

3. Infección por SARS-CoV2, epidemiología, manifestaciones clínicas, inmunología: tratando de entender la enfermedad*

Antonio Eduardo Dávila Peralta

Palabras claves

COVID-19 — Comorbilidades — Manifestaciones clínicas — Neumonía viral — Tormenta de citoquinas

Introducción

La actual pandemia denominada COVID-19 (acrónimo del inglés coronavirus disease 2019), causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) se originó a partir de un nuevo tipo de coronavirus desde Wuhan, China, y se diseminó progresivamente hasta llegar prácticamente a todos los países de la tierra, transformándose en la emergencia sanitaria más importante de los últimos tiempos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la COVID-19 se ha convertido en un problema de salud global que causa infecciones graves del tracto respiratorio en humanos. Las evidencias actuales muestran que la transmisión del SARS-CoV-2 proviene de animales salvajes

vendidos ilegalmente en el mercado mayorista de mariscos de Huanan (1,2).

Este nuevo coronavirus es diferente al del SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus), pero mantiene una similitud genómica de un ~ 79 % con el mismo, y en relación con el del MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) la similitud viral es de aproximadamente en un ~ 50 % (3). El virus fue secuenciado dos semanas después de la observación de la enfermedad por primera vez y se hizo público el 2 de enero del 2020. Al día siguiente, la OMS inicialmente lo llamó 2019-nCoV (2019 novel coronavirus) y finalmente lo denominó SARS-CoV2 (4).

Epidemiología

La fuente principal de infección está dada por los pacientes infectados por SARS-CoV2. La transmisión es de persona a persona, mediante individuos infectados asintomáticos o en período de incubación, lo cual está claramente descrito (5). Se produce mediante las gotas respiratorias (de > 5 micras) y microgotas, cuando los pacientes tosen, hablan o estornudan. Otra fuente de transmisión es el contacto directo con estas secreciones u objetos contaminados (ejemplo, contacto con la boca, nariz o conjuntiva ocular a través de las manos contaminadas). Esta forma de diseminación mediante las manos que tocan secreciones o

superficies donde el virus se encuentra activo es común. La transmisión vertical no está documentada (6), aunque los estudios son en poblaciones muy bajas aún y se ha detectado un recién nacido de una madre infectada que ha sido positivo para el virus a las 30 horas de vida. Se desconoce si la lactancia materna es una vía de transmisión, pero los pocos datos disponibles hasta el momento no lo demuestran (7). Los casos documentados en niños por lo general fueron menos frecuentes que en adultos y de carácter más leve.

* El trabajo fue realizado en ausencia de un conflicto de intereses.

Período de incubación

Tiene una media de 5,2 días y se puede extender hasta los 12,5 días (8). Estudios en viajeros mostraron una media de incubación de 6,4 días en un rango que va desde 2,1 a 11,1 días (9). Por este motivo, los epidemiólogos establecieron una cuarentena de 14 días. Existen algunos datos aislados de períodos mayores de incubación estadísticamente no significativos a nivel poblacional.

Para el análisis epidemiológico, el número básico de reproducción de una infección es el

número promedio de casos nuevos que genera un caso dado a lo largo de un período infeccioso. Esto permite conocer la transmisibilidad intrínseca de la enfermedad. Luego de la aplicación de varios modelos, se determinó que el SARS-CoV-2 se duplicaba cada 7,4 días y el número básico de reproducción se estimó inicialmente en 2,2 (9). Pero luego los estudios en general muestran un número básico de reproducción en el rango de 2,24 a 3,58 (10).

Características demográficas

En un metaanálisis sobre 18 trabajos publicados, se encontró que la edad media de los enfermos fue de 51,97 años, de los cuales 55,9 % eran varones (11).

Aproximadamente el 80 % de los fallecidos tenían > 60 años y el 75 % de ese grupo presentaba comorbilidades, según estadísticas chinas.

Comorbilidades

El mismo metaanálisis muestra que la incidencia de comorbilidades en los infectados fue de 36,8 %. La hipertensión arterial (18,6%) es la más

común, seguida por enfermedades cardiovasculares (14,4 %) y diabetes (11,9 %), entre otras (11).

