

BREVE HISTORIA Y FISIOPATOLOGÍA DEL COVID-19

A BRIEF HISTORY AND PATHOPHYSIOLOGY OF COVID-19

Ana Luisa Alves Cunha, MD, Ph.D.f. ^{1,2}, Armin A. Quispe Cornejo, MD, Ph.D.f. ¹, Adrián Ávila Hilari, MD ³, Adolfo Valdivia Cayoja, MD ⁴, Juan Manuel Chino Mendoza, MD ⁵, Oscar Vera Carrasco, MD ⁶

Este artículo es parte de la "Guía de Diagnóstico y Tratamiento de COVID-19 en Unidades de Terapia Intensiva para Bolivia: Sociedad Boliviana de Terapia Crítica e Intensiva" publicada en paralelo (Resolución Ministerial: 297/2020).

Correspondencia : Armin A. Quispe Cornejo

Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles

Route de Lennik 808, CP 1070 Brussels, Belgium

Email: arminquispe@gmail.com; armin.quispe.cornejo@ulb.ac.be

RESUMEN

Propósito: Este artículo se realizó para contribuir con la difusión del conocimiento sobre el COVID-19 en la lengua hispana.

Hallazgos: El SARS-CoV-2 fue descubierto en diciembre del 2019 y se difundió mundialmente desde entonces; el 11 de marzo de 2020 la OMS declaró globalmente estado de pandemia. Mientras fue incrementando la gravedad y frecuencia del COVID-19 en el mundo, la comunidad científica trabajó arduamente produciendo evidencia capaz de dilucidar los detalles de esta patología. Esta serie de artículos pretende agregar información lo más actualizada posible, interpretándola y adaptándola a la realidad boliviana.

Sumario: La elaboración de este artículo está basado en información conocida sobre la historia de la aparición de esta nueva enfermedad e información vigente y actualizada sobre las características fisiopatológicas descritas en la literatura mundial.

Palabras clave: *Pandemia; Coronavirus; SARS-CoV-2, historia, fisiopatología.*

BREVE HISTORIA

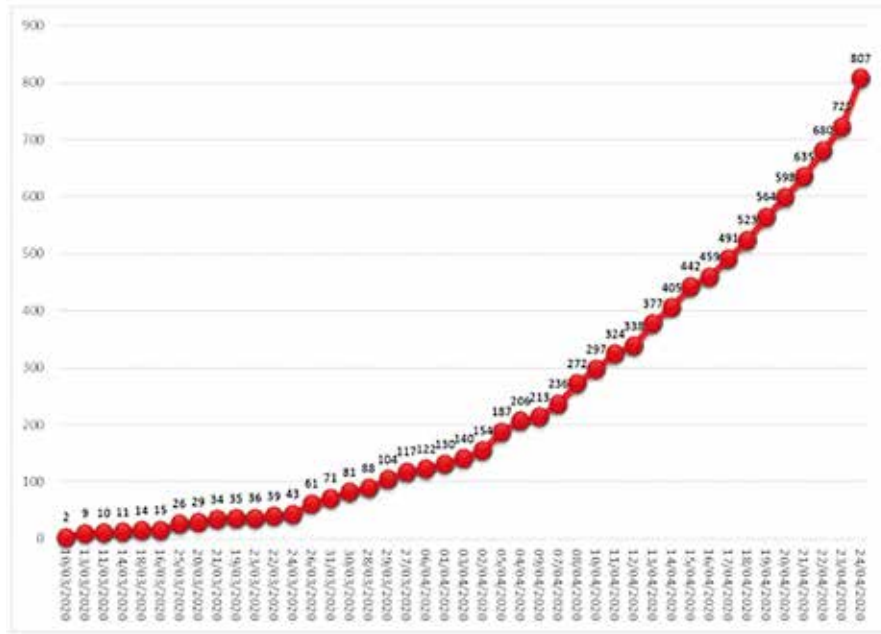
En **diciembre de 2019** han sido descritos los primeros casos de infección respiratoria por una nueva estirpe de coronavirus (CoV) con centro epidemiológico en el mercado público de Huanan, en Wuhan, provincia de Hubei, en China. Desde entonces, los casos se multiplicaron exponencialmente diseminándose por el mundo.^{1,2}

A **11 de Marzo de 2020**, la Organización Mundial de Salud ha declarado estado de pandemia

mundial, con casos documentados en casi todos los países del mundo. Hasta el 07 de junio, más de 7 millones de personas se encuentran infectadas con el SARS-CoV-2 y más de 406 mil muertes fueron contabilizadas.^{1,3}

En Bolivia se reportó los dos primeros casos el 10 de marzo de 2020 (Oruro y Santa Cruz). Según publicación oficial del Ministerio de Salud Boliviano, hasta el 24 de abril del 2020 se cuentan con 807 casos confirmados, 44 fallecidos y 63 recuperados (**Figura 1**).

