

## **INFORMACION SOBRE COVID-19**

*Versión v01 – 2 Abril 2020*

Este documento está elaborado por la Junta Directiva de la Sociedad Española de Inmunología (SEI) a fecha de 2 de Abril 2020 con los datos disponibles en estos momentos. La SEI se reserva el derecho a modificar los contenidos dependiendo de los resultados científicos que se vayan conociendo sobre la enfermedad de COVID-19.

### **Información general:**

#### 1. ¿Que es el coronavirus SARS-Cov-2?

El virus causante del síndrome agudo respiratorio 2 (SARS-Cov-2 por sus siglas en inglés) es un virus con genoma ARN de cadena simple y positiva. Hay 4 grupos de coronavirus: alpha, beta, gamma y delta. El genoma del beta coronavirus SARS-Cov-2 tiene una homología del 80% con el anterior SARS-Cov y 96% de homología con el coronavirus de murciélago BatCoV RaTG13, por lo que se piensa que puede provenir de un coronavirus originario de murciélagos (Guo, 2020). Durante el siglo XXI, los coronavirus han evolucionado tres veces para poder infectar a las personas: en 2002 con el SARS-Cov y en 2012 con el MERS-Cov, ambos beta coronavirus. El brote resultante del actual coronavirus en 2019 (COVID-19) ha resultado en una pandemia global de consecuencias imprevisibles.

#### 2. Transmisión

Con la información hasta el momento, la vía de principal de transmisión es por contacto entre personas y por las gotas respiratorias que producimos al hablar, toser o estornudar. Transmisión por aire no se ha detectado. Según la OMS, de los 75.465 casos de COVID en China en ninguno de ellos se pudo describir transmisión aérea (2). Tampoco hay evidencia de transmisión oro-fecal (WHO, 2020). Las “gotitas de Pflügge” son unas gotas diminutas (más de 5 micras) originadas naturalmente al hablar, toser o estornudar por una persona infectada. Cuando salen despedidas por la nariz o la boca, estas gotas pueden alcanzar las mucosas de la boca, la nariz o los ojos de otra persona y transmitirle el virus, si se encuentra cerca. Es importante saber que estas gotitas no permanecen suspendidas en el aire, sino que se depositan rápidamente hasta una distancia algo menos de un metro. Los experimentos han demostrado que una vez que se depositan, se puede detectar el virus hasta 3 horas después de administrarlo en aerosol, hasta cuatro horas en una superficie de cobre, hasta 24 horas en cartón y hasta 2 o 3 días en plástico y acero (van Doremalen, 2020). Por tanto, la manera más eficaz de parar la transmisión es mediante aumento de la higiene y medidas de alejamiento y protección individual.

Los síntomas clínicos varían entre las personas dependiendo de la edad y las patologías previas. En general, se clasifican en fiebre, tos seca, fatiga y mal estar general. Hay personas que también sufren otros síntomas como pérdida de olfato y gusto, mareo, diarrea o dolor de cabeza. Las personas de avanzada edad y con patologías previas parecen ser mas susceptibles de sufrir complicaciones clínicas, asociadas a una dificultad de respirar (síndrome de distrés respiratorio agudo o SDRA) y a un proceso inflamatorio que produce una “tormenta de citoquinas”.

#### 3. Mecanismo de entrada en las células:

El nuevo coronavirus SARS-Cov-2 usa el mismo receptor que su predecesor SARS-Cov para entrar en las células que infecta. Es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 por sus siglas en inglés). El primer paso en la entrada del virus es la unión de la proteína trimérica S (spike) del virus al receptor ACE2 humano. Esta unión se ha descrito recientemente (Yan, 2020). Se han descrito numerosos polimorfismos del gen ACE2, algunos de ellos implicados en pacientes hipertensos (Fan, 2019), por lo que queda por estudiar si los polimorfismos en la ACE2 podrían tener implicaciones en la susceptibilidad a la infección por SARS-Cov-2. Para la entrada del virus también es necesaria la escisión proteolítica de la proteína S por una proteasa, como por ejemplo la serina proteasa TMPRSS2. Así, por ejemplo, el inhibidor de TMPRSS2 “camostat mesylate” se ha visto que inhibe la entrada del virus *in vitro*. “Camostat Mesylate” es un fármaco que está aprobado para otras indicaciones, por lo que se podría proponerse realizar ensayos clínicos con este fármaco (Hoffmann, 2020). El virus parece que se internaliza usando la vía endocítica hacia los endosomas usando un mecanismo independiente de clatrina y de calveolina mientras que requiere de colesterol y de microdominios ricos en esfingolípidos o “lipid rafts”.

