

n.12
2021

Working Paper of Public Health

La serie di Working Paper of Public Health (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni online ed Open Access, progressiva e multi disciplinare in Public Health (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: Directory of Open Access Journals (DOAJ); Google Scholar; Academic Journals Database;

Comitato Scientifico:

Prof. Roberto Barbato

Dott.ssa Manuela Ceccarelli

Dott. Diego Gazzolo

Dott.ssa Federica Grosso

Prof. Marco Krengli

Prof.ssa Roberta Lombardi

Prof. Leonardo Marchese

Prof. Vito Rubino

Dott. Gioel Gabrio Secco

Dott. Paolo Tofanini

Dott. Giacomo Centini

Dott. Gianfranco Ghiazza

Dott.ssa Daniela Kozel

Dott. Marco Ladetto

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alessio Pini Prato

Dott.ssa Mara Scagni

Dott.ssa Maria Elena Terlizzi

Dott.ssa Roberta Volpini

Comitato editoriale:

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alfredo Muni

Dott.ssa Marinella Bertolotti

Responsabile:

Dott. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Mariateresa Dacquino, Marta Betti,

Mariasilvia Como, Laura Gatti

telefono: +39.0131.206192

email: mdacquino@ospedale.al.it; lgatti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Comitato editoriale verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Comitato editoriale valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per

il WP (i.e. peer review). L'utilizzo del peer review costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori standard di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Comitato editoriale su cosa fare del manoscritto (i.e. accepted o rejected).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. double blinded).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata on line in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia;
- Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: Original Articles (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); Brief Reports (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure Research Reviews (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo et al; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.

n.12
2021

titolo

**VALUTAZIONE DEL VALORE
PROGNOSTICO DEL BIOMARCATORE
PRO-ADM IN PAZIENTI COVID-19**

title

**PROGNOSTIC VALUE OF PRO-ADM
BIOMARKER IN PATIENTS WITH
COVID-19.**

autori

Daidone Nashua¹, Callegari Tiziana², Elia Ranzato¹

¹Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica, Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Alessandria, Italy

²SC Laboratorio Analisi, A.O. "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria, Italy

tipologia

Original Articles

keywords

Covid-19, MR-proADM, Kryptor Compact Plus

ABSTRACT

Questo studio si è svolto presso il laboratorio analisi dell'Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria (AL) nel periodo marzo-giugno 2020. Trattasi di uno studio di tipo osservazionale, prospettico e monocentrico effettuato su una coorte di pazienti con diagnosi di ARDS secondaria ad infezione da SARS-CoV2 ricoverati nella prima ondata della pandemia presso il reparto di Terapia sub-Intensiva dell'Ospedale di Alessandria.

OBIETTIVO

Lo scopo di questo studio è stato di valutare le concentrazioni plasmatiche del biomarcatore pro-Adrenomedullina medio regionale (MR-proADM) al momento dell'accesso del paziente in Pronto Soccorso e successivamente dopo 1, 3 e 5 giorni dal ricovero, per verificare il suo valore prognostico in termini di mortalità a breve termine. Il secondo obiettivo dello studio è stato di confrontare tale biomarcatore con altri di uso comune, come la PCR e la Procalcitonina, per valutare l'efficacia della MR-proADM nella stratificazione del rischio in questi pazienti.

METODOLOGIA

I campioni utilizzati in questo studio sono stati prelevati in una provetta contenente l'anticoagulante EDTA e le misurazioni sono state effettuate tramite uno strumento completamente automatizzato: il Kryptor Compact Plus.

RISULTATI

Tra i vari biomarkers dosati solo le concentrazioni di MR-proADM e LDH sono risultate significativamente più elevate nei pazienti deceduti rispetto ai pazienti sopravvissuti, mentre nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata per le concentrazioni di PCR e PCT. Livelli crescenti di MR-proADM tra il secondo e il quinto giorno di ammissione nel reparto di terapia intensiva, rappresentano la chiave per la determinazione del rischio di mortalità.

CONCLUSIONI

Mr-proADM è risultato un biomarcatore più efficace di altri di uso comune (PCR, WBC, Procalcitonina) nell'identificare precocemente i pazienti Covid-19 con prognosi infausta. Questo studio ha permesso ai clinici di inserire in routine, quindi nella normale gestione del paziente, già dalla seconda ondata dell'epidemia, il dosaggio di questo biomarcatore, utile nella stratificazione di tali pazienti e nel predire un più o meno elevato rischio di mortalità.