Figura 1. Casos confirmados de COVID-19 acumulados por día en Bolivia hasta el 24 de abril de 2020

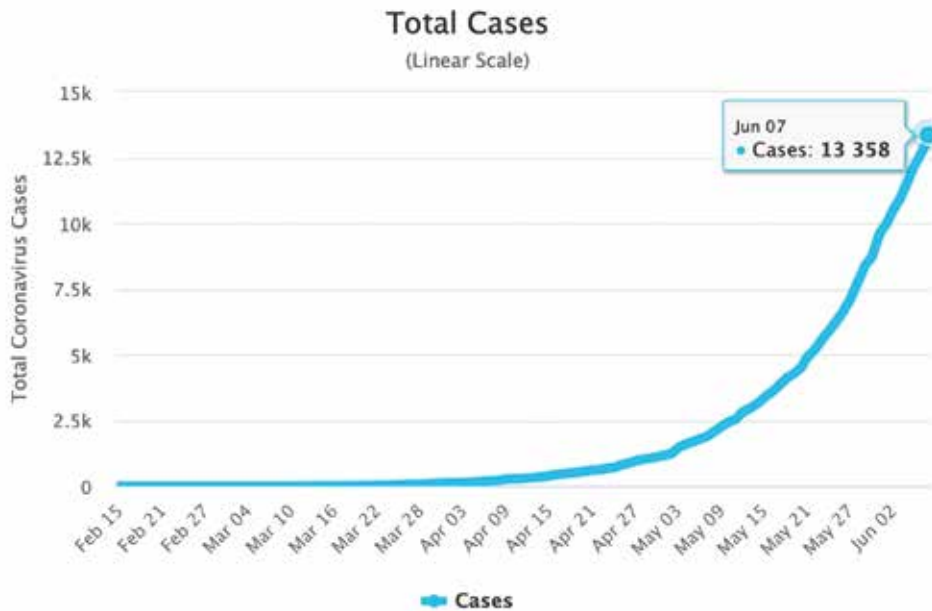


(Fuente: Ministerio de Salud, Bolivia)²

El proveedor de estadísticas de COVID-19 global, **Worldometer**, confiado y utilizado por el Gobierno de Reino Unido, John Hopkins Center for Systems Science and Engineering (CSSE), el Gobierno de Tailandia, Gobierno de Pakistán, Gobierno de Sri Lanka, Gobierno de Vietnam, Financial

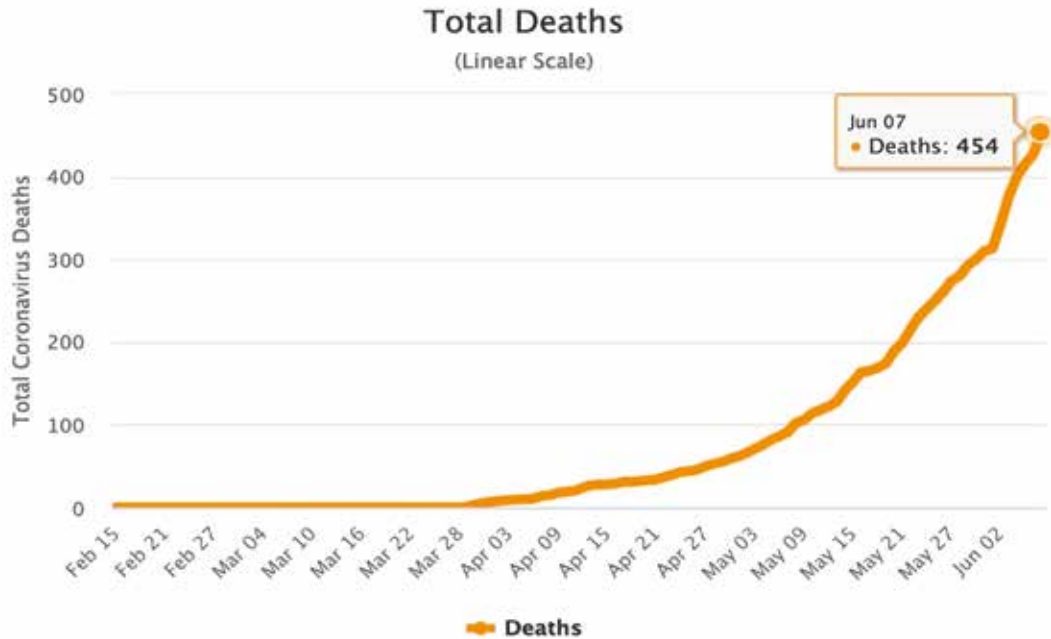
Times, The New York Times, Bussines Insider, BBC y mucho otros, reporta permanentemente actualizaciones epidemiológicas mundiales. Para esta publicación se tomó su última actualización (datos de Bolivia) del 7 de junio de 2020. (**Figuras 2 y 3**)

