Correlación de marcadores de inflamación con progresión a fibrosis pulmonar en pacientes adultos diagnosticados con COVID-19

Correlation of inflammation markers with progression to pulmonary fibrosis in adult patients diagnosed with COVID-19

Dania G. Solís-Cano^{1*}, Juan P. Arriaga-García Rendón², Omar González-Marcos³, Héctor Murrieta-González¹ y Ana de C. Amador-Martínez^{1,4}

¹Servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica; ²Servicio de Geriátrica; ³Departamento de Farmacia Clínica; ⁴Salud Digna. Centro Médico ABC, The American British Cowdray Medical Center. Ciudad de México, México

RESUMEN

Objetivo: Identificar si existe alguna correlación entre los marcadores inflamatorios proteína C reactiva, procalcitonina (PCT), interleucina 6, ferritina, leucocitos, plaquetas, dímero D y el desarrollo de fibrosis pulmonar, con el control tomográfico pulmonar posterior a la enfermedad. Con el propósito de poder ofrecer tratamiento profiláctico oportuno. **Materiales y métodos:** Se evaluaron de forma retrospectiva un grupo de 50 pacientes adultos con diagnóstico (reacción en cadena de la polimerasa) de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la unidad de terapia intensiva con marcadores inflamatorios a su ingreso y estudio radiológico de tórax inicial (TC) y de control (en un rango de 1 a 6 meses). Se correlacionaron los marcadores y los hallazgos tomográficos con prueba de chi cuadrada. **Resultados:** Se identificó asociación estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$ entre PCT, ferritina, leucocitos e IL-6 y la progresión a fibrosis pulmonar. **Conclusiones:** Los marcadores séricos de inflamación pueden ser útiles como predictores de progresión a fibrosis pulmonar en pacientes con COVID-19, esto podría ayudar a seleccionar candidatos a tratamiento profiláctico para fibrosis pulmonar.

Palabras clave: COVID-19. Marcadores de inflamación. Fibrosis pulmonar. Tomografía computarizada.

Correspondencia:

*Dania G. Solís-Cano,
E-mail: dradaniasolis@gmail.com

Recibido: 09-09-2021

Aceptado: 27-09-2021

DOI: 10.24875/ARM.21000127

1665-2118/© 2021 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Objective: To identify a correlation between the inflammatory markers: C-reactive protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Interleukin-6 (IL-6), Ferritin, Leukocytes, Platelets, D-Dimer and the development of pulmonary fibrosis using computed tomography of the chest (CT) at the beginning of the convalescence and follow-up. Offering the opportunity of receiving prophylactic treatment. **Materials and methods:** We selected a group of 50 adult patients with confirmed diagnosis of COVID-19 by PCR test admitted to intensive care unit. Inflammatory markers were retrospectively evaluated and initial chest radiological study (CT) with typical findings upon admission. Control a tomographic studies were taken in a range of 1 to 6 months. Markers and tomographic findings were correlated with chi-square test. **Results:** A statistically significant association was identified between PCT, Ferritin, Leukocytes and Il6 and the progression to pulmonary fibrosis pattern with p values <0.05. **Conclusions:** Serum inflammation markers can be useful as predictors of progression of pulmonary fibrosis in patients with COVID-19, this could help to select candidates for prophylactic treatment for pulmonary fibrosis.

Keywords: COVID-19. Inflammation markers. Pulmonary fibrosis. Computed tomography.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades virales continúan surgiendo y representan un problema grave para la salud pública. En los últimos 20 años se han registrado varias epidemias virales como la del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) de 2002 a 2003 y la gripe H1N1 en 2009. El 31 de diciembre de 2019 se notificó por primera vez a la sede de la OMS en China una epidemia de casos con infecciones respiratorias bajas inexplicables detectadas en Wuhan, el área metropolitana más grande de la provincia china de Hubei. La etiología de esta enfermedad se atribuyó a un nuevo virus perteneciente a la familia de los coronavirus (CoV)¹. Los CoV se han convertido en los principales patógenos de brotes emergentes de enfermedades respiratorias. Son una gran familia de virus de ARN monocatenarios que pueden aislarse en