ABSTRACT

This study was performed at the analytical laboratory of the Hospital SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" Hospital in Alessandria (AL) in the period March-June 2020. This is an observational, prospective, single-center study carried out on a cohort of patients diagnosed with ARDS secondary to SARS-CoV2 infection admitted in the first wave of the pandemic at the Sub-Intensive Care Unit of the Hospital of Alessandria.

OBJECTIVE

The aim of this study was to assess plasma concentrations of the regional mean pro-adrenomedullin biomarker (MR-proADM) at the time of patient access to the Emergency Department and subsequently 1, 3 and 5 days after admission, to verify its prognostic value in terms of short-term mortality. The second objective of the study was to compare this biomarker with other commonly used biomarkers such as PCR and Procalcitonin, to evaluate the effectiveness of MR-proADM in risk stratification in these patients.

METHODOLOGY

Samples used in this study were collected in a tube containing the anticoagulant EDTA, and measurements were performed using a fully automated instrument: the Kryptor Compact Plus.

RESULTS

Among the various Biomarkers assayed only MR-proADM and LDH concentrations were significantly higher in deceased patients than in surviving patients while no statistically significant difference was observed for PCR PCT concentrations. Increasing levels of MR-proADM between the second and fifth day of admission to the intensive care unit represent the key to determining mortality risk.

CONCLUSIONS

Mr-proADM was found to be a more effective biomarker than other commonly used biomarkers (PCR, WBC, Procalcitonin) in identifying Covid-19 patients with poor prognosis at an early stage. This study allowed clinicians to routinely include the assay of this biomarker, useful in the stratification of these patients and in predicting a higher or lower risk of mortality, in the second wave of the epidemic.

INTRODUZIONE

Il 31 dicembre 2019 nella città di Wuhan nella Repubblica popolare cinese, è stato segnalato un cluster di casi di polmonite non identificata le cui caratteristiche cliniche erano simili ad una [polmonite virale](#). In seguito ad analisi di campioni respiratori, il 9 gennaio 2020 gli esperti del PRC Centers for Disease Control hanno riferito l'identificazione di un nuovo coronavirus, successivamente denominato coronavirus Disease 2019 ([COVID-19](#)) dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Wu Z, 2020). Il gruppo di studio sul coronavirus del comitato internazionale ha in seguito classificato il virus con il nome di "[SARS-CoV-2](#)", acronimo dall'inglese *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*. L'iniziale sottostima dell'epidemia locale, e forse anche una certa sottovalutazione, ha favorito la rapida diffusione del virus, dapprima in Cina e successivamente in tutto il resto del mondo, al punto di esortare l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a dichiarare la natura pandemica di questa malattia infettiva, nota oggi con il termine di COVID-19 (Zhu N, 2020). Il 30 gennaio 2020, ai sensi dell'articolo 12 del Regolamento sanitario internazionale, l'OMS ha dichiarato ufficialmente l'epidemia da Coronavirus in Cina un'emergenza di sanità pubblica per poi progredire la minaccia su scala mondiale in data 28 febbraio 2020. Si è dunque assistito ad una trasmissione eccessivamente rapida e minacciosa, tanto da portare il direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus, nella conferenza stampa dell'11 marzo 2020, ad attestare quella da Covid-19 una vera e propria "[pandemia](#)" allarmando tutti i Paesi al fine di adottare le giuste misure precauzionali e stringenti per riuscire a controllarla e prevenirla. La pandemia è la diffusione di una malattia in più continenti o comunque in vaste aree del mondo. L'OMS definisce cinque fasi della pandemia, in ordine: la fase inter-pandemica, la fase di allerta, la fase pandemica ed infine la fase di transizione prima di ritornare alla fase inter-pandemica. Il presente studio ha valutato l'efficacia prognostica di un nuovo biomarcatore, in grado quindi di predire il futuro di un evento morboso, le ricadute e le diverse complicanze associate. Nel nostro studio sono stati arruolati 21 pazienti, tengo a precisare il numero esiguo è dovuto al fatto che lo studio era inizialmente improntato sulla valutazione del [biomarcatore nella sepsi](#), in quanto il valore della pro-ADM aumentava nei processi infiammatori sistemici. Abbiamo dunque pensato che la MR-proADM potesse essere utile per il suo valore prognostico in questa nuova patologia, la SARS-CoV2 ed in effetti, abbiamo rilevato che in questi casi il marker può essere di grande supporto ai clinici, tanto che attualmente viene usato in routine nel trattamento dei pazienti COVID che accedono al pronto soccorso dell'ospedale, in quanto utile al clinico per prevedere la stratificazione e l'evoluzione della sintomatologia.