Figura 2. Casos confirmados de COVID-19 acumulados por día en Bolivia hasta el 7 de junio de 2020



Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/bolivia/> 3

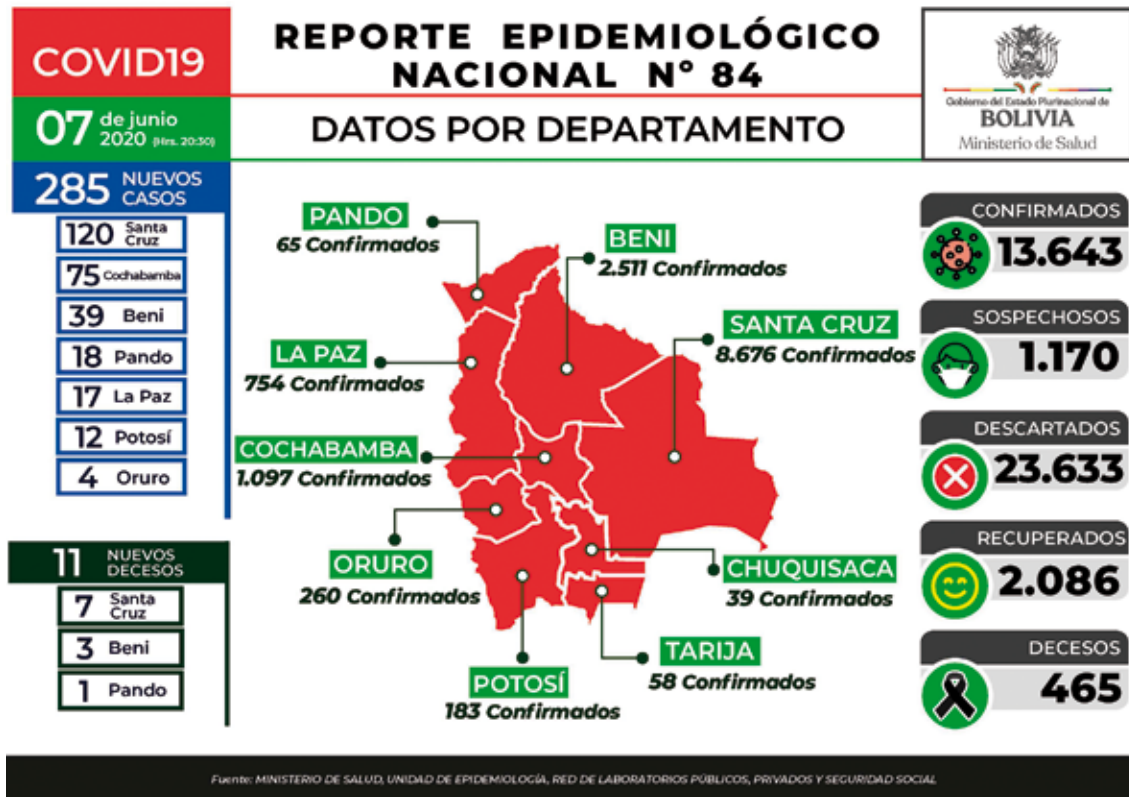
Figura 3. Casos totales de fallecimientos en Bolivia por COVID-19 hasta el 07 de Junio de 2020



Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/bolivia/> 3

A continuación, se señala la **distribución de** decesos y recuperados hasta el 07 de junio de **casos** confirmados, sospechosos, descartados, 2020.

Figura 4. Casos confirmados, sospechosos, descartados, decesos y recuperados de COVID-19 en Bolivia hasta el 07 de junio de 2020. (Fuente: Unidad de Epidemiología, SNIS-VE, CENETROP, INLASA y LAB SEDES CBBA).¹²



El virus recibió el nombre de SARS-CoV-2 por su **homología genética** con el coronavirus del síndrome respiratorio aguda severo (SARS-CoV) ⁽⁴⁾ responsable por una epidemia de grande escala en Asia en 2003. La enfermedad se llamó tras la **sigla inglesa** COVID-19 (*CoronaVirus Disease* identificado el año 2019).⁽⁴⁾

Cerca de 80% de los pacientes presenta síntomas leves de fiebre, tos, mialgias, astenia y rinorrea, pero otros 20% necesitarán de ingreso hospitalario (necesidad de oxígeno suplementario), 1/4 de estos en unidad de terapia intensiva (UTI).^(5,6) De los pacientes admitidos en la UTI, la mayoría requerirá ventilación mecánica invasiva temprana.