diferentes especies animales^{2,3}. Por razones que aún no se han explicado, estos virus pueden atravesar las barreras de las especies y pueden causar, en humanos, enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el SARS. Curiosamente, estos últimos virus probablemente se originaron en murciélagos y luego se trasladaron a otros huéspedes mamíferos: la civeta de palma del Himalaya para SARS-CoV y el camello dromedario para MERS-CoV, antes de saltar a los humanos. Actualmente se desconoce la dinámica del SARS-CoV-2, pero se especula que también tiene un origen animal^{4,5}. Con el tiempo la tasa de mortalidad (número total de muertes para una enfermedad dada en relación con el número total de pacientes) de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido significativamente menor que la de las epidemias de SARS y MERS, sin embargo, hay que

considerar que la transmisión del SARS-CoV-2 es mucho mayor que la de los virus anteriores, representando un número total de muertes mucho mayor⁶.

La tomografía computarizada (TC) ha desempeñado un papel importante en el diagnóstico en pacientes con neumonía por COVID-19. Diversos estudios han descrito los patrones tomográficos característicos en pacientes con neumonía secundaria a COVID-19, entre los cuales destacan principalmente zonas de vidrio esmerilado con o sin asociación a zonas de consolidación, de distribución periférica y con predominio en lóbulos inferiores⁷ (Fig. 1).

Así mismo, se ha estudiado la sensibilidad de la TC y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) positiva. Dichos estudios han demostrado una sensibilidad de hasta el 97% para la TC con hallazgos característicos en el contexto de una prueba de RT-PCR positiva^{8,9}.

Se ha planteado la utilidad de la imagen tomográfica como un mecanismo para identificar secuelas como fibrosis de acuerdo con la severidad de la enfermedad pulmonar y algunas de las complicaciones que esta infección podría provocar posterior a la enfermedad. La fibrosis pulmonar se caracteriza por la coexistencia de enfisema del lóbulo superior y fibrosis pulmonar del lóbulo inferior clínicamente caracterizada por disnea y anomalías en el intercambio gaseoso; por TC se identifica enfisema centrolobulillar, paraseptal y/o panlobulillar con predominio del lóbulos superiores, disminución de la atenuación pulmonar, bullas pulmonares, engrosamiento con patrón reticular subpleural y/o panal de abejas con gradiente apicobasal, opacidades subpleurales

FIGURA 1. Tomografía de tórax simple en corte axial y reconstrucción coronal con hallazgos típicos por neumonía por COVID-19. **A:** corte axial con reconstrucción coronal. **B:** corte axial observando áreas de vidrio despulido focales de distribución predominantemente periférica con afección multilobar. COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019.

en vidrio esmerilado con gradiente apicobasal, bronquiectasias y/o bronquiolectasias por tracción, distorsión arquitectónica, tronco pulmonar dilatado, que indica hipertensión pulmonar (Fig. 2)^{10,11}.

Aunque la fibrosis pulmonar puede ocurrir en ausencia de un agente desencadenante bien definido y sin una fase inflamatoria aguda inicial clínicamente clara, es común que se asocie con una lesión pulmonar grave. Esto puede deberse a infecciones respiratorias, enfermedades granulomatosas crónicas, medicamentos y trastornos del tejido conectivo¹².

Las terapias antifibróticas que están disponibles o en desarrollo podrían tener valor para prevenir la COVID-19 grave en pacientes y podrían tener un papel en la prevención de la fibrosis después de la infección por SARS-CoV-2^{13,14}, sin embargo, aún no tenemos cómo predecir la evolución ni las secuelas que causan esta enfermedad, es por ello que en este documento se quiere identificar si hay alguna correlación entre los marcadores inflamatorios proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleucina (IL) 6, ferritina, leucocitos, plaquetas y dímero D