FISIOPATOLOGIA COVID-19

I coronavirus sono un'ampia famiglia di virus respiratori a RNA a singolo filamento positivo avvolto. Questi virus possono attraversare le barriere delle specie, causando nell'uomo malattie che vanno dal comune raffreddore a sindromi respiratorie più dannose. I coronavirus vengono così chiamati per le punte a forma di corona presenti sulla loro superficie. La malattia da coronavirus è causata da SARS-CoV-2 che rappresenta l'agente eziologico di una malattia potenzialmente fatale, di grande impatto sulla salute pubblica. Sars-CoV-2 è quindi un **virus a RNA** il cui particolare tropismo per il tratto respiratorio, in particolare per le cellule epiteliali delle basse vie respiratorie, lo rende responsabile di quadri di polmonite interstiziali causati da febbre alta, dispnea e sintomi respiratori (Chen G, 2020). Si viene dunque a configurare il cosiddetto quadro clinico ARDS, che può causare la morte del paziente (ARDS Definition Task Force, 2012).

PRO-ADM

L'ADM è un **ormone di natura peptidica** costituito da 52 amminoacidi originariamente isolato nel 1993 da estratti di feocromocitoma umano (Kitamura K. et al., 1993). Il suo precursore, chiamato preproadrenomedullina, ha una lunghezza di 185 aa ed ha un ruolo antiinfiammatorio ed antimicrobico (Gonzalez-Rey E. et al., 2006). La misurazione affidabile di ADM non è adatta alla valutazione clinica di routine a causa della sua emivita brevissima, circa 22 minuti.

Al contrario, il frammento medio regionale di pro-adrenomedullina (MR-proADM) è stato identificato come marcatore stabile ed affidabile. È un parametro diagnostico in grado di determinare con maggiore accuratezza lo stato ed il rischio nei pazienti affetti da condizioni morbose (Christ-Crain M. N., 2005). L'utilizzo di questo biomarker permette ai clinici di identificare i pazienti con più alto rischio di complicanze al momento del ricovero o durante la degenza nel reparto di emergenza, così da poter fronteggiare nel più breve tempo possibile questa problematica e risolverla con la somministrazione di un trattamento più efficace (Travaglino F, 2012). Mr-proADM è pertanto un biomarker che fornisce informazioni sulla prognosi a breve, medio e lungo termine fornendo un supporto nel triage e nella valutazione del rischio multidisciplinare di pazienti presenti nel reparto di emergenza e nel reparto di terapia intensiva (Panigada M. et al., 2020).