El virus es altamente contagioso (1:2-1:3) ⁽⁷⁻⁸⁾ y se propaga por vía de gotitas, contacto directo y aerosoles.⁽⁶⁻⁸⁾

En las **heces** se detectó ARN viral en hasta 21 - 30% de los pacientes desde el día 5 después del inicio y hasta 4 a 5 semanas en casos moderados. Hay evidencia del virus en las heces, pero no hay evidencia de que el virus sea infeccioso. La

importancia del desprendimiento viral fecal para la transmisión aun no es clara. ⁽⁹⁾

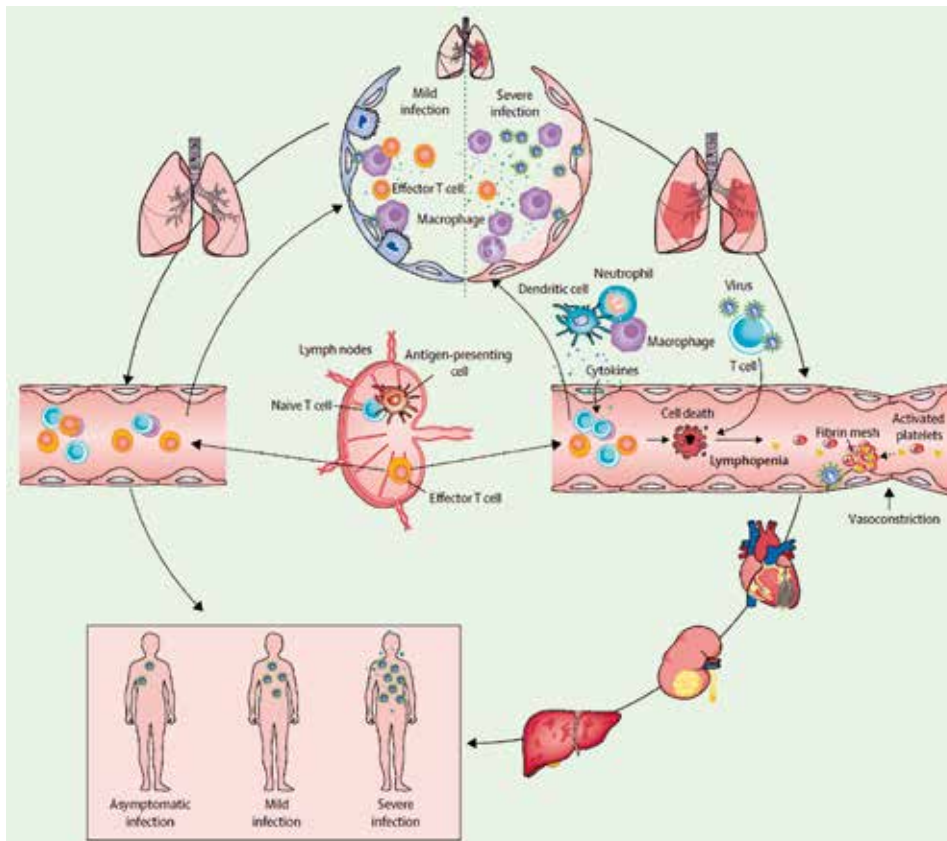
Fisiopatología del COVID-19

El COVID-19 es una infección viral producida por el SARS-CoV-2, que afecta principalmente las vías respiratorias bajas, en los casos severos podría producir una respuesta inflamatoria sistémica masiva y fenómenos trombóticos en diferentes órganos.

El SARS-CoV-2 contiene alrededor de 30 000 bases de RNA.^(33,35) Utiliza la proteína de espiga (S) densamente glucosilada para entrar a las células huésped y se une a con gran afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), dicha enzima esta expresada en las células alveolares tipo II. ⁽¹³⁾ El RNA del virus ingresa a las células del tracto respiratorio superior e inferior, y es traducido a proteínas virales. ^(33,35)

Algunos datos no confirmados indican que los hombres asiáticos tienen una mayor cantidad de receptores expresados en las células pulmonares, lo cual en parte explicaría la predominancia en hombres del COVID-19. ⁽¹³⁾

Figura 5. Fisiopatología del COVID-19. Adaptada de ⁽¹⁴⁾



El COVID-19 resulta de dos procesos fisiopatológicos interrelacionados ⁽¹⁵⁾

- a) **Efecto citopático directo** resultante de la infección viral, que predomina en las primeras etapas de la enfermedad;
- b) **Respuesta inflamatoria no regulada del huésped**, que predomina en las últimas etapas.