FIGURA 2. Tomografía de tórax en fase simple en corte axial con reconstrucción sagital y coronal, obtenida en su ingreso hospitalario. **A,C,E:** se identifican hallazgos típicos de la enfermedad en relación con zonas generalizadas de vidrio despulido con afección multilobar y presencia de bulla en lóbulo superior en el corte coronal. **B,D,F:** tomografía de tórax simple posterior a egreso (5 meses después), mismo paciente actualmente con datos de fibrosis secundario a presencia de bronquiectasias, patrón en panal de abejas y formación de bullas subpleurales de distribución difusa bilateral, persiste bulla en lóbulo superior en corte coronal.

obtenidos al ingreso del paciente con la fibrosis pulmonar como secuela por esta infección, hallazgos que se determinarán por tomografía de control posterior a su egreso obtenidas en el archivo digital de nuestro centro. Por lo que el objetivo de nuestro trabajo es conocer si los marcadores inflamatorios (PCR, PCT, IL-6, ferritina, leucocitos, plaquetas, dímero D) obtenidos al ingreso hospitalario de un paciente con COVID-19 independientemente de su estado clínico al ingreso nos pueden orientar en relación con la predicción de secuelas de la enfermedad, específicamente fibrosis pulmonar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 50 pacientes adultos (> 18 años) con diagnóstico de COVID-19 ingresados al servicio de terapia intensiva e intermedia con tomografía de inicio y subsecuentes; los criterios de inclusión fueron: edad > 18 años, ingreso hospitalario con diagnóstico de COVID-19, TC de tórax inicial con hallazgos típicos de la enfermedad de acuerdo con el consenso de expertos de la *Radiological Society of North America* y el *American College of Radiology* y, por último, que contaran con TC de tórax de seguimiento. Se correlacionaron los marcadores inflamatorios al ingreso de hospitalización con los hallazgos tomográficos de ingreso y posterior a su egreso para medir el grado de fibrosis de forma cualitativa. La base de datos se obtuvo del sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*) y los marcadores proinflamatorios del sistema interno de archivo clínico.

Conociendo los niveles normales de los marcadores séricos y la asociación con la fibrosis pulmonar, hallazgos tomográficos que serán valorados en el servicio de radiología posterior al egreso de estos pacientes con un tiempo no mayor a seis meses se realizó la prueba perteneciente a la estadística descriptiva (chi cuadrada) por medio del programa SPSS VS 25 (IBM), aplicada al estudio de dos variables, en este caso la fibrosis pulmonar de la tomografía de seguimiento, las cuales fueron reportadas por un radiólogo residente y un radiólogo adscrito contra el marcador de inflamatorios de ingreso.

Al ser un estudio retrospectivo y retrolectivo secuencial, puesto que se obtuvieron los estudios del expediente radiológico del paciente,

FIGURA 3. Variables ordinales y nominales con distribución normal. Se presentan con frecuencias representadas en porcentajes. TC: tomografía computarizada; IMC: índice de masa corporal.

se considera una investigación sin riesgo, por lo tanto no cuenta con consentimiento informado, y se apega los criterios de la ley de protección de datos, respetando los artículos 13, 16, 17 y 114 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Se obtuvo la aprobación por los comités de investigación y ética de nuestra institución, con la clave TABC-22-101.

RESULTADOS

Se obtuvo un 70% de resolución total de neumonía sin secuelas pulmonares y un 30% con secuela de fibrosis en la población total, la

cual en su mayoría era del sexo masculino, con índice de masa corporal (IMC) de 25 a 29.9 kg/m² (Fig. 3).