Manifestaciones clínicas

Es fundamental saber que existen pacientes infectados asintomáticos (varios estudios los reportan) y también saber que los mismos tienen la capacidad de diseminar el virus (contagiar). A estos los podemos denominar portadores asintomáticos (12,13,14). Es también llamativo que entre los pacientes asintomáticos se describen algunos que no presentan ningún tipo de alteración clínica, radiológica ni de laboratorio (12), mientras que otros clínicamente no manifiestan síntomas, pero muestran cambios en su tomografía axial computada (TAC) de tórax y en los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) (14,15). El número de los asintomáticos ha mostrado ser muy variable según el grupo etario y se han encontrado “experimentos naturales” ocurridos en barcos, como el crucero Diamond Princess, donde en una población mayor, solo el 18 % eran positivos

asintomáticos, mientras que en un portaaviones de Estados Unidos con una población joven y sana, un 60 % de los infectados eran asintomáticos (16,10). Un estudio sobre 215 embarazadas que fueron asistidas para tener el parto en el New York Presbyterian Allen Hospital and Columbia University Irving Medical Center mostró que el 87,9 % de las COVID-19 positivas eran asintomáticas (17).

Todos diseminan el virus y está ampliamente comprobada la transmisión persona a persona y principalmente al personal de salud que tiene que tratarlos, tomar muestras faríngeas, revisar la vía aérea y realizar procedimientos como intubación donde tendrán una exposición directa a las ultrasecreciones infectadas de la vía aérea (14,15), (ver figura 1).

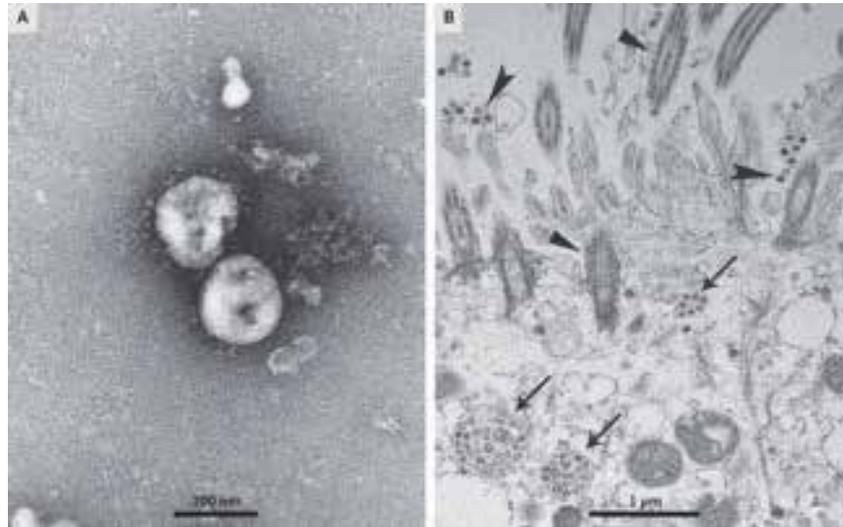


Figura 1. Visualización del Covid-2019 con microscopio electrónico de transmisión en secreciones de la vía aérea. A- Partículas teñidas negativamente de Covid-2019. B- Ultra secciones del epitelio de la vía aérea infectada. Las puntas de flechas indican partículas virales extracelulares. Las flechas muestran cuerpos de inclusión formados por componente viral. Los triángulos indican cilios

Tomado de N Engl J Med. 20 Feb 2020;382(8):727-733.

La infección COVID-19 puede presentarse como una enfermedad leve, moderada o grave que incluye neumonía severa, síndrome de distrés respiratorio agudo o síndrome respiratorio agudo severo (SDRA o SARS), sepsis y shock.

Los síntomas comunes más descriptos son fiebre, tos y dificultad para respirar (disnea) (18). La fiebre es el síntoma más descrito y con una incidencia aproximadamente en 88 a 98,5 % y es más alta en los adultos que en los niños (19,11). La tos está en un 57 al 72 % y la disnea en > 40 % (11). Estos tres son considerados los síntomas prevalentes. También se describen dolor de garganta, fatiga y disnea asociados a exposición epidemiológica reciente.

Los síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos son menos frecuentes y se describen en < 7 % de los casos (20,11). Está demostrada presencia del virus en la materia fecal (21,18), pero no se sabe si existe transmisión fecal-oral.

