. Factori clinici și biologici de severitate și prognostic.....	31
2.2. Parametri hematologici și ai inflamației ca factori de severitate și prognostic .....	32

2.3. Scoruri de prognostic la pacienții cu sepsis viral secundar COVID-19 .....	37
2.3.1. Valoarea predictivă a scorului SOFA la pacienții critici cu COVID-19 .....	37
2.3.2. Scorul SOFA nu evaluează întotdeauna corect disfuncția de organ la pacientul critic cu COVID-19 .....	38
2.3.3. Scoruri predictive pentru deces, necesarul de ventilație mecanică și admisia în terapie intensivă la pacienții cu COVID-19 .....	38
2.3.4. Scoruri predictive construite prin regresii logistice sau inteligență artificială pe baza datelor pacienților cu COVID-19 din terapie intensivă.....	40
2.3.5. Validarea externă a scorurilor predictive la pacienții cu COVID-19 .....	41
2.3.6. Validarea externă a scorurilor de prognostic la pacienții din terapie intensivă cu COVID-19 .....	42
<b>II. Contribuții personale (originale) .....</b>	<b>43</b>
3. Modificările dinamice ale indicilor hematologici derivați sunt factori independenți de prognostic pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă și deces la pacienții critici cu COVID-19.....	43
3.1. Introducere (scop, ipoteză de lucru și obiective specifice) .....	43
3.1.1. Scop .....	43
3.1.2. Ipoteză de lucru.....	43
3.1.3. Obiective specifice.....	43
3.2. Material și metodă.....	44
3.2.1. Tipul studiului.....	44
3.2.2. Populația studiată.....	44
3.2.3. Datele introduse în studiu .....	45
3.2.4. Analiza datelor.....	46
3.2.5. Analiza statistică .....	46
3.3. Rezultate .....	48
3.3.1. Caracteristicile lotului.....	48
3.3.2. Indicatori hematologici și biochimici la admisia în terapie intensivă .....	51

3.3.3. Analiza predictivă utilizând curbele ROC și identificarea valorilor cut-off pentru indicatorii hematologici .....	60
3.3.4. Analiza valorii predictive independente a indicatorilor hematologici utilizând regresia Cox a hazardului proporțional .....	65
3.4. Discuții .....	77
4. Dezvoltarea și validarea internă a unui model de prognostic care prezice mortalitatea din orice cauză la ziua 28 la pacienții critici cu COVID-19 – scorul COVID-SOFA .....	81
4.1. Introducere (scop, ipoteză de lucru, obiective specifice).....	81
4.1.1. Scop .....	81
4.1.2. Ipoteză de lucru.....	81
4.1.3. Obiective specifice.....	81
4.2. Material și metodă.....	82
4.2.1. Tipul studiului.....	82
4.2.2. Populația studiată.....	82
4.2.3. Datele incluse în studiu și principalele evenimente studiate .....	83
4.2.4. Analiza statistică .....	85
4.3. Rezultate .....	86
4.3.1. Caracteristicile lotului studiat .....	86
4.3.2. Construirea modelului predictiv și ecuația scorului COVID-SOFA .....	94
4.3.3. Calibrarea scorului COVID-SOFA.....	98
4.3.4. Puterea discriminativă a scorului COVID-SOFA pentru decesul la 28 de zile .....	99
4.3.5. Calcularea probabilității pentru deces utilizând scorul COVID-SOFA .....	104
4.3.6. Aplicarea noului model pentru predicția mortalității la 60 de zile .....	104
4.4. Discuții .....	106
5. Parametrii hematologici și procalcitonina ca discriminanți între sepsisul viral secundar COVID-19 și sepsisul bacterian secundar pneumoniei bacteriene ....	111
5.1. Introducere (scop, ipoteză de lucru, obiective specifice).....	111
5.1.1. Scop .....	111
5.1.2. Ipoteză de lucru.....	111

5.1.1. Scop .....	111
5.1.2. Ipoteză de lucru.....	111
5.1.3. Obiective specifice.....	111
5.2. Material și metodă.....	112
5.2.1. Tipul studiului.....	112
5.2.2. Populația studiată.....	112
5.2.3. Datele introduse în studiu .....	113
5.2.4. Analiza statistică.....	114
5.3. Rezultate .....	115
5.3.1. Caracteristicile lotului.....	116
5.3.2. Analiza parametrilor hematologici și a procalcitoninei la momentul diagnosticului sepsisului .....	119
5.3.3. Abilitatea de discriminare între sepsisul bacterian și sepsisul viral a parametrilor hematologici și procalcitoninei .....	122
5.3.4. Parametrii hematologici și procalcitonina ca markeri de severitate – corelații cu scorul SOFA.....	126
5.4. Discuții.....	128
6. Concluzii și contribuții originale și inovative ale tezei.....	134
6.1. Concluzii .....	134
6.2. Contribuții originale și inovative ale tezei .....	137
<b>Bibliografie.....</b>	<b>140</b>
<b>Anexe .....</b>	<b>165</b>
Anexa 1 (Articolul 1).....	165
Anexa 2 (Articolul 2).....	184
Anexa 3 (Articolul 3).....	202

## Introducere

În Martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății declară pandemia SARS-CoV-2. COVID-19 este o boală infecțioasă, virală, manifestată în general prin pneumonie, pacienții fiind spitalizați cel mai frecvent pentru insuficiență respiratorie. Dezvoltarea insuficienței acute de organ în COVID-19 asociată cu o creștere  $\geq 2$  puncte a scorului SOFA definește sepsisul viral secundar infecției cu SARS-CoV-2. Deși cei mai mulți autori consideră COVID-19 o boală în principal pulmonară, dovezile științifice susțin ipoteza unei interesări semnificative sau chiar primare a sistemului vascular și hematologic. Celulele hematologice au un rol cheie în inițierea și propagarea imunotrombozei și furtunii de citokine din COVID-19. Identificarea unor corespondenți clinici care să oglindească modificările fiziopatologice premergătoare apariției insuficienței respiratorii și consecutiv, a insuficienței multiple de organ, ar putea facilita: intervențiile terapeutice precoce și prevenția evoluției către formele severe și critice, monitorizarea și spitalizarea la timp a pacienților la risc, reducerea mortalității.

De asemenea, evoluția pandemiei SARS-CoV-2 a reprezentat o provocare pentru toate sistemele medicale, indiferent de capacitate sau indici de performanță. SARS-CoV-2 este un virus cu contagiozitate crescută, iar lipsa prevenției prin vaccinare, cât și a terapiilor antivirale specifice au reprezentat factori favorizanți pentru numărul crescut de spitalizări, precum și pentru admisia în terapie intensivă. Mai mult, necesarul crescut de suport respirator a depășit în cele mai multe țări numărul de paturi sau ventilatoare mecanice disponibile. Astfel, în timpul valurilor pandemice, cele mai multe sisteme medicale au stabilit protocoale pentru managementul situației de criză. În cadrul acestor protocoale au fost introduși factori sau scoruri de severitate și prognostic pentru a stabili triajul pacienților precum și prioritatea de acordare a îngrijirilor în secțiile de terapie intensivă. Având în vedere numărul mare de cazuri severe și critice, admisia în terapie intensivă pe baza unor criterii stabilite mai mult sau mai puțin arbitrar ridică problema validării acestora. Astfel, este necesară analiza atât prospectivă, cât și retrospectivă pentru a cuantifica performanța discriminativă a acestor criterii.

Având în vedere interesul științific crescut pentru aceste domenii de cercetare clinică, una dintre ipotezele de lucru ale acestei Teze de doctorat este că alterările calitative și cantitative ale parametrilor hematologici pot fi utile în evaluarea severității și prognosticului pacienților cu sepsis viral admiși în terapie intensivă. Astfel, am studiat valoarea predictivă

a dinamicii tulburărilor hematologice de la momentul admisiei și pe parcursul șederii în terapie intensivă. Caracterul original și inovativ al acestui studiu a fost dat de raportarea puterii predictive și identificarea unor valori cut-off pentru parametrii hematologici derivați (raportul neutrofile-limfocite, indexul inflamator sistemic, raportul neutrofile-limfocite derivat, raportul trombocite-limfocite și raportul monocite-limfocite) evaluați în dinamică. Mai mult, aceste valori cut-off ale indicilor hematologici derivați au reprezentat factori independenți de prognostic pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă și deces în urma analizei multivariate. Prin raportarea acestor rezultate mi-am atins unul dintre obiectivele majore din cadrul studiului doctoral.