MATERIALI E METODI

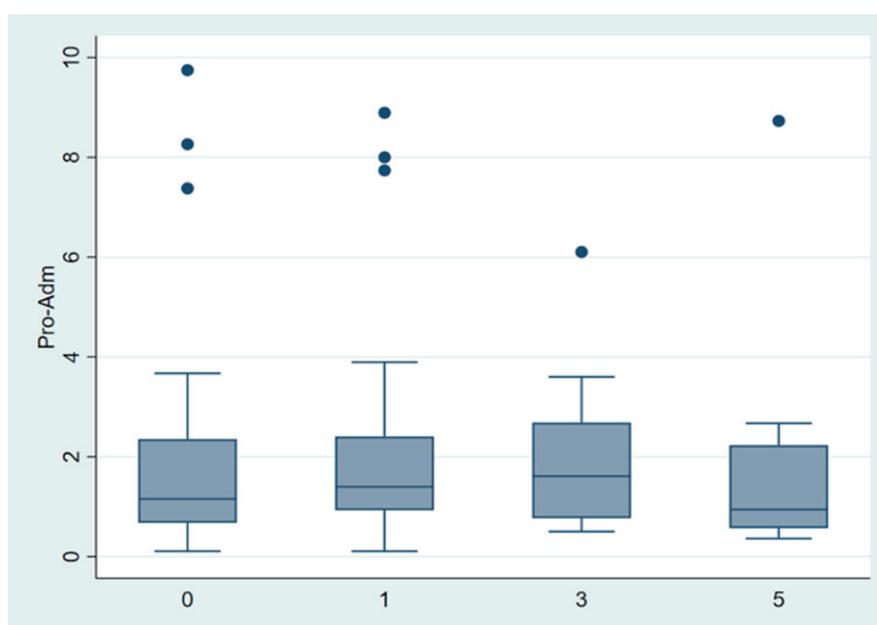
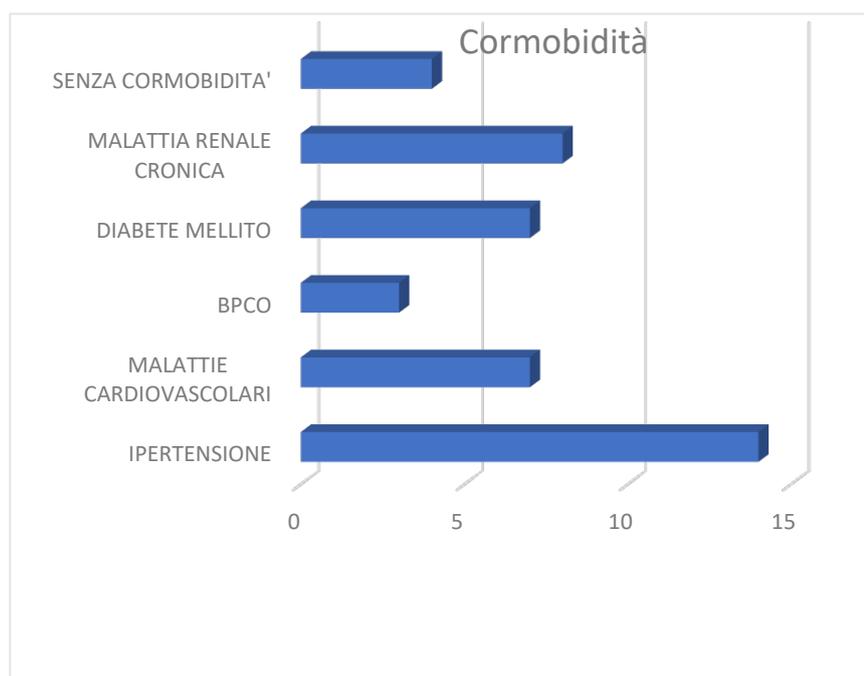
Ai pazienti oggetto di studio, al momento dell'arrivo al pronto soccorso, è stato eseguito il tampone oro-faringeo e successivamente la diagnosi da SARS-CoV 2 è stata confermata dal riscontro di RNA virale su tamponi nasali identificati mediante reazione a catena della polimerasi (RT-PCR). Al momento del ricovero sono stati valutati diversi **esami ematochimici** quali Mr-proADM, Creatinina, Lattato Deidrogenasi, proteina C reattiva e PCT (parametro estremamente importante in casi di infezioni batteriche). La PCT viene richiesta in gran numero di pazienti per assicurarsi di non sottovalutare o di non riuscire a identificare un'infezione batterica che si sta sovrapponendo a quella da COVID portando, ovviamente, ulteriori complicanze. Ci siamo concentrati quindi, sulla valutazione della **Mr-proADM**. Il dosaggio di MR-proADM richiede un campione di plasma (Engvall E. et al., 1971). I campioni utilizzati in questo studio sono stati prelevati in una provetta con tappo viola contenente l'anticoagulante EDTA. La provetta è stata centrifugata a 3500 rpm per 10' minuti. Le misure dell'MR-proADM sono state determinate dal **Kryptor Compact Plus**, metodo automatizzato che utilizza una tecnica in immunofluorescenza. Lo strumento utilizzato in questo studio presenta un'eccellente precisione, il dosaggio avviene in fase omogenea senza step di lavaggio, i tempi di incubazione sono molto brevi. Lo strumento effettua una diluizione intelligente, quindi immediato riconoscimento dei campioni fuori range e tramite la modalità STAT si ha l'immediata analisi dei campioni urgenti. Il dosaggio richiede 26 ul di campione ed utilizza un'incubazione a 29 minuti. I risultati vengono espressi in nmol/L. Il principio fondamentale di questa tecnica immunochimica è l'interazione antigene-anticorpo e il legame tra i due crea l'immunocomplesso.