Un dato que los pacientes de COVID-19 positivo describían era la pérdida del olfato y del sabor. Por este motivo, se realizó un análisis mediante un test olfatorio (UPSIT). Se determinó que la disminución del olfato se debe considerar como un

síntoma importante para la enfermedad y puede ayudar a identificar a pacientes que no posean otros síntomas, principalmente en los estadios tempranos de la enfermedad, teniendo en cuenta que esta disminución no siempre llega a ser anosmia (22). Otro estudio europeo mostró que la mitad de los pacientes estudiados presentaban anosmia y que estaba acompañada de disgeusia frecuentemente. En general, la anosmia empezaba a los 4,4 días ($\pm 1,9$) desde el inicio de la infección, que es un síntoma temprano. La duración era de 8,9 días ($\pm 6,3$). En el 98 % de los pacientes, la recuperación se daba a los 28 días (23).

También se consideran síntomas asociados a las mialgias generalizadas, malestar general, somnolencia y confusión (24).

La neumonía viral puede derivar a un síndrome de distrés respiratorio agudo potencialmente mortal, tanto es así que las guías de la Comisión Nacional de Salud de China la incluyen entre las enfermedades infecciosas del grupo B junto con enfermedades virales severas como el SARS (síndrome respiratorio agudo severo por CoV) y la HPAI (influenza aviar altamente patogénica) (14).

Las imágenes radiológicas de tórax muestran neumonías con un compromiso bilateral en un 68,5 a 72,9 %, con imágenes en vidrio esmerilado, las cuales se distribuyen periféricamente en

aproximadamente un tercio de los casos (25,11) (ver figura 2) Además, un 29 % a 59 % presentan imágenes de consolidación, según diferentes estudios (25).

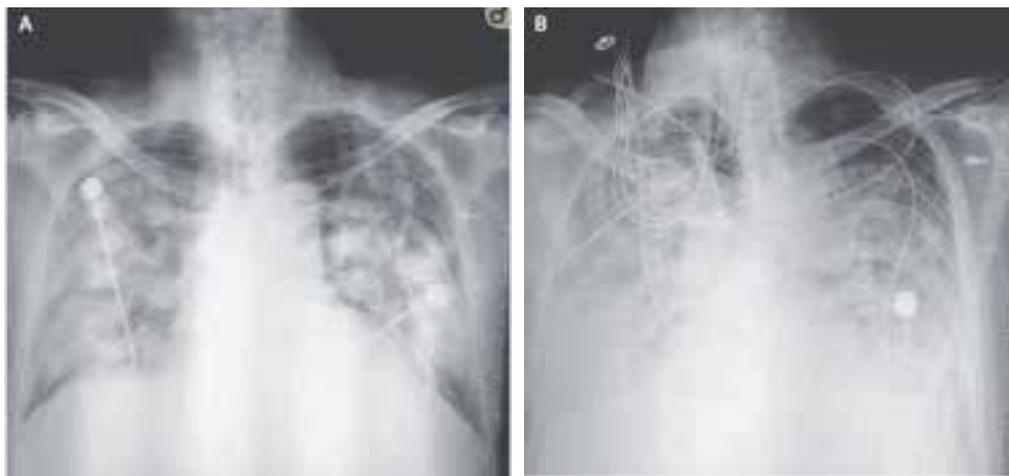


Figura 2. Radiografía de tórax de un mismo paciente en el día 8 (A) y el día 11 (B). Entre las dos imágenes, el paciente estuvo intubado con respiración mecánica asistida. Las imágenes esponjosas se observan en ambas imágenes, pero en la B se acentúan la densidad, la profusión y la confluencia de las imágenes, principalmente a nivel de las bases pulmonares donde se suma la acumulación de líquido pleural.

Tomado de N Engl J Med. 20 Feb 2020;382(8):727-733.

Los análisis de laboratorio muestran disminución de la albúmina, elevación de los marcadores de inflamación como PCR, lactato dehidrogenasa (LDH) y volumen de sedimentación globular (VSG). También hay linfopenia en > 40 %, lo cual sugiere que el virus podría actuar principalmente sobre los linfocitos T como lo hace el SARS-CoV (11).

Las partículas virales se diseminan a través de la mucosa respiratoria, inicialmente usando los receptores de la ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) que poseen las células epiteliales ciliadas de los bronquios e infectan otras células induciendo una serie de respuestas inmunes que termina en un cuadro inflamatorio severo y es responsable de los cambios en las células blancas.

En general, los estudios disponibles realizados en China muestran que ~ 20 % de los pacientes hospitalizados necesitaron internación en unidad de cuidados intensivos (UCI) (11).