O altă direcție de cercetare în cadrul Tezei de doctorat a fost extinderea analizei pentru identificarea factorilor independenți de risc pentru deces de orice cauză la ziua 28 pe baza datelor demografice, clinice și paraclinice de la momentul admisiei în terapie intensivă. În urma analizei multivariate Cox a hazardului proporțional, factorii independenți asociați cu decesul de orice cauză la ziua 28 au fost vârsta, raportul neutrofile-limfocite și scorul SOFA la momentul admisiei. Pe baza coeficienților de regresie am derivat ecuația noului scor COVID-SOFA. Modelul a fost bine calibrat, validat intern și a avut putere predictivă superioară scorului SOFA pentru decesul la ziua 28. Mai mult, am demonstrat că utilizarea repetitivă a scorului pe parcursul șederii în terapie intensivă este asociată cu o creștere semnificativă a capacității predictive pentru deces. Prin aplicarea modelului pentru studiul mortalității de orice cauză la ziua 60 am obiectivat reproductibilitatea și menținerea puterii predictive a scorului COVID-SOFA. În cele din urmă, am derivat ecuația Cox pentru a putea calcula probabilitatea de deces la zilele 28, respectiv 60. Pe baza rezultatelor obținute, am reușit să ating un alt obiectiv major al cercetării doctorale.

Având în vedere că diagnosticul diferențial al sepsisului secundar pneumoniei este dificil, prezentarea clinică putând fi foarte similară pentru agenții etiologici bacterieni sau virali, am decis să derulez în cadrul cercetării doctorale un studiu care să evalueze într-o manieră extensivă capacitatea discriminativă a parametrilor hematologici și a procalcitoninei între cele două entități anterior menționate. În acest studiu am inclus pacienți cu sepsis viral secundar COVID-19 și pacienți cu sepsis bacterian secundar pneumoniei bacteriene. Procalcitonina și lărgimea distribuției eritrocitare au avut putere discriminativă foarte bună. Mai mult, aceștia au fost puternic corelați cu severitatea bolii. Astfel, caracterul inovativ al acestui studiu este reprezentat de rezultatele obținute pentru lărgimea distribuției eritrocitare. Mai mult, aceste rezultate susțin afectarea particulară a eritrocitelor în sepsisul bacterian. În cele din urmă, unii parametrii hematologici au avut abilitate discriminativă bună, precum

leucocitele, neutrofilele și monocitele, pe când alți parametri și indicii hematologici derivați au avut capacitate diagnostică redusă sau absentă.

Rezultatele prezentate în cadrul acestei Teze de doctorat aduc o contribuție semnificativă în ceea ce privește studiul factorilor de severitate și prognostic la pacienții cu COVID-19 din terapie intensivă. De asemenea, dezvoltarea unui scor de prognostic și a unei ecuații de calculare a probabilității decesului oferă un nou instrument clinic valoros care poate fi utilizat în managementul acestor pacienți. În cele din urmă, analiza comparativă a alterărilor hematologice induse de sepsisul viral și bacterian oferă noi perspective în acest domeniu și subliniază existența unor mecanisme fiziopatologice distinctive. Astfel, diagnosticul de sepsis și consecutiv, abordarea terapeutică vor putea fi individualizate.



## **I.1. PARTEA GENERALĂ (stadiul actual al cunoașterii)**

### **1. Sepsisul viral secundar sindromului respirator acut cu noul coronavirus (COVID-19)**

Sepsisul reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial [1], estimându-se că afectează aproximativ 30 de milioane de oameni anual cu până la 5 milioane de decese [2]. Mortalitatea raportată a pacienților critici cu COVID-19 a avut o variabilitate mare, între 13–86% [3], până la peste 90% în anumite subgrupuri [4].

Deși este considerată în principal o boală a sistemului respirator, pe baza datelor publicate, s-a observat că în COVID-19 afectarea este multisistemică și prezintă un tablou clinic și biologic polimorf [5]. Formele severe sau critice de COVID-19 sunt considerate o formă de sepsis viral [6]. În comparație cu sepsisul bacterian, sunt descrise diferențe importante privind răspunsul inflamator sistemic, injuria organică și evoluția bolii. Mai mult, sepsisul viral secundar altor agenți virali prezintă fenotipuri distincte [7–9].

Sistemul hematologic reprezintă un element cheie în patogeneza infecției cu SARS-CoV-2. Extensia alterărilor hematologice induse de COVID-19 influențează semnificativ evoluția bolii, precum și prognosticul acestor pacienți [5, 9–25]. Există o relație strânsă între alterările cantitative și calitative ale celulelor sanguine circulante și endoteliopatia urmată de tromboinflamație la pacienții cu forme severe sau critice de COVID-19 [11, 13–15, 26]. Mai mult, fenotipuri distincte au fost descrise în funcție de magnitudinea răspunsului sistemului hematologic la agresiunea SARS-CoV-2 [10, 13].

Neutrofilele sunt implicate în fiziopatologia COVID-19 prin: recrutare și activare exagerată, formarea capcanelor neutrofilice extracelulare – NEToza, activarea inflamazomului și eliberarea microparticulelor neutrofilice. [12–14, 27, 28]. Limfocitele au un rol central în imunopatologia sepsisului viral secundar infecției cu SARS-CoV-2. Atât tulburările cantitative, cât și cele calitative caracterizează fenotipuri diferite ale sepsisului viral, au rol în triajul pacienților, prezic evoluția bolii, precum și severitatea, riscul de suprainfecție și decesul [29–32].

Endoteliopatia și imunotromboza reprezintă o caracteristică distinctă a sepsisului viral din COVID-19 având mecanisme specifice, dar și comune celor din sepsisul bacterian [15]. Endotelita sau capilarita poate apărea secundar injuriei directe și indirecte. Injuria directă poate fi explicată de prezența receptorilor ACE2 și a TMPRSS2 pe suprafața celulelor endoteliale [9, 19, 24, 33, 34]. Consecutiv injuriei endoteliale, apare statusul hipercoagulabil

cu formarea microtrombozelor [9]. Leziunile indirecte apar, în principal, secundar statusului proinflamator. Într-un final, disfuncția vasculară și tromboinflamația sunt susținute prin bucle de feedback pozitiv, rezultatul final fiind insuficiența de organ și/sau evenimentul trombotic major [15].

## **2. Factori de severitate și prognostic în sepsisul secundar COVID-19**

Evoluția pandemiei SARS-CoV-2 a determinat sistemele medicale să pună bazele unui management al situației de criză. În cadrul acestuia, a fost necesară dezvoltarea unor instrumente de diagnostic și triaj în ceea ce privește pacienții critici [35, 36]. Având în vedere frecvența mare de admisie în secția de terapie intensivă (32-40%), precum și mortalitatea crescută (până la 86%) [3], acordarea îngrijirilor pe baza unor criterii stabilite mai mult sau mai puțin arbitrar ridică problema validării acestora [35–37].

Datele socio-demografice precum sexul, vârsta, rasa, etnia sau mediul de proveniență au reprezentat factori de risc independenți pentru forme severe sau critice de COVID-19, admisie în terapie intensivă, precum și o mortalitate mai ridicată [4, 38–51].

Comorbiditățile și alți factori clinici au fost raportate ca factori independenți de risc pentru severitatea sau progresia bolii către forme severe și critice, admisia în terapie intensivă, necesarul de ventilație mecanică, necesarul de terapii suportive ale altor organe, sechelele pe termen lung și deces [38–42, 44, 46, 49–51].

Parametrii de laborator precum ALT, AST, GGT, bilirubina, albumina, LDH, CK, CK-MB, troponina I și T, creatinina, ureea sau porțiunea azotată a ureei (BUN), proteinuria și hematuria sunt indicatori de injurie acută organică. Acestea sunt asociate cu severitatea și progresia bolii, pot prezice spitalizarea, admisia în terapie intensivă, necesarul de terapie de substituție organică, precum și decesul sau complicațiile pe termen lung [3, 4, 18, 19, 24, 26, 38–41, 46, 49, 50, 52–62].

Zinellu și colab. [63] au condus o meta-analiză pe 71 de studii și au analizat factorii hematologici asociați cu progresia bolii și mortalitatea la pacienții cu COVID-19. Neutrofilia (HR: 1.62, (1.46; 1.80)), limfopenia (HR: 1.62: (1.27; 2.08)) și trombocitopenia (HR: 1.74 (1.36; 2.22)) au fost independent asociate cu mortalitatea și progresia bolii la pacienții cu COVID-19 [63]. Mai mult, lărgimea distribuției eritrocitare și lărgimea distribuției monocitare au valoare predictivă pentru deces și progresia către formele severe la acest grup de pacienți [64, 65]. NLR este cel mai studiat indicator hematologic, fiind variabila asociată cel mai frecvent cu severitatea (96% din studii) și mortalitatea în analizele care au inclus

pacienți cu COVID-19 [62]. Într-o meta-analiză ce a inclus 2967 de pacienți, NLR a avut o AUC pentru predicția decesului de 0.90. Pentru o valoare cut-off  $\geq 6.5$ , raportul pozitiv de probabilitate a fost de 6.3, iar *diagnostic odds ratio* a fost de 32 [66]. Mai mult, Simadibrata și colab. au raportat o valoare a rației hazardului pentru deces a NLR de 2.74 (95% CI, 0.98 – 7.66) într-o meta-analiză ce a inclus 6033 de subiecți din 15 studii [67].