La superposición de estos dos procesos fisiopatológicos se traduce fenotípicamente en una evolución en 3 etapas de la enfermedad ⁽¹⁵⁾:

- a) **Estadio I (fase temprana)**: es el resultado de la replicación viral que condiciona el efecto citopático directo y la activación de la respuesta inmune innata, y se caracteriza por la estabilidad clínica con síntomas leves (p. ej., tos, fiebre, astenia, dolor de cabeza, mialgia) asociados con linfopenia y elevación de d-dímeros y LDH;
- b) **Estadio II (fase pulmonar)**: resulta de la activación de la respuesta inmune adaptativa que resulta en una reducción de la viremia, pero inicia una cascada inflamatoria capaz de causar daño tisular, y se caracteriza por un empeoramiento de la afección respiratoria (con disnea) que puede condicionar la insuficiencia respiratoria aguda asociada con empeoramiento de linfopenia y elevación moderada de PCR y transaminasas;
- c) **Estadio III (fase hiperinflamatoria)**, caracterizado por insuficiencia multiorgánica fulminante con empeoramiento frecuente del compromiso pulmonar, resultado de una respuesta inmune no regulada que condiciona un síndrome de tormenta de citoquinas ⁽¹⁴⁾. Este síndrome, que recuerda a la linfocitosis hemofagocítica secundarias, es potencialmente identificado por HScore. ⁽¹⁵⁾

Se ha visto que las citocinas proinflamatorias y quimiocinas incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF α), interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por el interferón gamma y la proteína-1 quimioatrayente de los macrófagos **están significativamente elevadas** en los

pacientes con COVID-19 ⁽¹⁶⁾. Como en la influenza grave, la tormenta de citocinas juega un rol importante en la inmunopatología del COVID-19. Es importante identificar la fuente primaria de la tormenta de citocinas en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 y los mecanismos virológicos detrás de esto.

Si por efecto dañino directo del virus en los tejidos, la tormenta de citocinas o ambas contribuyen a la disfunción orgánica múltiple, el uso de anticuerpos monoclonales contra el receptor de la IL-6 (tocilizumab, sarilumab) o de corticoides se han propuesto para aliviar la respuesta inflamatoria. Sin embargo, la IL-6 juega un papel importante en iniciar la respuesta contra la infección viral al promover la depuración viral por parte de los neutrófilos. Si bien el papel de la inflamación en COVID-19 es obvio, no está claro si la modulación de la respuesta inflamatoria con medicamentos podría traer beneficios. ⁽³⁵⁾ En un estudio se demostró que la deficiencia de IL-6 o IL-6R lleva a la persistencia de la infección el virus de la Influenza y en definitiva a la muerte en ratones ⁽¹⁷⁾, así mismo el uso de corticoides es todavía controversial. ⁽¹⁸⁾

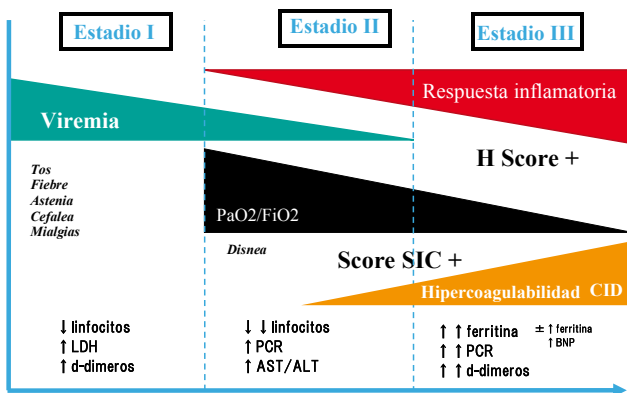
La **respuesta inmune desregulada** tiene una etapa de inmunosupresión que sigue a la fase proinflamatoria. Se caracteriza por un agotamiento funcional de linfocitos periféricos, sobre todo los linfocitos T CD4 y CD8, lo que se ha asociado a un alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana secundaria ^(19, 34, 35). Esta linfopenia también se ha encontrado en Influenza grave y otras infecciones virales respiratorias. ⁽²⁰⁾ El mecanismo tras la misma no se ha dilucidado; estudios pasados en el SARS-CoV encontraron partículas virales en los linfocitos T aislados de sangre periférica, bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide de varios órganos ⁽²⁰⁾, por lo que una hipótesis razonable es que además de la muerte de los linfocitos inducida por el ligando Fas, el SARS-CoV-2 podría directamente infectar los linfocitos, con lo que debilitaría la respuesta antiviral. ⁽²¹⁾