Durante el cuadro viral, las complicaciones más descriptas en orden de frecuencia fueron el

síndrome de distrés respiratorio agudo, arritmias y shock (19). Este último se considera en gran parte por miocarditis fulminante (26,27) o de origen séptico, y lleva rápidamente al fallo multiorgánico (28). Se describió también la insuficiencia renal aguda como una complicación más en el grupo de pacientes en UCI (11).

Existe un reporte donde se describe que en los pacientes con neumonía por SARS-CoV2 la mortalidad fue del 11,5 % (29). Los fallecidos presentaban niveles altos de dímero-D y productos de degradación del fibrinógeno, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina aumentados comparados a los niveles que presentaban al momento de la admisión. El 71,4 % de estos fallecidos y el 0,6 % de los que sobrevivieron cumplían con criterios de coagulación intravascular diseminada (CID) en su estadía hospitalaria (29). Asociado a esto, un gran metaanálisis mostró que el recuento bajo de plaquetas se asoció a un riesgo de enfermedad grave cinco veces mayor y que un recuento muy bajo se asocia con mortalidad (30). Se postulan

diferentes mecanismos responsables de esta CID, desde alteraciones asociadas a la interacción virus plaquetas–factor de Von Willerbrand (31), alteraciones en la vía de la apoptosis, ya que se

encontraron aumentados los niveles de sVCAM1 y sFasL (31). Y otros describieron alterada la vía de la uroquinasa, algo ya visto en el SARS-CoV, pero el mecanismo final no se tiene claro aún (29,30,31).

Consideraciones inmunológicas

La fisiopatología de la enfermedad actualmente no está completamente estudiada ni entendida, pero al igual que el SARS-CoV las severas lesiones pulmonares parecerían deberse a la respuesta inflamatoria aguda que genera la replicación viral. Los pacientes más graves en UCI mostraron aumentos de los niveles plasmáticos de IL2, IL6, IL7, IL10, GCSF, MCP-1, MIP-1 y TNF α , sugiriendo una “tormenta de citoquinas” asociados a la gravedad del cuadro (32,33,34). Se considera que se desencadenaría un síndrome hemofagocítico (SHF) o linfocitosis hemofagocítica secundario a la infección viral (sSHF), el cual genera una “hiper” inflamación con fulminante hipercitoquinemia, alteraciones en la coagulación y fallo multiorgánico. Las características principales de este síndrome son fiebre persistente, citopenia y aumento de la ferritina sérica entre otros (35,36).

La rápida y temprana replicación viral puede causar apoptosis de las células epiteliales y endoteliales y causar una pérdida vascular que desencadena una fuerte reacción inmune proinflamatoria mediada por citoquinas y quimioquinas. Además, causaría piroptosis a nivel de los macrófagos y linfocitos (32). En la infección por SARS-CoV, la proteína S produce *downregulation* de la ACE2 y su eliminación, lo cual se asocia a daño pulmonar agudo. El mismo mecanismo se sugiere para el SARS-CoV2 (32). También se observó en modelos animales del SARS-CoV

que los anticuerpos anti-S-IgG, a pesar de disminuir la carga viral, generaban un daño alveolar difuso, que persistía en el tiempo (32). En este mismo sentido, se vio que los pacientes que desarrollaban rápidamente anticuerpos antiproteína S, llegando a sus niveles máximos de actividad en 14 días, tenían mayor probabilidad de morir. Al contrario, los que se recuperaron llegaban a los niveles máximos de actividad a los 20 días. Se piensa que similares mecanismos produciría el SARS-CoV2 (32). Todos estos mecanismos actualmente están en estudio.

Finalmente, en relación con la tasa de letalidad del virus, es muy difícil establecer un valor, ya que existen grandes variaciones en los datos. A nivel mundial, según estimaciones de la OMS al 3 de marzo de 2020, alrededor del 3,4 % de las personas que se infecten por la virosis fallecerán (37), aunque existen datos periodísticos que refieren una tasa de hasta el 6,4 % en abril del corriente año (38). Existe una gran amplitud de variación de los datos por diferentes motivos. Italia muestra una mortalidad del 13 %, Estados Unidos del 4,3 %, China del 3,4 % y Corea del Sur del 2 %, Los datos están sujetos a variaciones y revisiones constantes (11). Además, hay que tener en cuenta que se conocen los números de la cantidad de gente que fallece, pero no se conoce el número real de casos infectados. Por todo lo mencionado, no es posible establecer una tasa de mortalidad certera por el momento (11,37).