Scorul SOFA reprezintă unul dintre criteriile de diagnostic al sepsisului conform Sepsis-3 [68]. În sepsisul viral secundar infecției severe cu SARS-CoV-2, scorul SOFA a avut o valoare discriminatorie inadecvată în ceea ce privește prognosticul pentru deces sau triajul pentru inițierea/alocarea ventilației mecanice. Astfel, scorul SOFA ar trebui utilizat cu precauție în aceste situații [37, 69, 70].

Lombardi și colaboratorii au efectuat validarea externă a 32 de scoruri de prognostic (mortalitatea la 30 de zile în spital sau admisia în terapie intensivă) la pacienții cu COVID-19 raportate în literatură [71]. Dintre cele 32 de scoruri studiate, 19 au avut o valoare predictivă semnificativ mai mică la momentul validării externe, față de puterea discriminativă raportată inițial. Pentru mortalitatea în spital, doar 7 scoruri au menținut o valoare a AUROC peste 0.75 la validarea externă [71].

Meijs și colab. a efectuat validarea externă a 8 scoruri pe 551 pacienți cu COVID-19 admiși în terapie intensivă din cohorta *Euregio Intensive Care COVID*. Mortalitatea la nivelul întregului lot a fost de 36% [72]. Scorul 4C Mortality Score [73] a avut cea mai bună putere discriminativă pentru deces cu (AUC; 0.70, 0.64–0.76) și calibrare moderată. Puterea discriminativă observată în acest studiu este mai mică față de cea raportată de autorii care au dezvoltat scorul precum și de Lombardi și colab [71]. În cele din urmă, riscul de bias al acestui scor a fost considerat neclar de către autori.

Scorurile de severitate și prognostic utilizate frecvent la pacienții critici, precum CURB-65 [74], APACHE II [75] și SOFA [76] au avut capacitate predictivă redusă cu AUC de 0.68 (0.64–0.73), 0.65 (0.60–0.69), respectiv 0.62 (0.56–0.68).

Buttia și colab. [77] au publicat recent un review sistematic privind modelele prognostice cu putere predictivă pentru severitatea și mortalitatea pacienților cu COVID-19. Acest review sistematic a inclus 314 studii în care au fost raportate un total de 353 modele. Dintre acestea, doar 37 au fost efectuate pe pacienți din terapie intensivă, iar autorii atrag atenția că 99.4% dintre modelele predictive sunt la risc crescut de bias. Mai mult, doar 17.5% dintre studii au aderat la ghidurile TRIPOD (Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis) de raportare a modelelor predictive [78].

## **II. Contribuții personale (originale)**

### **3. Studiul I: Modificările dinamice ale indicilor hematologici derivați sunt factori independenți de prognostic pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă și deces la pacienții critici cu COVID-19**

#### **3.1. Introducere (scop, ipoteză de lucru și obiective specifice)**

Sistemul hematologic reprezintă un element cheie în progresia către formele severe și critice de COVID-19. Pe baza datelor de fiziopatologie și biologie moleculară din literatură, tulburările calitative și cantitative preced sau sunt factorul declanșator al furtunii de citokine, precum și a imunotrombozei. Astfel, identificarea clinică timpurie poate prezice evoluția către forme critice (implicit, necesarul de suport ventilator invaziv) sau deces.

Obiectivul acestui studiu a fost identificarea relației dintre dinamica alterărilor indicilor hematologici (NLR, dNLR, SII, PLR și MLR) și evenimentele studiate (necesarul de suport ventilator invaziv și deces), precum și puterea predictivă a fiecărui indice hematologic în parte.

#### **3.2. Material și metodă**

Acesta este un studiu multicentric, observațional și retrospectiv ce a inclus 272 de pacienți cu forme severe și critice de COVID-19. Analiza datelor a fost realizată în funcție de cele două evenimente studiate: (I) necesarul de ventilație mecanică invazivă și (II) decesul. Pacienții din primul grup au fost divizați în 3 subgrupuri: (1) pacienți ventilați mecanic invaziv la admisia în terapie intensivă, (2) pacienți care au necesitat inițierea ventilației mecanice pe parcursul șederii în terapie intensivă și (3) pacienți care nu au necesitat ventilație mecanică invazivă pe parcursul șederii în terapie intensivă. Pacienții din cel de-al doilea grup au fost clasificați ca supraviețuitori și decedați.

Valorile delta ( $\Delta$ ) ale indicilor hematologici au fost calculate ca: valoarea la 48 ore a unui parametru – valoarea aceluiași parametru la momentul admisiei. Puterea discriminativă a parametrilor hematologici derivați a fost studiată cu ajutorul analizei ROC (Receiver Operating Characteristics). Rezultatele au fost exprimate ca aria de sub curba ROC (AUROC), împreună cu valorile cut-off identificate pe baza indexului Youden. De

asemenea, pentru valorile cut-off stabilite au fost raportate sensibilitatea (Sb.), specificitatea (Sp.), valoarea predictivă pozitivă (VPP) și valoarea predictivă negativă (VPN). Într-un final, parametrii identificați a avea valoare discriminativă la analiza ROC au fost ulterior studiați utilizând regresia multivariată Cox a hazardului proporțional.

### 3.2. Rezultate

În cohorta studiată, subiecții de sex masculin au avut cea mai mare proporție (186/272), fără diferențe semnificative la nivelul grupurilor studiate ( $p > 0.05$ ). Vârsta medie la nivelul întregului lot a fost 62.7 ( $\pm 12$ ) ani, diferența fiind semnificativă statistic pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă între subgrupurile 1 și 3, respectiv 2 și 3: 64.9 ( $\pm 9.9$ ) vs. 65.4 ( $\pm 11$ ) vs. 58.5 ( $\pm 12.4$ ),  $p < 0.0001$ . Aceeași observație am menținut-o și pentru evenimentul deces, pacienții supraviețuitori fiind mai tineri (58.2 ( $\pm 11.8$ ) vs. 66.8 ( $\pm 10.5$ ),  $p < 0.0001$ ). Pacienții ventilați mecanic invaziv la momentul admisiei (grupul 1) și cei care au necesitat ventilație mecanică invazivă pe durata șederii în TI (grupul 2) au avut o mortalitate semnificativ mai mare în comparație cu cei la care nu a fost necesară înstituirea suportului ventilator invaziv (grupul 3) (81.7% și 76.1% vs. 13.3%,  $p < 0.0001$ ).

Valorile indicilor hematologici la admisie nu au putere discriminativă în ceea ce privește necesarul de ventilație mecanică invazivă. Ariile de sub curbă pentru NLR, SII, dNLR, PLR și MLR au variat între 0.521 și 0.573, modelele fiind respinse ( $p > 0.05$ ).

Pe de altă parte, valorile indicilor hematologici la admisie au putere discriminativă redusă pentru deces. Modelele au fost acceptate pentru toți indicatorii introduși în analiză cu valori ale ariei de sub curbă care au variat între 0.572 și 0.621 ( $p < 0.05$ ).

În ceea ce privește predicția pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă, diferențele dintre ariile de sub curbele ROC sunt semnificative ( $p < 0.0001$ ) la 48 de ore comparativ cu cele de la momentul admisiei. Mai mult, capacitatea predictivă a valorilor delta este marginal sau chiar semnificativ crescută (pentru NLR) pentru predicția necesarului de ventilație mecanică invazivă.

Astfel, modelul discriminativ este unul foarte bun pentru  $\Delta$ NLR,  $\Delta$ SII și  $\Delta$ dNLR cu valori ale ariei de sub curbă între 0.826 și 0.876 ( $p < 0.0001$ ). Pentru  $\Delta$ PLR și  $\Delta$ MLR performanța modelului este una bună cu valori ale ariei de sub curbă între 0.713 și 0.774 ( $p < 0.0001$ ) (Figura 3.1., Tabelul III.1).