Otra consideración importante está relacionada con el **estado de hipercoagulabilidad (Figura 6)** asociado tanto con el efecto citopático del virus en el endotelio como con la respuesta inflamatoria,

que puede identificarse sistémicamente por el score SIC. Este estado de hipercoagulabilidad puede traducirse en microtrombosis con oclusión de pequeños vasos del lecho vascular pulmonar (que contribuyen al empeoramiento de la hipoxia por alteración de la relación ventilación/perfusión) y luego asociarse con manifestaciones de coagulación intravascular diseminada con repercusión significativa sistémica.⁽¹⁵⁾ **En corto**, los microtrombos están presentes en los pulmones, y las alteraciones de la cascada de coagulación se pueden medir a nivel sistémico. La disfunción endotelial causada tanto por el efecto citopático directo del virus como por la reacción inflamatoria conlleva a un entorno pro-trombótico.^(19, 38, 35)

A pesar de que se necesita más investigación para ver el papel de los regímenes de anticoagulación frente a la tromboprolifaxis estándar en el tratamiento de estos pacientes, debe haber un umbral bajo para detectar complicaciones tromboembólicas.⁽³⁷⁾

Figura 6. Estadios de la infección por COVID-19. ⁽¹⁵⁾



CID: Coagulación intravascular diseminada; **LDH:** Lactato deshidrogenasa; **PCR:** Proteína C reactiva; **AST:** Aspartato aminotransferasa; **ALT:** Alanino aminotransferasa; **BNP:** Péptido natriurético cerebral.

Los **datos iniciales** de COVID-19 muestran que aproximadamente 80% de los pacientes tienen enfermedad leve, 20% requieren hospitalización y 5% aproximadamente ingreso a una unidad de cuidados intensivos.⁽²²⁾

La **diferencia** más importante entre el COVID-19 y la neumonía por influenza estacional es la potencial gravedad de la primera aun en adultos jóvenes sin comorbilidades.⁽²³⁾ Por ejemplo 28%

de los pacientes con COVID-19 tratados en terapia intensiva no reportaron comorbilidades, las tasas de ARDS y ventilación mecánica es mayor en los pacientes con COVID-19, la duración media de la ventilación mecánica fue de 9 días para la no invasiva y de 17 días para la invasiva.⁽²³⁾

Cuadro N° 1. Criterios de severidad en pacientes confirmados con enfermedad COVID-19. ⁽²⁷⁻³²⁾

Síntomas clínicos leves
· Fiebre <38 C con o sin tos, no disnea ni jadeo
· Sin comorbilidades
· No hay evidencia de hallazgos radiológicos en parénquima pulmonar por los métodos de imagen
Síntomas clínicos Moderados
· Disnea
· Fiebre alta > 38 C
· Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea
· Con o sin comorbilidades, existen hallazgos radiológicos de proceso neumónico
· Sin cambios en el estado mental (confusión, letargo)
Enfermedad severa: cualquiera de los siguientes criterios:
• Frecuencia respiratoria > 30 / min.
• qSOFA puntaje 2 o más
• $SPO_2 \leq 93\%$ (en reposo)
• $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg
• Confusión, agitación, inquietud.
• Compromiso parenquimatosa bilateral > 50% en 24-48 horas.
Enfermedad crítica: cualquiera de los siguientes criterios:
• Falla respiratoria / ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)
• Shock séptico
• Síndrome de disfunción multiorgánica (MODS)

$SPO_2 \leq 86,1\%$ (a 4082 msnm)

El **tiempo de incubación** medio estimado es de 3 a 6 días (rango de 1.3 a 11.3)⁽²³⁾ o de 5,1 (4,5-5,8) días⁽³⁹⁾, la duración desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de la disnea es de 5 a 6 días⁽¹⁹⁾, en promedio la enfermedad progresa para luego requerir hospitalización al 7-8 día desde el inicio de los síntomas, los pacientes pueden inicialmente parecer relativamente estables, pero a menudo se deterioran con la presencia de hipoxia grave⁽¹⁹⁾, la característica clave vista en estos casos es el ARDS⁽¹⁹⁾, el intervalo desde el inicio de los síntomas hasta la aparición del

ARDS es de aproximadamente 8 a 12 días ⁽¹⁹⁾. La producción de anticuerpos ocurre tarde después de la exposición (hasta 20 días) y después de la aparición de síntomas (hasta 15 días para el 100% de los pacientes infectados).⁽³⁶⁾