Antonio Eduardo Dávila Peralta
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Adventista del Plata
Departamento de Alergia e Inmunología
Sanatorio Adventista del Plata
Entre Ríos, Argentina
antonio.davila@uap.edu.ar

Ingreso: 27 de abril
Aceptado: 30 de abril

Lista de abreviaturas

- 2019-nCoV: 2019 novel coronavirus
- ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2
- CID: coagulación intravascular diseminada
- CoV: coronavirus
- COVID-19: coronavirus disease 2019
- FasL: ligando la proteína fas
- GCSF: granulocyte colony-stimulating factor
- HPAI: influenza aviar altamente patógena
- IgG: inmunoglobulina G
- IL10: interleukina 10
- IL2: interleukina 2
- IL6: interleukina 6
- IL7: interleukina 7
- LDH: lactate dehidrogenasa
- MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1 o CCL2
- MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
- MIP-1: macrophage inflammatory proteins
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: proteína c reactiva
- SARS-CoV2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- SARS-CoV: severe acute respiratory syndrome coronavirus
- SARS: severe acute respiratory syndrome
- SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo
- SHF: síndrome hemofagocítico
- sSHF: síndrome hemofagocítico secundario
- TAC: tomografía axial computada
- TNF α : tumor necrosis factor α
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test
- VCAM1: vascular cell adhesion molecule 1
- VSG: volumen de sedimentación globular

Bibliografía

1. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105955. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
3. Xiao C, Li X, Liu S, Sang Y, Gao SJ, Gao F. HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):378–381. Published 2020 Feb 14. doi:10.1080/22221751.2020.1727299
4. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [published correction appears in *Nature*. 2020 Apr;580(7803): E7]. *Nature*. 2020;579(7798):265–269. doi:10.1038/s41586-020-2008-3
5. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970–971. doi:10.1056/NEJMc2001468
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. Marzo 7, 2020;395(10226):809-815.
7. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wi Y, Zou L, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2009226. doi:10.1056/NEJMc2009226
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
9. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation Period of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections among Travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(5):2000062. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062
10. Zhang S, Diao MY, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis*. April 2020;93:201-204.
11. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
12. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Feb 21]. *JAMA*. 2020;323(14):1406–1407. doi:10.1001/jama.2020.2565
13. Zhonghua L, Xing B, Xue Z. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. 2020 Feb 17;41(2):145-151. PubMed PMID: 32064853

14. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):e13. doi:10.1016/S2213-2600(20)30066-7
15. JasperFuk-Woo C, Shuofeng Y, Kin-Hang K, Kai-Wang To K, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–23. Published Online. January 24, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
16. Mallapaty S. What the cruise-ship outbreaks reveal about COVID-19. *Nature.* 2020;580(7801):18. doi:10.1038/d41586-020-00885-w
17. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMc2009316. doi:10.1056/NEJMc2009316
18. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
19. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA.* 2020;e201585. doi:10.1001/jama.2020.1585
20. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; doi:10.1016/j.jmii.2020.02.012
21. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–936. doi:10.1056/NEJMoa2001191
22. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alr.22587. doi:10.1002/alr.22587
23. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *Med Mal Infect.* 2020;S0399-077X(20)30110-4. doi:10.1016/j.medmal.2020.04.006
24. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
25. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
26. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Ng Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Intensive Care Med.* 2020;1–34. doi:10.1007/s00134-020-06022-5

27. 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 [published online ahead of print, 2020 Mar 3] [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6;:]. *Intensive Care Med.* 2020;1–3. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
28. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
29. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi:10.1111/jth.14768
30. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *ClinChim Acta.* 2020;506:145–148. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022
31. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered Questions [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. *J ThrombHaemost.* 2020;10.1111/jth.14832. doi:10.1111/jth.14832
32. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *Viral Sin.* 2020;10.1007/s12250-020-00207-4. doi:10.1007/s12250-020-00207-4
33. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematicreview of currentevidence. *Ecancermedicalsecience.* 2020;14:1022. Published 2020 Mar 27. doi:10.3332/ecancer.2020.1022
34. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
35. 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; (published online March 3.) DOI:10.1007/s00134-020-050991-x
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506
37. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 3 March 2020 – World Health Organization, March 3, 2020.
38. Amy Harmon. Why We Don’t Know the True Death Rate for Covid-19. *Ny Times.* Published April 17, 2020. <https://www.nytimes.com/2020/04/17/us/coronavirus-death-rate.html>