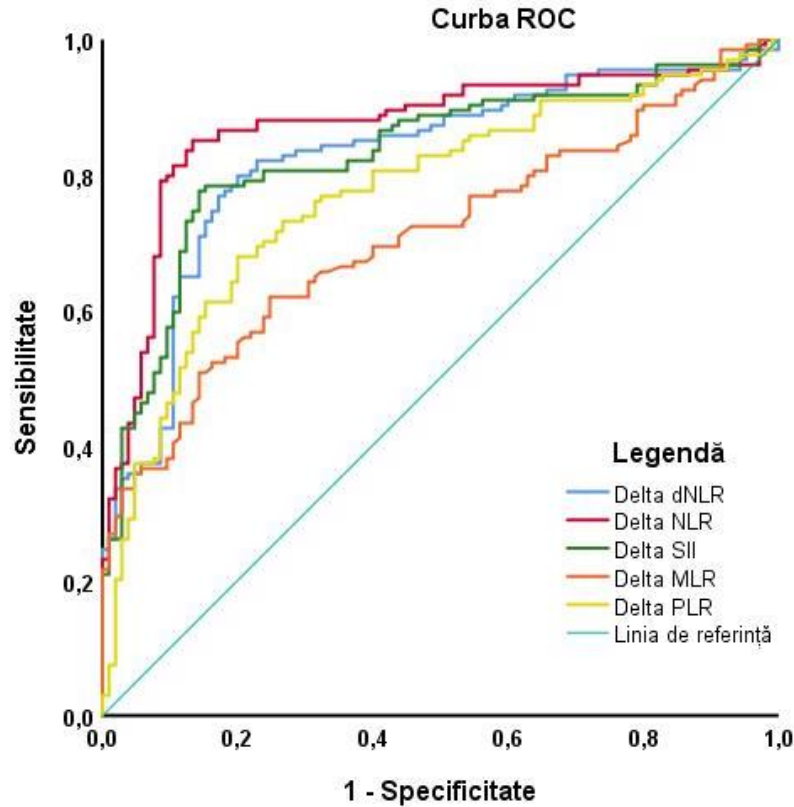


Figura 3.1. Puterea discriminativă pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă a parametrilor hematologici măsurați în dinamică

Tabel III.1. Valorile cut-off ale indicatorilor hematologici ca factori predictivi pentru ventilația mecanică invazivă

Predictia pentru necesarul de IMV								
	AUC	95% CI	<i>p</i>	Cut-off	Sb%	Sp%	VPP%	VPN%
ΔNLR	0.876	0.824-0.920	< 0.0001	>2	79.5	91.4	92.1	78
ΔSII	0.834	0.781-0.887	< 0.0001	>340	79.5	80	83.3	75.7
ΔdNLR	0.826	0.772-0.880	< 0.0001	>1	70.5	84.8	85.3	69.5
ΔPLR	0.774	0.714-0.834	< 0.0001	>50	68.2	79	80.4	66.4
ΔMLR	0.713	0.648-0.778	< 0.0001	>0.1	53.8	81.9	78.9	58.5

În ceea ce privește predicția pentru deces, diferențele dintre ariile de sub curbele ROC sunt semnificative ( $p < 0.0001$ ) la 48 de ore comparativ cu cele de la momentul admisiei. Mai mult, capacitatea predictivă a valorilor la 48 de ore este marginal sau chiar semnificativ crescută (pentru NLR și dNLR) față de valorile delta pentru predicția decesului.

Astfel, modelul discriminativ este unul foarte bun pentru NLR 48h și dNLR 48h cu valori ale ariei de sub curbă între 0.831 și 0.867 ( $p < 0.0001$ ). Pentru SII, PLR și MLR

performanța modelului este una bună cu valori ale ariei de sub curbă între 0.740 și 0.796 ( $p < 0.0001$ ) (Figura 3.2., Tabelul III.2).

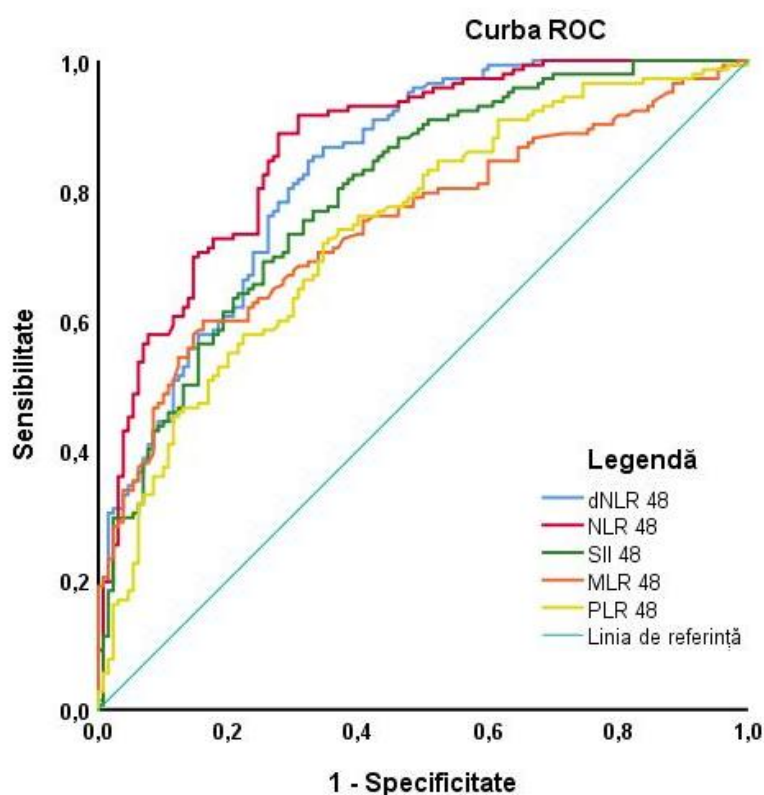


Figura 3.2. Puterea discriminativă pentru deces a parametrilor hematologici măsurați în dinamică

Tabel III.2. Valorile cut-off ale indicatorilor hematologici ca factori predictivi pentru deces

	Predicția pentru deces							
	AUC	95% CI	<i>p</i>	Cut-off	Sb%	Sp%	VPP%	VPN%
NLR 48 h	0.867	0.825-0.909	< 0.0001	>11	86.6	72.3	77.4	83.2
SII 48 h	0.796	0.744-0.848	< 0.0001	>3700	71.8	70.8	72.9	69.7
dNLR 48 h	0.831	0.784-0.879	< 0.0001	>6.93	80.3	70	74.5	76.5
PLR 48 h	0.740	0.682-0.798	< 0.0001	>300	82.4	49.2	63.9	71.9
MLR 48 h	0.747	0.689-0.805	< 0.0001	>0.64	60	80.8	77.3	64.8

Următorii factori au fost introduși în modelele multivariate în funcție de asocierea acestora cu evenimentul la analiza univariată:

- a. **Necesarul de ventilație mecanică invazivă.** Parametrii hematologici au fost ajustați pentru: vârsta > 60 ani, valoarea PCR la 48 ore, necesarul de ventilație

mecanică non-invazivă la admisie, hipoxemia severă la 48 ore ( $P/F < 100$  mmHg), diabetul zaharat și indexul Charlson de comorbiditate.

- b. **Deces:** Parametrii hematologici au fost ajustați pentru: vârsta  $> 60$  ani, indexul Charlson de comorbiditate, scorul SOFA la 48 ore, infecțiile asociate actului medical, valoarea CRP la 48 ore, hipoxemia severă la 48 ore ( $P/F < 100$  mmHg), terapia cu tocilizumab și necesarul de suport ventilator mecanic.

În toate modele pentru predicția necesarului de ventilație mecanică invazivă, necesarul de suport ventilator mecanic non-invaziv la admisie și hipoxemia severă la 48 ore au fost factori independenți de risc cu valori ale rației hazardului între 1.89 și 2.04 pentru NIV și 1.52 și 2.17 pentru hipoxemia severă. Mai mult, în modele pentru  $\Delta$ SII și  $\Delta$ MLR, valoarea proteinei C-reactive a fost un factor predictiv independent (HR = 1.003, 95% CI 1.001 – 1.005,  $p < 0.05$ )

În ceea ce privește indicii hematologici ca factori predictivi pentru IMV, valorile HR au fost următoarele:  $\Delta$ NLR  $> 2$ : HR = 5.05 (95% CI, 3.06-8.33,  $p < 0.0001$ ),  $\Delta$ SII  $> 340$ : HR = 3.56 (95% CI 2.21 – 5.74,  $p < 0.0001$ ),  $\Delta$ dNLR  $> 1$ : HR = 2.61 (95% CI 1.7 – 4.01,  $p < 0.0001$ ),  $\Delta$ PLR  $> 50$ : HR = 1.95 (95% CI 1.29 – 2.93,  $p = 0.001$ ) and  $\Delta$ MLR  $> 0.1$ : HR = 1.73 (95% CI 1.19 – 2.51,  $p = 0.004$ ).

Pentru cel de-al doilea eveniment studiat (decesul), valorile HR la 48 ore, ajustate în analiza multivariată au fost: NLR  $> 11$ : HR = 2.25 (95% CI: 1.31 – 3.86,  $p = 0.003$ ), SII  $> 3700$ : HR = 1.68 (95% CI: 1.13 – 2.49,  $p = 0.01$ ), dNLR  $> 6.93$ : HR = 1.89 (95% CI: 1.2 – 2.98,  $p = 0.005$ ), PLR  $> 300$ : HR = 1.66 (95% CI: 1.04 – 2.64,  $p = 0.025$ ), MLR  $> 0.64$ : HR = 1.49 (95% CI 1.003 – 2.2,  $p = 0.048$ ).