Se realizó la prueba de chi cuadrada para probar heterogeneidad y permitir reconocer la asociación entre las variables dicotómicas, considerando una buena asociación con PCT, ferritina, leucocitos e IL-6, con una $p < 0.005$ como estadísticamente significativa (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Ya es conocido que en pacientes con comorbilidades como edad avanzada, diabetes,

TABLA 1. Tablas cruzadas con significancia asintótica bilateral de la prueba de chi cuadrada de Pearson calculada para una tabla de 2x2

	Valores	Resolución	Fibrosis	p < 0.05
PCR	< 10 mg/dl > 10 mg/dl	19 15	7 9	0.423
PCT	< 0.5 ng/ml > 0.5 ng/ml	27 7	16 0	0.050
Dímero D	< 100 ng/ml > 100 ng/ml	9 25	1 15	0.095
Ferritina	Mujeres 11-307 µg/l Hombres: 24-336 µg/l Mujeres: > 307 µg/l Hombres: > 24-336 µg/l	11 23	1 15	0.044
Leucocitos	3,500-11,000/ml > 11,000/ml	28 6	9 7	0.050
Plaquetas	150 a 400/l > 400/l	25 9	14 2	0.266
IL-6	< 40 pg/ml > 40 pg/ml	15 19	2 14	0.028

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; IL-6: interleucina 6.

obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar crónica el pronóstico de la enfermedad empeora; sin embargo, en pacientes aparentemente sanos se han detectado secuelas pulmonares asociadas^{15,16}. Infecciones previas por coronavirus, como el SARS y el MERS, así como los datos emergentes de la pandemia de COVID-19, sugieren que podría haber consecuencias fibróticas sustanciales después de la infección por SARS-CoV-2¹⁷. La fibrosis pulmonar y la remodelación de la arquitectura de los tejidos pueden alterar gravemente la función pulmonar, a menudo con consecuencias clínicas fatales. La etiología de las enfermedades fibróticas pulmonares es variada, con una serie de factores desencadenantes que incluyen alérgenos, sustancias químicas, radiación y partículas ambientales. La inflamación crónica puede provocar un desequilibrio en la producción de quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento y alterar el reclutamiento celular^{18,19}.

La identificación de biomarcadores de laboratorio eficaces capaces de clasificar a los pacientes en funcionalidad de su peligro es indispensable para lograr asegurar un procedimiento veloz. El estudio de estudios publicados recientemente destaca el papel de la vasculitis sistémica y los trastornos de la coagulación mediados por citocinas como los primordiales actores de la insuficiencia multiorgánica en pacientes con complicaciones graves de coronavirus^{20,21}. Se han reconocido los siguientes biomarcadores:

- Hematológicos (recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos, relación neutrófilos: linfocitos).
- Inflamatorios (PCR, velocidad de sedimentación eritrocitaria, PCT).
- Inmunitarios (IL-6).
- Bioquímicos (dímero D, troponina, creatinina, aspartato aminotransferasa). Especialmente los relacionados con cascadas de coagulación en coagulación intravascular diseminada y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

- Un estudio de 343 pacientes con COVID-19 reveló que 12/67 pacientes con niveles de dímero D ≥ 2.0 $\mu\text{g/ml}$ al ingreso murieron, en comparación con solo 1/267 pacientes que tenían niveles < 2.0 $\mu\text{g/ml}$ (hazard ratio: 51.5; intervalo de confianza del 95%: 12.9-206.7; $p < 0.001$)²². Se ha demostrado que las alteraciones en otros marcadores de coagulación (trombocitopenia y tiempo prolongado de protrombina) se asocian con un mayor riesgo de muerte en COVID-19^{23,24}. Los niveles de PCR aumentan en pacientes con COVID-19 y se ha demostrado que los sobrevivientes tenían valores medios de PCR de aproximadamente 40 mg/l, mientras que los no sobrevivientes tenían valores medios de 125 mg/l, lo que indica una fuerte correlación con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad²⁵. Otros predictores de mal resultado incluyen los niveles séricos de ferritina y lactato deshidrogenasa. Se han notificado niveles elevados de ferritina debido a linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria y síndrome de tormenta de citocinas en pacientes graves con COVID-19²⁶. Entre los diversos niveles de citocinas inflamatorias y quimiocinas evaluados en varios estudios, el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína 10 inducida por interferón γ , la proteína quimioatrayente de monocitos 1, la quimiocina motivo C-C, el ligando 3 y las distintas IL (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10) se asociaron significativamente con la gravedad de la enfermedad y se observaron particularmente entre los casos ingresados en la unidad de cuidados intensivos²⁷. Entre los parámetros hematológicos, la linfopenia está claramente asociada con la gravedad de la enfermedad; los pacientes que han muerto por COVID-19 han tenido