Adicionalmente la incidencia de manifestaciones cardiovasculares como el daño miocárdico aparentemente es alto, posiblemente debido a la respuesta inflamatoria sistémica y las alteraciones del sistema inmune durante la evolución de la enfermedad.⁽²⁴⁾

La **gravedad de la enfermedad** y el desarrollo de ARDS están asociados con edades más avanzadas y comorbilidades ⁽¹⁹⁾. Adicionalmente la neutrofilia, elevación de la LDH y del dímero D, conteo linfocitario, conteo de células T CD3 y CD4, AST, pre albúmina, creatinina, glucosa LDL, ferritina sérica y tiempo de protrombina están todos asociados a mayor riesgo de enfermedad grave y ARDS.⁽¹⁹⁾ En una cohorte de 191 pacientes con un desenlace determinado (127 egresados del hospital y 54 fallecidos), la mortalidad estuvo independientemente asociada con edad avanzada, puntaje qSOFA más alto, dímero D mayor a 1 µg/ml al ingreso y la mayoría tuvo enfermedad grave y presentó complicaciones como ARDS, falla renal aguda y sepsis ⁽²⁵⁾. Factores asociados con enfermedad crítica fueron ingreso con saturación de oxígeno menor a 88%, dímero D al ingreso mayor a 2500ng/mL, ferritina al ingreso mayor a 2500ng/mL y PCR al ingreso mayor a 200mg/L.⁽²⁶⁾

Conclusiones

La actual pandemia es un evento que está provocando mucho sufrimiento a lo largo y ancho de nuestro planeta.

Conocer su historia es fundamental para distinguir la trayectoria de su evolución y así anticiparnos, aprender y prepararnos para potenciales situaciones desafiantes y trágicas. Por otro lado, conocer su fisiopatología, en constante actualización, es trascendental para entender el comportamiento de la enfermedad COVID-19, mejorar la interpretación de la literatura científica relacionada y reafirmar la necesidad de estudios clínicos para resolver nuestras presunciones y/o brechas fisiopatológicas.

Abreviaciones

ACE: Enzima convertidora de angiotensina 2; ALT: Alanino aminotransferasa; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; ARN: Ácido ribonucleico; AST: Aspartato aminotransferasa; BNP: Péptido natriurético cerebral; CID: Coagulación intravascular diseminada; CoV: Coronavirus; COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease identificado el año 2019); CSSE: *Center for Systems Science and Engineering*; IL-1 : Interleucina 1 ; IL-6: Interleucina 6; LDH: Lactato deshidrogenasa; MODS: Multiple organ dysfunction síndrome; PCR: Proteína C reactiva; qSOFA: Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment; TNF : Factor de necrosis tumoral

Contribuciones de los autores

AAQC y ALAC formaron parte de la concepción y diseño del manuscrito. AAQC, ALAC, AAH, AVC, JMCM contribuyeron en la extracción, traducción e interpretación de la información. AAQC, ALAC y AAH participaron en el borrador del artículo. Todos los autores participaron en la revisión crítica del artículo. Todos los autores estuvieron envueltos en la aprobación de la versión final para su publicación. Todos los autores asumen la responsabilidad del contenido del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Detalles de los autores

¹Unidad de Terapia Intensiva, Hôpital Universitaire Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruselas, Bélgica. ²Servicio de Medicina Interna, Centro Hospitalar Universitário de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal. ³Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Municipal Boliviano Holandés, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia. ⁴Unidad de Infectología, Hospital de Clínicas Universitario, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia. ⁵Grupo FINDMED, Ciudad de México, México. ⁶Profesor Emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Disponibilidad de información y material

No aplicable.

Consentimiento para publicación

No aplicable.

No aplicable.

Aprobación ética y consentimientos

No aplicable.

Reconocimientos

AAQC y ALAC agradecen al Dr. Javier Quispe Blanco y a la Dra. Anahí Cruz Fernández por el apoyo continuo en la logística y producción de este documento.