## **4. Studiul II: Dezvoltarea și validarea internă a unui model de prognostic care prezice mortalitatea din orice cauză la ziua 28 la pacienții critici cu COVID-19 – scorul COVID-SOFA**

### **4.1. Introducere (scop, ipoteză de lucru, obiective specifice)**

Factorii clinici și paraclinici la momentul admisiei sunt corelați cu severitatea, progresia bolii și mortalitatea la pacienții critici cu COVID-19. Scorul SOFA are putere discriminativă mai redusă pentru severitate și mortalitate la pacienții cu sepsis viral secundar COVID-19. Dacă în cohorta studiată scorul SOFA va avea putere discriminativă redusă pentru deces la ziua 28, dar semnificativă, este posibil să modific scorul SOFA într-o manieră care să reflecte mai bine particularitățile pacienților cu sepsis viral secundar COVID-19.

Obiectivul acestui studiu este de a reproduce metodologia scorului CLIF-SOFA, pentru a îmbunătăți valoarea predictivă a scorului SOFA la pacienții cu COVID-19 prin adăugarea unor parametri identificați a fi factori independenți de prognostic.

### **4.2. Material și metodă**

Acesta este un studiu observațional, retrospectiv, de cohortă în care au fost incluși 425 de pacienți cu COVID-19 admiși în secțiile de terapie intensivă (4 secții independente) din două centre terțiare: Spitalul Universitar de Urgență Elias și Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”.

Modelele predictive au fost construite utilizând regresia Cox a hazardului proporțional. Datele au fost introduse în regresie folosind metoda ascendentă, în trepte (*forward stepwise*). Variabilele au fost reținute în model dacă valoarea  $p < 0.05$  și eliminate dacă  $p > 0.1$ . Următoarele variabile au fost introduse în model: vârsta, raportul neutrofile-limfocite (NLR), scorul SOFA, PCR, D-dimerii, feritina și sexul. Ecuația scorului COVID-SOFA a fost calculată pe baza coeficienților de regresie. Pentru a evalua calibrarea modelului (*goodness-of-fit*) am utilizat testul Hosmer-Lemeshow.

Pentru a compara modelul obținut cu cel original al scorului SOFA am folosit criteriul de informare Akaike (AIC), criteriul de informare bayesian (BIC) și testul raportului de probabilitate (*likelihood ratio test*).

Puterea discriminativă a fost evaluată utilizând statistica de concordanță (indexul C al lui Harrell sau Harrell C-index, analiza curbelor ROC (AUROC), analiza curbelor Precision-Recall (AUPRC) și rata de îmbunătățire a erorii de predicție. Ariile de sub curbă pentru

scorul SOFA și pentru scorul COVID-SOFA au fost comparate utilizând metoda descrisă de DeLong și colab. [79]. Ariile de sub PRC (AUPRC) au fost comparate utilizând *bias-corrected accelerated bootstrapping* (BC(a) la rată de reeșantionare = 1000 reiterări). Diferența dintre cele două curbe a fost considerată semnificativă dacă ambele limite ale intervalului de confidență 95% ale BC(a) au fost pozitive și  $> 0$ . Rata de îmbunătățire a erorii de predicție a fost calculată după următoarea formulă:  $100 \times (\text{Indexul C-Harrell}_{\text{COVID-SOFA}} - \text{Indexul C-Harrell}_{\text{SOFA}}) / (1 - \text{Indexul C-Harrell}_{\text{SOFA}})$  [80]. Valoarea acesteia a fost exprimată ca procent.

În fine, probabilitatea mortalității a fost calculată pe baza ecuației Cox [81]:

Rescrisă pentru scorul COVID-SOFA:

$$S(t) = 1 - e^{-[CI(t) \times \exp(\beta(t) \times \text{COVID-SOFA})]}$$

Unde,  $t$  = punctul de timp pentru probabilitatea supraviețuirii (ziua 28);  $CI(t)$  = nivelurile de bază ale hazardul cumulativ pentru timpul dat;  $\exp(\beta(t) \times \text{COVID-SOFA})$  = indexul de probabilitate;  $\exp\beta(t) = \exp\beta$  pentru scorul COVID-SOFA la momentul de timp dat multiplicat cu valoarea calculată a scorului COVID-SOFA.

Validarea internă a fost efectuată prin *bias-corrected accelerated bootstrapping* (BC(a) la rată de reeșantionare = 1000 reiterări) pentru calibrare, regresia Cox și PRC. Modelul a fost considerat semnificativ dacă ambele limite ale intervalului de confidență 95% ale BC(a) au fost pozitive și  $> 0$ .

### 4.3. Rezultate

Vârsta mediană a întregului lot a fost de 64 ani [55-57] (Figura 4.2.), iar 68.2% dintre pacienți au fost de sex masculin. La admisia în terapie intensivă, 51 (12%) pacienți au fost ventilați mecanic invaziv (IMV), 225 (52.9%) au fost ventilați mecanic non-invaziv (NIV) și 149 (35.1%) au necesitat oxigenoterapie cu flux înalt (HFOT). Mediana scorului SOFA la admisie pentru întregul lot a fost de 4 [3-5] puncte. Au fost observate diferențe semnificative statistic între pacienții IMV, NIV și HFOT (8 [6-9] vs. 4 [3-5] vs. 3 [2-3] puncte,  $p < 0.001$ ).

Pentru modelul final, softul statistic a ales ca factori independenți de predicție vârsta (Figura 4.11.), valoarea raportului neutrofile-limfocite (Figura 4.12.) și scorul SOFA (Figura 4.13.). Pe baza coeficienților de regresie, următoarea ecuație a fost calculată:

$$\text{Scorul COVID-SOFA} = 10 \times [0.037 \times \text{Vârsta} + 0.347 \times \ln(\text{NLR}) + 0.16 \times \text{SOFA}]$$

Valoarea obținută între paranteze este înmulțită cu 10 și rotunjită pentru a facilita valoarea finală a scorului SOFA. Modelul final a fost bine calibrat pentru mortalitatea la ziua 28 ( $\chi^2$  Hosmer–Lemeshow = 5.45,  $p = 0.7$ ). În Tabelul IV.1. este sumarizat modelul complet al regresiei Cox pentru scorul COVID-SOFA.

Tabelul IV.1. Modelul final al regresiei Cox și validarea prin bias corrected accelerated bootstrapping

Evenimentul=decesul la ziua 28 de la admisie	Regresia Cox a hazardului proporțional Metoda: ascendentă, în trepte				(BC(a)) bootstrapping (reeșantionare=1000 cazuri)			
	Covariata	$\beta$	p	HR	95% CI Exp(b)	$\beta$	Bias	p
Vârsta	0.037	<0.001	1.038	1.026 – 1.05	0.037	0.001	0.001	0.025 – 0.052
ln(NLR)	0.347	0.001	1.415	1.167 – 1.717	0.347	0.002	0.002	0.181 – 0.597
SOFA la admisie	0.16	<0.001	1.176	1.107 – 1.248	0.16	0.001	0.001	0.095 – 0.214

Evenimentul a fost codificat cu 1 și a reprezentat decesul în perioada de 28 de zile de la admisia în terapie intensivă ; BC(a) = bias corrected accelerated;  $\beta$  = coeficientul de regresie; HR = rația hazardului; 95% CI = interval de confidență 95%; ln = natural logarithm; NLR = raport neutrofile-limfocite ; ln = logaritm natural

Tabelul IV.2. Analiză comparativă a puterii discriminative a scorurilor COVID-SOFA și SOFA

Mortalitatea de orice cauză la ziua 28								
	Index-C, 95% CI	Dif. Index-C	Predicția erorii	AUROC 95% CI	Dif.* AUROC	$P^*$	AUPRC 95% CI	Dif. AURPC 95% BC(a) CI
C-SOFA Admisie TI	0.697 0.662–0.731			0.796 0.755–0.833			0.813 0.757–0.858	0.079
		0.058	16.06%		0.097	<0.001		
SOFA Admisie TI	0.639 0.605–0.672			0.699 0.653–0.742			0.734 0.674–0.787	0.066–0.094
C-SOFA 48 h	0.733 0.700–0.765			0.862 0.826–0.893			0.870 0.820–0.907	0.086
		0.045	14.42%		0.074	<0.001		
SOFA 48 h	0.688 0.654–0.723			0.788 0.746–0.826			0.784 0.727–0.832	0.07–0.11

\* DeLong [79]; C-SOFA = COVID-SOFA AUROC = area de sub curba ROC, AUPRC = area de sub curba Precision-Recall, 95% CI = 95% confidence interval, BC(a) = bias-corrected accelerated bootstrapping

Probabilitatea pentru deces în funcție de criteriul de timp ales a fost calculată utilizând ecuația Cox [81] rescrisă pentru scorul COVID-SOFA:

$$S(t) = 1 - e^{[-CI(t) \times \exp(\beta(t) \times \text{COVID-SOFA})]}$$

Coeficienții pentru scorul COVID-SOFA la admisia în terapie intensivă:

$$CI(\text{ziua } 28) = 0.017; \exp(\beta)(\text{ziua } 28) = 1.1045$$

Coeficienții pentru scorul COVID-SOFA la admisia în terapie intensivă:

$$CI(\text{ziua } 28) = 0.010; \exp(\beta)(\text{ziua } 28) = 1.1134$$

## **5. Studiul III: Parametrii hematologici și procalcitonina ca discriminanți între sepsisul viral secundar COVID-19 și sepsisul bacterian secundar pneumoniei bacteriene**

### **5.1. Introducere (scop, ipoteză de lucru, obiective specifice)**

Răspunsul inflamator sistemic și implicit, modificările imunologice, prezintă particularități distincte în cele două tipuri de sepsis. Parametrii hematologici evaluează răspunsul gazdei la infecție. Magnitudinea acestui răspuns poate diferenția cele două entități clinice pe baza alterărilor parametrilor hematologici și a procalcitoninei.