RISULTATI

I parametri ematochimici dosati nello studio sono stati eseguiti all'ingresso in Reparto (T0) dopo 24 ore (T1) e al terzo e quinto giorno di ricovero (T3 e T5) rispettivamente. Dunque, uno degli obiettivi del seguente studio è descrivere le **variazioni di concentrazioni plasmatiche** di MR-proADM durante la fase acuta dell'infezione da Sars-CoV 2 e la loro eventuale correlazione con la mortalità a breve termine, intesa come mortalità a 30 giorni dal ricovero ospedaliero. Dall'elaborazione statistica si evincono i seguenti risultati. Nei due areogrammi ritroviamo la rappresentazione dei pazienti presi in esame. Nel primo notiamo che il 71,4% dei pazienti è di genere maschile mentre il 28,60% dei pazienti è di genere femminile. Nel secondo aerogramma vi è la rappresentazione della storia del fumo dei pazienti presi in esame per lo studio.



L'istogramma ci mostra la rappresentazione grafica dei pazienti con o senza comorbidità. Dal boxplot raffigurato osserviamo i valori medi di MR-proADM a T0, T1, T3, T5. Questi valori sono stati 2,28, 2,41, 1,96 e 1,89 nmol/L rispettivamente. Inoltre, osserviamo alcuni outlier palesemente errati.



Tra i vari Biomarkers dosati solo le concentrazioni di MR-proADM e LDH sono risultate significativamente più elevate nei pazienti deceduti rispetto ai pazienti sopravvissuti mentre nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata per le concentrazioni di PCR e PCT. Gli score clinici APACHE II, SOFA e SAPSII erano più elevati nei pazienti deceduti rispetto ai pazienti sopravvissuti con una differenza statisticamente significativa. Come evidente, la sopravvivenza a 30 giorni è risultata peggiore nei pazienti con valori di MR-proADM al di sopra della mediana. Per quanto riguarda la capacità degli score clinici e di MR-proADM di classificare correttamente la mortalità complessiva, l'AUC è risultata pari a 0.91 per APACHE II, 0.70 per SOFA e 0.78 per SAPS II e 0.81 per MR-proADM. L'ultima colonna ci mostra il p-value, un valore che ci dice quanto è affidabile una misura, più è vicina allo 0, più il test è affidabile. Considerando Covid-19 come polmonite grave è stata suggerita la scelta di un cut-off di 1,8 nmol/l suggerito da importanti studi sulla polmonite (Christ-Crain M M. N.-a., 2006) (Renaud B et al. , 2012). I valori di Cut-off aiutano a classificare meglio i pazienti in tre categorie di rischio definite, che possono ottimizzare le decisioni al momento dell'accesso in Pronto Soccorso o durante il ricovero nel reparto di urgenza, nonché supportare le dimissioni anticipate di pazienti a basso rischio. Un rischio elevato si ha con valori di MR-proADM superiori a 1,5 nmol/l con conseguente ricovero immediato in terapia intensiva; il rischio intermedio lo si ha con un valore di MR-proADM compreso tra 0,75 nmol/L e 1,5 nmol/l con conseguente ospedalizzazione a breve termine e in reparti a bassa intensità di cura ed infine il basso rischio lo si ha con una MR-proADM inferiore a 0,75 nmol/l.

RISCHIO ELEVATO	> 1,5 nmol/L
RISCHIO INTERMEDIO	< 1,5 nmol/L
RISCHIO BASSO	< 0,75 nmol/L

Livelli crescenti di MR-proADM tra il secondo e il quinto giorno di ammissione nel reparto di terapia intensiva, rappresentano la chiave per la determinazione del rischio di mortalità. Oltre ad essere il biomarcatore più affidabile nella valutazione del rischio di mortalità dei pazienti ricoverati in terapia

intensiva, la MR-proADM è stata anche utilizzata con successo per la diagnosi della disfunzione d'organo causata da infezioni. Infatti, i livelli di MR-proADM sono indipendenti dal tipo di germe che causa l'infezione, ma sono direttamente correlati all'intensità ed alla severità dell'infezione stessa. Abbiamo osservato che un valore di MR-proADM inferiore a 0,88 nmol / L può consentire di "escludere" la mortalità nei 28 giorni successivi al ricovero in terapia intensiva. Questo cut-off può essere particolarmente utile per guidare le prime decisioni cliniche, quando i segni clinici di un'evidente insufficienza d'organo non sono ancora evidenti. Questi dati sono stati utili per confermare il cut off di 1,8 nmol/L proposto dall'azienda Thermofisher nel data sheet del reagente, come valore discriminante tra pazienti a rischio medio/elevato e pazienti a basso rischio e pertanto a bassa complessità.