Financiamiento**REFERENCIAS**

- (1) *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. Who.int. 2020 [cited 28 April 2020]. Available from: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>*
- (2) *Gobierno del Estado Plurinacional de Bolivia, Ministerio de Salud, Reporte Oficial de COVID 19 BOLIVIA datos 23/04/2020, La Paz- Bolivia 2020.*
- (3) *Bolivia Coronavirus: 1,014 Cases and 53 Deaths - Worldometer [Internet]. Worldometers.info. 2020 [cited 28 April 2020]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/bolivia/>*
- (4) *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. Who.int. 2020 [cited 28 April 2020]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)*
- (5) *Videira Santos F, Gonçalves C, Araújo Abreu M, Vasconcelos C, Faria R, Carvalheiras G. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DO DOENTE ADULTO INTERNADO COM COVID-19 NO CHUP. Porto: Centro Hospitalar do Porto; 2020.*
- (6) *Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMs2005114. doi:10.1056/NEJMs2005114*
- (7) *Organización Mundial de la Salud, Vías de transmisión del virus de la COVID 19: repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones. 2020; marzo 29.*
- (8) *Ying Liu, Albert A Gayle, Annelies Wilder-Smith, Joacim Rocklöv, The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus, Journal of Travel Medicine. Volume 27. 2020; March.*
- (9) *Liu J, Liao X, Qian S et al. Community transmission of severe acute respiratory síndrome coronavirus 2, Shenzhen, China 2020. Emerg Infect Dis, 2020; doi.org/10.3201/eid2606.200239.*
- (10) *Zhang Y, Chen C, Zhu S et al. Isolation of COVID 19 from stool specimen of a laboratory confirmed case of the Coronavirus disease COVID 19. Chine CDC Weekly. 2020;2(8):123-4.*
- (11) *Jeannette Guarnier, MD, Three Emerging Coronaviruses in Two Decades: The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19, American Journal of Clinical Pathology, Volume 153, Issue 4, April 2020, Pages 420–421, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaqaa029>*
- (12) *COVID-19: Bolivia registra 285 nuevos contagios y cifra de personas recuperadas llega a 2.086 [Internet]. Minsalud.gob.bo. 2020 [cited 8 June 2020]. Available from: <https://www.minsalud.gob.bo/4264-covid-19-bolivia-registra-285-nuevos-contagios-y-cifra-de-personas-recuperadas-llega-a-2-086>*
- (13) *Del Rio C, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. JAMA. 2020;323(14):1339–1340. doi:10.1001/jama.2020.3072*
- (14) *Hui Li, Liang Liu, Dingyu Zhang, Jiuyang Xu, Huaping Dai, Nan Tang, Xiao Su, Bin Cao, SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses, The Lancet, 2020, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X).*
- (15) *Diaz J, Baller A, Fischer W, Fletcher T, Bonet Semenas M, Banerjee A. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Internet]. Who.int. 2020 [cited 19 April 2020]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>*

- (16) Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020; published online Feb 22. DOI:10.1101/2020.02.16.20023671 (preprint).
- (17) Dienz O, Rud JG, Eaton SM, et al. Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 258–66.
- (18) Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395: 683–84.
- (19) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- (20) Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202: 415–24.
- (21) Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–37.
- (22) Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. Available at: <http://weekly.chinacdc.cn/fileCCDCW/journal/article/ccdcw/newcreate/COVID-19.pdf>.
- (23) Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Influenza-associated pneumonia as reference to assess seriousness of coronavirus disease (COVID-19). *Euro Surveill* 2020;25
- (24) Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology* 2020; 17(5): 259-60.
- (25) Wu C, Chen X, Cai Y, 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*. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- (26) Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv* 2020:2020.04.08.20057794.
- (27) COVID-19 Management Guidelines march 2020, Pakistan Chest Society (PCS) Guidelines Working Group, Pakistan Chest Society: www.pakistanchestociety.pk ; 1-22.
- (28) Geoffrey D. et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society, *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020 Volume: 2 Issue: 2
- (29) Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Apr 6]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
- (30) CDC, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Healthcare Professionals, Clinical Care, Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19), cited 26 April, available in: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- (31) World Health Organization. Coronavirus Disease 2019(COVID-19): situation report—28.2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf?sfvrsn=a19cf2ad_2. Published February 18, 2020. Accessed February 20, 2020
- (32) Zi Yue Zu, Meng Di Jiang, Peng Peng Xu, Wen Chen, Qian Qian Ni, Guang Ming Lu, and Long Jiang Zhang, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China; *Radiology* 0 0:0; Feb 21 2020 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
- (33) Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(6):613-620.
- (34) Vabret N, Britton G, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020. Available on: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- (35) Cecconi M, Forni G, Mantovani A. Ten things we learned about COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. *Intensive Care Med*. 2020;1-4. doi:10.1007/s00134-020-06140-0

- (36) Sethuraman N, Jeremiah S, Ryo A. *Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2*. JAMA [Internet]. 2020 [cited 8 June 2020];. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>
- (37) Joly B, Siguret V, Veyradier A. *Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19*. Intensive Care Medicine [Internet]. 2020 [cited 8 June 2020];. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-020-06088-1.pdf>
- (38) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*. Lancet. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- (39) Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application*. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504