Obiectivul acestui studiu este de a identifica valoarea discriminativă a parametrilor hematologici și a procalcitoninei între sepsisul viral și sepsisul bacterian.

### **5.2. Material și metodă**

Pentru a testa abilitatea discriminativă a parametrilor hematologici, am condus analiza ROC cu calcularea ariei de sub curbă (AUC sau AUROC) pentru fiecare indicator în parte. Pentru fiecare variabilă, valoarea cut-off a fost calculată utilizând indexul Youden. Mai mult, sensibilitatea (Sb%) și specificitatea (Sp%) au fost calculate pentru valoarea cut-off identificată. În cele din urmă, puterea discriminativă și diagnostică a fost raportată sub forma raportului pozitiv de probabilitate (+LR, *positive likelihood ratio*) și raportului negativ de probabilitate (-LR, *negative likelihood ratio*). Analiza bivariată utilizând coeficientul Spearman rho a fost utilizată pentru a studia corelația rangurilor dintre două variabile continue independente.

### **5.3. Rezultate**

Vârsta mediană a întregului lot a fost de 68 ani [58-77], cu o diferență semnificativă între cele două grupuri. Pacienții cu sepsis bacterian au avut valori mediene mai mari pentru vârstă comparativ cu pacienții cu sepsis viral ( $p < 0.001$ ).

Dintre parametrii hematologici studiați, procalcitonina a avut cea mai bună abilitate discriminativă dintre toți parametrii mășurați cu o valoare a AUROC 0.92 (95% CI: 0.87–0.95). Astfel, modelul are valoare predictivă excelentă. RDW% a avut o putere discriminativă foarte bună cu o valoare a ariei de sub curbă de 0.87 (95% CI: 0.82–0.91,  $p < 0.001$ ).

Similar cu sepsisul bacterian, o valoare mai crescută a procalcitoninei este asociată cu scoruri SOFA mai mari (coeficientul Spearman rho = 0.58 (95% CI: 0.46–0.68), p < 0.001) la pacienții cu sepsis viral.

Tabelul V.1. Analiza discriminativă a parametrilor hematologici și a procalcitoninei

	<b>AUROC</b>	<b>Index</b>	<b>Cut-off</b>	<b>Sb%</b>	<b>Sp%</b>	<b>+LR</b>	<b>-LR</b>
	<b>95% CI</b>	<b>Youden</b>	<b>95% CI</b>	<b>95% CI</b>	<b>95% CI</b>	<b>95% CI</b>	<b>95% CI</b>
		<b>95% CI</b>					
<b>PCT</b>	0.92	0.71	> 1.49	76.6%	94.2	13.22	0.25
(p<0.001)	0.87–0.95	0.61–0.77	1.28–1.9	68.2–83.7	88.9–97.5	6.7–21.1	0.18–0.35
<b>RDW%</b>	0.87	0.66	> 14.8	80.7%	85.5%	5.56	0.23
(p<0.001)	0.82–0.91	0.57–0.75	14.6–15.2	72.6–87.2	78.5–90.9	3.68–8.42	0.16–0.33
<b>Leucocite</b>	0.78	0.5	>16	64.5%	85.5%	4.45	0.41
(p<0.001)	0.72–0.83	0.4–0.58	14.4–17.3	55.4–72.9	78.5–90.9	2.91–6.81	0.32–0.53
<b>Monocite</b>	0.77	0.44	>0.69	63.2%	81.2%	3.35	0.45
(p<0.001)	0.71–0.82	0.32–0.52	0.55–0.9	53.6–72	73.6–87.3	2.31–4.87	0.35–0.58
<b>Neutrofile</b>	0.76	0.49	>14.1	64.5%	84.1%	4.05	0.42
(p<0.001)	0.7–0.82	0.37–0.57	10.9–14.9	55.4–72.9	76.9–89.7	2.7–6.07	0.33–0.54
<b>Eozinofile</b>	0.72	0.43	>0.001	66.1%	76.8%	2.85	0.44
(p<0.001)	0.6–0.7	0.32–0.54	0.00–0.001	57.1–74.4	68.9–83.6	2.1–4	0.34–0.57
<b>PLR</b>	0.71	0.35	≤259	65.3%	69.6%	2.15	0.5
(p<0.001)	0.64–0.76	0.23–0.43	226–392	56.3–73.6	61.2–77.1	1.62–2.85	0.38–0.65
<b>MLR</b>	0.69	0.34	>0.73	61%	72.9%	2.25	0.54
(p<0.001)	0.61–0.75	0.19–0.4	0.59–1.17	51.8–69.6	64.3–80.3	1.64–3.08	0.42–0.68
<b>Bazofile</b>	0.68	0.27	>0.01	67.7%	59.4%	1.67	0.54
(p<0.001)	0.6–0.72	0.17–0.39	0.001–0.02	58.8–75.9	50.7–67.7	1.32–2.11	0.41–0.73
<b>Trombocite</b>	0.67	0.28	≤189	51.6%	76.8%	2.23	0.63
(p<0.001)	0.6–0.73	0.16–0.36	169–281	42.5–60.7	68.9–83.6	1.57–3.15	0.51–0.77
<b>Limfocite</b>	0.6	0.21	>0.85	58.1%	63%	1.57	0.67
(p=0.005)	0.53–0.7	0.09–0.3	0.33–1.04	48.9–66.9	54.4–71.1	1.21–2.05	0.52–0.85
<b>NLR</b>	0.59	0.18	>27.24	25%	93.5%	3.83	0.8
(p=0.01)	0.52–0.66	0.09–0.25	24.5–38.4	17.7–33.6	88–97	1.9–7.73	0.72–0.9
<b>iGr</b>	0.58	0.17	>0.14	50.8%	66%	1.49	0.75
(p=0.023)	0.52–0.67	0.08–0.24	0.01–0.41	41.7–59.9	57.4–73.8	1.12–1.99	0.6–0.93
<b>SII</b>	0.54						
(p<0.32)	0.46–0.6	–	–	–	–	–	–
<b>dNLR</b>	0.52						
(p<0.59)	0.47–0.58	–	–	–	–	–	–

AUROC = aria de sub curba ROC, 95% CI = interval de confidență 95%, Sb% = sensibilitate, Sp% = specificitate, +LR = positive likelihood ratio/raportul pozitiv de probabilitate, -LR = negative likelihood ratio/raportul negativ de probabilitate, RDW% = lărgimea distribuției eritrocitare, NLR = raportul neutrofile-limfocite, dNLR = raportul neutrofile-limfocite derivat, MLR = raportul monocite-limfocite, PLR = raportul trombocite-limfocite, iGr = granulocite imature, SII = index inflamator sistemic

## 6. Concluzii și contribuții originale și inovative ale tezei

### 6.1. Concluzii

În studiul I „*Modificările dinamice ale indicilor hematologici derivați sunt factori independenți de prognostic pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă și deces la pacienții critici cu COVID-19*” am prezentat rezultate importante privind puterea predictivă pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă și deces a indicilor hematologici derivați. Aceste rezultate susțin ipoteza unui rol cheie al celulelor hematologice în progresia COVID-19 către forme critice și deces. Caracterul original al acestui studiu este susținut și de metodologia prin care am reușit să identific valori cut-off pentru măsurătorile dinamice ale acestor parametri și să stabilesc puterea predictivă independentă prin analiza multivariată cu factorii de confuzie. Astfel, consider că rezultatele pe care le-am raportat au susținut ipoteza de lucru, iar obiectivele propuse la momentul inițierii acestui studiu au fost îndeplinite.

În studiul II „*Dezvoltarea și validarea internă a unui model de prognostic care prezice mortalitatea din orice cauză la ziua 28 la pacienții critici cu COVID-19 – scorul COVID-SOFA*” am raportat rezultate privind construirea unui nou scor pentru predicția decesului la pacienții cu sepsis viral secundar COVID-19 admiși în terapie intensivă. În cohorta studiată, scorul SOFA a avut putere predictivă modestă pentru decesul de orice cauză la ziua 28 după admisia în terapie intensivă, confirmând una dintre ipotezele de lucru. Vârsta și valorile NLR și ale scorului SOFA la admisia în terapie intensivă au fost factorii independent asociați cu mortalitatea de orice cauză la ziua 28 în urma analizei multivariate. Scorul COVID-SOFA a fost superior scorului SOFA, cu putere discriminativă semnificativ mai mare și eroare de predicție îmbunătățită. Mai mult, acuratețea acestui scor a crescut semnificativ atunci când a fost utilizat într-o manieră repetitivă și dinamică, confirmând ipotezele de lucru la momentul inițierii studiului, precum și unele dintre cele enunțate în Studiul I.