	Sopravvissuti N=10		NON SOPRAVVISSUTI N=11		
	MEDIA	MEDIANA	MEDIA	MEDIANA	p
ETA'	67.6	68.0	76.0	73.9	0.244
SAPS II	27.8	28.0	36.0	40.0	0.015
APACHE II	9.7	10.0	14.0	18.0	< 0.001
SOFA	2.6	2.0	4.0	4.8	0.004
CRP T0 (mg/dl)	11.8	9.0	12.2	12.0	0.622
MR-proADM T0	1.1	0.8	2.3	3.5	0.006
PCT T0 (ng/dl)	0.2	0.1	0.4	1.5	0.188
LINFOCITI (x1000/mcl)	995	930	1.9	1.6	0.888
PTL (x1000/mcl)	351	306	545	262	0.139
CREATININA (mg/dl)	0.9	0.9	1.3	1.5	0.105
LDH (U/l)	705.5	684.0	1045.0	956.4	0.024
FERRITINA (ng/ml)	1430.9	1280.8	2635.0	1973.9	0.425
TROPONINA (ng/l)	47.6	31.0	143.0	180.0	0.567

CONCLUSIONI

In conclusione, possiamo affermare che Mr-proADM è risultato un **biomarcatore più efficace** di altri di uso comune (PCR, WBC, Procalcitonina) nell'identificare precocemente i pazienti COVID-19 che richiedono un ricovero urgente in terapia intensiva, nonché facilitare la successiva gestione clinica di questi pazienti. Dato che molti aspetti della malattia indotta da COVID-19 non sono ancora chiari, riteniamo che siano necessari ulteriori studi per spiegare meglio i meccanismi coinvolti nell'aumento di MR-proADM nei pazienti con SARS-CoV-2. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, questo rappresenta il primo studio clinico nel quale sono stati valutati i livelli circolanti di questo biomarcatore in pazienti con ARDS secondaria ad infezione da SARS-CoV-2 ricoverati in un reparto di Terapia Sub-Intensiva. MR-proADM rappresenta un biomarcatore laboratoristico utile come indice predittivo di severità della patologia e come fattore prognostico di mortalità a breve termine. Considerati i limiti del nostro lavoro, ulteriori studi clinici sono necessari per confermare e validare la nostra ipotesi. Questo studio ha permesso ai clinici di inserire in routine, quindi nella normale gestione del paziente, già dalla seconda ondata dell'epidemia, il dosaggio di questo biomarcatore, utile nella stratificazione di tali pazienti e nel predire un più o meno elevato rischio di mortalità.

Bibliografia

- ARDS Definition Task Force, R. V. (2012). Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012 307: 2526-2533.
- Chen G, W. D. (2020). Clinical and immunological features. *J Clin Invest* 2020; 130: 2620-2629.
- Christ-Crain M, M. N. (2005). Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005; 9:816-82.
- Christ-Crain M, M. N.-a. (2006). Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to.
- Engvall E. et al. (1971). Enzyme-linked immunosorbent assay. II. Quantitative assay of protein antigen, immunoglobulin G, by means of enzyme-labeled antigen and antibody-coated tubes. *Biochim Biophys Acta*, 427-434.
- Gonzalez-Rey E. et al. (2006). Urocortin and adrenomedullin prevent lethal endotoxemia by down-regulating the inflammatory response. *Am J Pathol*.
- Kitamura K. et al. (1993). Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma . *Biochem Biophys Res Commun*.
- Panigada M. et al. . (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care. *J Thromb Haemost*.
- Renaud B et al. . (2012). Proadrenomedullin Improves Risk of Early Admission to ICU Score for Predicting Early Severe Community-Acquired Pneumonia. *Chest*.
- Travaglino F, D. B. (2012). Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infectious Diseases* 2012; 12: 184.
- Wu Z, M. J. (2020). Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) outbreak in China. *Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center*.
- Zhu N, Z. D. (2020). China novel coronavirus investigating and research. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382: 727-733.

 **irfi** | infrastruttura ricerca
formazione innovazione
Azienda Ospedaliera di Alessandria

pubblicazione
revisionata e
approvata
giugno 2021

disponibile online
[www.ospedale.al.it/
working-papers-wp](http://www.ospedale.al.it/working-papers-wp)