recuentos de linfocitos significativamente más bajos que los sobrevivientes. De hecho, la repleción de linfocitos puede ser un factor importante para la recuperación. Otras células sanguíneas, incluidos los glóbulos blancos, los neutrófilos, los eosinófilos, las plaquetas y los recuentos de células CD8, fueron predictores parciales en la discriminación de COVID-19 leve de grave. Estos hallazgos, junto con la producción excesiva de IL-13 profibrótica y/o factor de crecimiento transformante beta1, pueden convertir una respuesta de curación bien controlada en una respuesta fibrótica patógena^{28,29}.

CONCLUSIONES

Tras la pandemia actual iniciada en diciembre 2019 en la ciudad de Wuhan, Hubei, China, causada por un nuevo betacoronavirus, el SARS-CoV-2, ha habido un importante incremento en el número de casos por COVID-19 en los que ha destacado la afectación pulmonar manifestándose como neumonía, sin embargo, durante la resolución de la enfermedad actualmente se han identificado secuelas como la fibrosis pulmonar, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes afectados por este virus, la utilidad de la imagen tomográfica como un mecanismo para identificar secuelas como fibrosis pulmonar ha sido de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes que requirieron hospitalización, aunque ya es conocido que la fibrosis se puede deber a diferentes causas, también se cree que puede estar asociada al grado de inflamación, por lo que la asociación encontrada en este estudio de los marcadores de inflamación (PCT, ferritina, leucocitos e IL-6) obtenidos al ingreso

hospitalario junto con los hallazgos de tomografías de tórax posteriores a su egreso como predictor de fibrosis, debe elevar la sospecha del clínico y sugerir un tratamiento profiláctico, sin embargo se deben hacer estudios de extensión con mayor población y tomar en cuenta otros factores, como IMC y comorbilidades asociadas para asegurar esta teoría.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal de Radiología, Geriátrica, Farmacia clínica y al jefe de enseñanza Dr. Juan Osvaldo Talavera Pina de su institución por sus aportaciones y apoyo en la realización de este trabajo.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que este trabajo fue autofinanciado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solís-Cano DG, Arriaga-García Rendón JP, Cervantes-Flores HA, Murrieta-González H, Berlanga-Estens J. Complicaciones pulmonares, extra-pulmonares y sistémicas asociadas a COVID-19: hallazgos en resonancia magnética y tomografía computarizada en pacientes adultos del Centro Médico ABC. *Revista Anales de Radiología México*. 2021;20:46-57.
2. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(6):439-50.
3. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Global Health*. 2020;8(8):e1003-17.
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-23.
5. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):869-89.
6. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1-11.
7. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152.
8. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93.
9. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020;296(2):E46-E54.
10. Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol*. 2009;2(2):103-21.
11. Papiris SA, Triantafyllidou C, Manali ED, Kolilekas L, Baou K, Kagouridis K, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(1):19-31; quiz 32.
12. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012;141(1):222-31.
13. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med*. 2020;2020:6175964.
14. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807-15.
15. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes*. 2020;12:649-58.
16. Tale S, Ghosh S, Meitei SP, Kolli M, Garbhapu AK, Pudi S. Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM*. 2020;113(11):837-8.

17. Serra López-Matencio JM, Gómez M, Vicente-Rabaneda EF, González-Gay MA, Ancochea J, Castañeda S. Pharmacological interactions of nintedanib and pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in times of COVID-19 pandemic. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):819.
18. Liu T, De Los Santos FG, Phan SH. The bleomycin model of pulmonary fibrosis. *Methods Mol Biol*. 2017;1627:27-42.
19. Qiu M, Chen Y, Ye Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1084-92.
20. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Global Health*. 2020;8(8):e1003-17.
21. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73.
22. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-9.
23. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-8.
24. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440.
25. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-6.
26. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8.
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
28. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020;95:304-7.
29. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e24.