Studiul III „*Parametrii hematologici și procalcitonina ca discriminanți între sepsisul viral secundar COVID-19 și sepsisul bacterian secundar pneumoniei bacteriene*” a obiectivat particularitățile hematologice și imunologice ale răspunsului la infecție în două tipuri distincte de sepsis. Rezultatele raportate în acest studiu au fost parțial în acord cu ipotezele de lucru stabilite. Procalcitonina a avut cea mai bună abilitate discriminativă între sepsisul bacterian și cel viral, cu sensibilitate și specificitate crescute. Ipoteza conform căreia o valoare a procalcitoninei  $>0.5$  ng/mL diferențiază între sepsisul bacterian secundar pneumoniei bacteriene și sepsisul viral secundar COVID-19 a fost infirmată de rezultatele

pe care le-am obținut. În ambele tipuri de sepsis valoarea procalcitoninei a fost pozitiv corelată cu severitatea bolii, însă corelația a fost mai puternică între procalcitonină și sepsisul viral. Acest rezultat poate explica parțial valoarea cut-off  $>1.49$  ng/mL pentru diferențierea sepsisului bacterian de cel viral. După procalcitonină, lărgimea distribuției eritrocitare (RDW%) a fost parametrul hematologic cu cea mai bună capacitate discriminativă, valorile  $>14.8\%$  având o acuratețe ridicată pentru diagnosticul sepsisului bacterian.

## 6.2. Contribuții originale și inovative ale tezei

- Raportul neutrofile-limfocite este indicele hematologic cu cea mai bună putere predictivă pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă și deces
- O valoare a  $\Delta\text{NLR} > 2$  și a  $\text{NLR} > 11$  la 48 ore de la admisia în terapie intensivă este un predictor independent pentru necesarul de ventilație mecanică invazivă, respectiv deces (din cunoștințele mele, la momentul diseminării rezultatelor a fost primul studiu care a raportat puterea predictivă a dinamicii NLR pentru cele două evenimente, Articolul 1 [26])
- Scorul COVID-SOFA are putere predictivă superioară scorului SOFA pentru decesul de orice cauză la ziua 28 a pacienților critici cu COVID-19
- Scorul COVID-SOFA a îmbunătățit eroarea de predicție cu până la 16%
- Puterea predictivă a scorului COVID-SOFA crește semnificativ în măsurătorile repetate la 48 ore și își menține superioritatea față de scorul SOFA
- Aplicarea scorului COVID-SOFA pentru mortalitatea de orice cauză la ziua 60 are reproductibilitate foarte bună și își menține acuratețea superioară față de scorul SOFA
- O valoare a procalcitoninei  $>1.49$  ng/mL are putere discriminativă excelentă între sepsisul bacterian secundar pneumoniei bacteriene și sepsisului viral secundar COVID-19 (din cunoștințele mele, la momentul diseminării rezultatelor, acesta a fost primul studiu care a raportat această valoare cut-off a procalcitoninei pentru diferențierea celor două tipuri de sepsis, Articolul 3 [25])
- O valoare a RDW  $>14.8\%$  are putere discriminativă foarte bună între sepsisul bacterian secundar pneumoniei bacteriene și sepsisului viral secundar COVID-19 (din cunoștințele mele, la momentul diseminării rezultatelor, acesta a fost primul studiu care a raportat această valoare cut-off a RDW% pentru diferențierea celor două tipuri de sepsis, Articolul 3 [25])



## Lista cu lucrările științifice publicate ca rezultat al cercetării doctorale

1. **Moisa E**, Corneci D, Negoita S, Filimon CR, Serbu A, Negutu MI, Grintescu IM. Dynamic Changes of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammation Index, and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predict Invasive Mechanical Ventilation Need and Death in Critically Ill COVID-19 Patients. *Biomedicines*. 2021; 9(11):1656.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9111656>  
<https://www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1656>  
Revistă indexată în bazele de date PubMed și Web of Science (Clarivate Analytics), factor de impact ISI = 6,081  
Studiul I, Capitolul 3 (pag. 43-80), Anexa 1 (pag. 165-183)
2. **Moisa E**, Corneci D, Negutu MI, Filimon CR, Serbu A, Popescu M, Negoita S, Grintescu IM. Development and Internal Validation of a New Prognostic Model Powered to Predict 28-Day All-Cause Mortality in ICU COVID-19 Patients—The COVID-SOFA Score. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(14):4160.  
<https://doi.org/10.3390/jcm11144160>  
<https://www.mdpi.com/2077-0383/11/14/4160>  
Revistă indexată în bazele de date PubMed și Web of Science (Clarivate Analytics), factor de impact ISI = 4,964  
Studiul II, Capitolul 4 (pag. 81-110), Anexa 2 (pag. 184-201)
3. **Moisa E**, Dutu M, Corneci D, Grintescu IM, Negoita S. Hematological Parameters and Procalcitonin as Discriminants between Bacterial Pneumonia-Induced Sepsis and Viral Sepsis Secondary to COVID-19: A Retrospective Single-Center Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6):5146.  
<https://doi.org/10.3390/ijms24065146>  
<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5146>  
Revistă indexată în bazele de date PubMed și Web of Science (Clarivate Analytics), factor de impact ISI = 6,208  
Studiul III, Capitolul 5 (pag. 111-139), Anexa 3 (pag. 202-215)

## Bibliografie selectivă

1. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S (2017) Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *New England Journal of Medicine* 377:414–417
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K (2016) Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193:259–272
3. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B (2020) Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS One* 15:e0235653
4. Andrei S, Valeanu L, Stefan MG, et al (2022) Outcomes of COVID-19 Critically Ill Extremely Elderly Patients: Analysis of a Large, National, Observational Cohort. *J Clin Med* 11:1544
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X (2021) Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 17:315–332
6. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al (2021) Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med* 49:e219–e234
7. Lin G-L, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ (2018) Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02147>
8. Moser D, Feuerecker M, Biere K, Han B, Hoerl M, Schelling G, Kaufmann I, Choukér A, Woehrle T (2022) SARS-CoV-2 pneumonia and bacterial pneumonia patients differ in a second hit immune response model. *Sci Rep* 12:15485
9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al (2020) Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 383:120–128
10. Debuc B, Smadja DM (2021) Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Rev Rep* 17:4–8

11. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ (2020) A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res* 8:37
12. Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Baßler K, Schultze JL, Aschenbrenner AC (2021) Neutrophils in COVID-19. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652470>
13. Peñaloza HF, Lee JS, Ray P (2021) Neutrophils and lymphopenia, an unknown axis in severe COVID-19 disease. *PLoS Pathog* 17:e1009850
14. Narasaraju T, Tang BM, Herrmann M, Muller S, Chow VTK, Radic M (2020) Neutrophilia and NETopathy as Key Pathologic Drivers of Progressive Lung Impairment in Patients With COVID-19. *Front Pharmacol*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00870>
15. Tuculeanu G, Barbu EC, Lazar M, Chitu-Tisu CE, **Moisa E**, Negoita SI, Ion DA (2023) Coagulation Disorders in Sepsis and COVID-19—Two Sides of the Same Coin? A Review of Inflammation–Coagulation Crosstalk in Bacterial Sepsis and COVID-19. *J Clin Med* 12:601
16. Kumar A, Narayan RK, Prasoon P, et al (2021) COVID-19 Mechanisms in the Human Body—What We Know So Far. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.693938>
17. Zhao W, Li H, Li J, Xu B, Xu J (2022) The mechanism of multiple organ dysfunction syndrome in patients with COVID-19. *J Med Virol* 94:1886–1892
18. Moore JB, June CH (2020) Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* (1979) 368:473–474
19. Knight R, Walker V, Ip S, et al (2022) Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation* 146:892–906
20. Ionescu F, Jaiyesimi I, Petrescu I, et al (2021) Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. *Eur J Haematol* 106:165–174
21. Houston BL, Lawler PR, Goligher EC, et al (2020) Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19 (ATTACC): Study design and methodology for an international, adaptive Bayesian randomized controlled trial. *Clinical Trials* 17:491–500

22. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ (2017) More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 117:437–444
23. Goyal A, Saigal S, Niwariya Y, Sharma J, Singh P (2021) Successful use of tPA for thrombolysis in COVID related ARDS: a case series. *J Thromb Thrombolysis* 51:293–296
24. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, Vander K, Bargfrieder U, Trauner M (2020) Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome. *Ann Intern Med* 173:350–361
25. **Moisa E**, Dutu M, Corneci D, Grintescu IM, Negoita S (2023) Hematological Parameters and Procalcitonin as Discriminants between Bacterial Pneumonia-Induced Sepsis and Viral Sepsis Secondary to COVID-19: A Retrospective Single-Center Analysis. *Int J Mol Sci* 24:5146
26. **Moisa E**, Corneci D, Negoita S, Filimon CR, Serbu A, Negutu MI, Grintescu IM (2021) Dynamic Changes of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammation Index, and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predict Invasive Mechanical Ventilation Need and Death in Critically Ill COVID-19 Patients. *Biomedicines* 9:1656
27. McKenna E, Wubben R, Isaza-Correa JM, et al (2022) Neutrophils in COVID-19: Not Innocent Bystanders. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864387>
28. Tomar B, Anders H-J, Desai J, Mulay SR (2020) Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells* 9:1383
29. Ni Y, Alu A, Lei H, Wang Y, Wu M, Wei X (2021) Immunological perspectives on the pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of COVID-19. *Molecular Biomedicine* 2:1
30. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, Chen Y, Zhang Y (2020) COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther* 5:128
31. Dai W, Zhong A, Qiao Q, et al (2022) Characteristics of lymphocyte subset alterations in COVID-19 patients with different levels of disease severity. *Virology* 19:192
32. Huang I, Pranata R (2020) Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 8:36
33. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J (2020) Complement associated microvascular injury and thrombosis in

- the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Translational Research* 220:1–13
34. Sakamoto A, Kawakami R, Kawai K, et al (2020) ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) and TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2) Expression and Localization of SARS-CoV-2 Infection in the Human Heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315229>
  35. Antommaria AHM, Gibb TS, McGuire AL, et al (2020) Ventilator Triage Policies During the COVID-19 Pandemic at U.S. Hospitals Associated With Members of the Association of Bioethics Program Directors. *Ann Intern Med* 173:188–194
  36. Bhavani S V., Luo Y, Miller WD, et al (2021) Simulation of Ventilator Allocation in Critically Ill Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 204:1224–1227
  37. Tolchin B, Oladele C, Galusha D, et al (2021) Racial disparities in the SOFA score among patients hospitalized with COVID-19. *PLoS One* 16:e0257608
  38. Russell CD, Lone NI, Baillie JK (2023) Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med* 29:334–343
  39. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M (2021) Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection* 49:15–28
  40. de Almeida DC, Franco M do CP, dos Santos DRP, et al (2021) Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. *PLoS One* 16:e0251048
  41. Kowsar R, Rahimi AM, Sroka M, Mansouri A, Sadeghi K, Bonakdar E, Kateb SF, Mahdavi AH (2023) Risk of mortality in COVID-19 patients: a meta- and network analysis. *Sci Rep* 13:2138
  42. Hergens M-P, Bell M, Haglund P, Sundström J, Lampa E, Nederby-Öhd J, Östlund MR, Cars T (2022) Risk factors for COVID-19-related death, hospitalization and intensive care: a population-wide study of all inhabitants in Stockholm. *Eur J Epidemiol* 37:157–165
  43. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, et al (2021) Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open* 11:e044640
  44. Sohrabi M-R, Amin R, Maher A, Bahadorimonfared A, Janbazi S, Hannani K, Kolahi A-A, Zali A-R (2021) Sociodemographic determinants and clinical risk factors associated with COVID-19 severity: a cross-sectional analysis of over 200,000 patients in Tehran, Iran. *BMC Infect Dis* 21:474

45. Irizar P, Pan D, Kapadia D, et al (2023) Ethnic inequalities in COVID-19 infection, hospitalisation, intensive care admission, and death: a global systematic review and meta-analysis of over 200 million study participants. *EClinicalMedicine* 57:101877
46. Bubenek-Turconi Ş-I, Andrei S, Văleanu L, et al (2023) Clinical characteristics and factors associated with ICU mortality during the first year of the SARS-Cov-2 pandemic in Romania. *Eur J Anaesthesiol* 40:4–12
47. Mocanu A, Lazureanu VE, Laza R, et al (2023) Laboratory Findings and Clinical Outcomes of ICU-admitted COVID-19 Patients: A Retrospective Assessment of Particularities Identified among Romanian Minorities. *J Pers Med* 13:195
48. Mocanu A, Lazureanu VE, Marinescu AR, et al (2022) A Retrospective Assessment of Laboratory Findings and Cytokine Markers in Severe SARS-CoV-2 Infection among Patients of Roma Population. *J Clin Med* 11:6777
49. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al (2020) Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 180:1436
50. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al (2020) Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 180:1345
51. Poly TN, Islam MdM, Yang HC, Lin MC, Jian W-S, Hsu M-H, Jack Li Y-C (2021) Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.620044>
52. Magadum A, Kishore R (2020) Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells* 9:2508
53. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L (2020) COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. *Br J Anaesth* 125:912–925
54. **Moisa E**, Corneci D, Negutu MI, Filimon CR, Serbu A, Popescu M, Negoita S, Grintescu IM (2022) Development and Internal Validation of a New Prognostic Model Powered to Predict 28-Day All-Cause Mortality in ICU COVID-19 Patients—The COVID-SOFA Score. *J Clin Med* 11:4160
55. Ronco C, Reis T (2020) Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 16:308–310

56. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L (2020) Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 46:1339–1348
57. Hsu CM, Gupta S, Tighiouart H, et al (2022) Kidney Recovery and Death in Critically Ill Patients With COVID-19–Associated Acute Kidney Injury Treated With Dialysis: The STOP-COVID Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases* 79:404-416.e1
58. Polyzogopoulou E, Amoiridou P, Abraham TP, Ventoulis I (2022) Acute liver injury in COVID-19 patients hospitalized in the intensive care unit: Narrative review. *World J Gastroenterol* 28:6662–6688
59. Ducastel M, Chenevier-Gobeaux C, Ballaa Y, et al (2021) Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers for the Prediction of Severity and ICU Admission in Unselected Patients Hospitalized with COVID-19. *Int J Mol Sci* 22:7462
60. Dujardin RWG, Hilderink BN, Haksteen WE, Middeldorp S, Vlaar APJ, Thachil J, Müller MCA, Juffermans NP (2020) Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients. *Thromb Res* 196:308–312
61. Fernandez-Botran R, Furmanek S, Ambadapoodi RS, Expósito González E, Cahill M, Carrico R, Akca O, Ramírez JA (2022) Association and predictive value of biomarkers with severe outcomes in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Cytokine* 149:155755
62. Zhu A, Zakusilo G, Lee MS, Kim J, Kim H, Ying X, Chen YH, Jedlicka C, Mages K, Choi JJ (2022) Laboratory parameters and outcomes in hospitalized adults with COVID-19: a scoping review. *Infection* 50:1–9
63. Zinellu A, Mangoni AA (2022) A systematic review and meta-analysis of the association between the neutrophil, lymphocyte, and platelet count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio and COVID-19 progression and mortality. *Expert Rev Clin Immunol* 18:1187–1202
64. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK (2022) Role of red blood cell distribution width, as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/rmv.2264>
65. Ligi D, Lo Sasso B, Henry BM, Ciaccio M, Lippi G, Plebani M, Mannello F (2023) Deciphering the role of monocyte and monocyte distribution width (MDW) in COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0936>

66. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, Zhou F (2020) Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 24:647
67. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA (2021) Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* 42:60–69
68. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801
69. Keller MB, Wang J, Nason M, Warner S, Follmann D, Kadri SS (2022) Preintubation Sequential Organ Failure Assessment Score for Predicting COVID-19 Mortality: External Validation Using Electronic Health Record From 86 U.S. Healthcare Systems to Appraise Current Ventilator Triage Algorithms\*. *Crit Care Med* 50:1051–1062
70. Raschke RA, Agarwal S, Rangan P, Heise CW, Curry SC (2021) Discriminant Accuracy of the SOFA Score for Determining the Probable Mortality of Patients With COVID-19 Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation. *JAMA* 325:1469
71. Lombardi Y, Azoyan L, Szychowiak P, et al (2021) External validation of prognostic scores for COVID-19: a multicenter cohort study of patients hospitalized in Greater Paris University Hospitals. *Intensive Care Med* 47:1426–1439
72. Meijs DAM, van Kuijk SMJ, Wynants L, et al (2022) Predicting COVID-19 prognosis in the ICU remained challenging: external validation in a multinational regional cohort. *J Clin Epidemiol* 152:257–268
73. Knight SR, Ho A, Pius R, et al (2020) Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* m3339
74. Lim WS (2003) Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58:377–382
75. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–29
76. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22:707–710



77. Buttia C, Llanaj E, Raeisi-Dehkordi H, et al (2023) Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review. *Eur J Epidemiol* 38:355–372
78. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons K (2015) Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *BMC Med* 13:1
79. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* 44:837
80. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al (2014) Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 61:1038–1047
81. Cox DR (1972) Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 34:187–202