### **Cuestiones inmunológicas relevantes del COVID-19:**

1. Tormenta de citoquinas: papel de la IL-6 y otras citoquinas relevantes en el proceso inflamatorio

Uno de los mecanismos principales del SDRA es la denominada tormenta de citoquinas, o también síndrome de liberación de citoquinas, la respuesta inflamatoria sistémica no controlada que resulta de la liberación de grandes cantidades de citoquinas pro-inflamatorias (interleuquina (IL)-1b, IL-6, IL-10, IL-12, interferón (IFN-alpha, IFN-gamma, TNF-alpha, y/o TGF-beta, etc.) y quimioquinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, y/o CXCL10, etc.) por células inmunoefectoras, como por ejemplo macrófagos activados por la infección por SARS-CoV, MERS y SARS-Cov-2 (Huang, 2020; Channappanavar, 2017). La tormenta de citoquinas causará SDRA y fallo orgánico múltiple, y finalmente conducirá a la muerte en casos graves de infección.

Otro concepto importante es el de linfocitopenia hemofagocítica secundaria (sHLH), también conocida como síndrome de activación macrofágica (Karakike, 2019), que consiste en un síndrome hiper-inflamatorio, frecuentemente poco reconocido, que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. El sHLH se desencadena con frecuencia por infecciones virales (Kan, 2019). Las características principales de sHLH incluyen fiebre, citopenias e hiperferritinemia. En SDRA se puede llegar a ver hasta en el 50% de los pacientes. Un perfil de citoquinas que se asemeja a sHLH se asocia con la gravedad de la enfermedad COVID-19 (Mehta, 2020). De hecho, en un estudio retrospectivo de casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, la ferritina y la IL-6 estaban muy elevadas en pacientes que fallecieron, claramente sugiriendo que la mortalidad puede deberse a hiperinflamación viral (Mehta, 2020). Otro aspecto importante en el sHLH es que la función citolítica de linfocitos T CD8+ y células NK puede estar disminuida (entre otras cosas debido a una disminución de perforina), lo cual da como resultado una interacción prolongada de los linfocitos líticos y células presentadoras de antígeno diana, lo que puede resultar en tormenta de citoquinas proinflamatorias, probablemente responsable del fallo multiorgánico. Por tanto, en pacientes con COVID-19 severo podría tener interés determinar si la capacidad citotóxica y la expresión de perforina de las células NK y de los linfocitos CD8 están disminuidas.

Resultados publicados muy recientemente han descrito que en la presentación clínica de casos severos de COVID-19 se observa, entre otros, linfopenia, niveles más altos de ferritina y dímero D, así como de IL-2R (sCD25), IL-6, IL-10 y TNF-alpha. El número absoluto de linfocitos CD4+ y CD8+ disminuyó significativamente más en los pacientes graves, y la frecuencia de células T CD4+ que son IFN-gamma+ tienden a ser más bajas en casos severos. De alguna manera, es como si las células T que quedan en la circulación, además de estar disminuidas en número, parecen estar funcionalmente agotadas (Chen, 2020). Estos posibles biomarcadores inmunológicos tienen gran potencial ya que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Recientemente, investigadores en los EEUU han estudiado en modelos murinos los posibles factores inmunológicos que desencadenan una respuesta inmunitaria exacerbada y daño pulmonar en los pacientes graves (Channappanavar, 2016). Han demostrado que la replicación viral alta va acompañada de un retraso en la respuesta de los interferones de tipo I (IFN-I), lo que conlleva una respuesta inflamatoria con una inmunopatología en los pulmones. Observaron que la administración de IFN-I disminuía la inmunopatología. El retraso en la respuesta de IFN-I promueve la acumulación de monocitos y macrófagos inflamatorios, que a su vez provoca un aumento de los niveles de citoquinas y quimioquinas, daño vascular y respuestas desajustadas de células T. La eliminación del receptor de IFN-I o de los monocitos/macrófagos inflamatorios protege a los ratones de una infección letal, sin afectar la replicación viral. Estos resultados demuestran, en ratón, que los IFN-I y los monocitos/macrófagos inflamatorios están involucrados en las complicaciones de la infección por coronavirus que desembocan en una infección letal. Igualmente, ambos componentes pueden ser dianas terapéuticas de la enfermedad (Channappanavar, 2016).

En definitiva, hasta el momento la evidencia acumulada indica que pacientes con COVID-19 severo suelen sufrir una tormenta de citoquinas, y tener en cuenta esta respuesta inmunológica alterada tiene unas implicaciones muy relevantes para el tratamiento de los pacientes. Por tanto, es recomendable identificar (mediante determinación de niveles de IL-6, ferritina, dímero-D, proteína C reactiva, etc) y tratar el estado hiper-inflamatorio de estos pacientes. La AEMPS considera como estrategias terapéuticas potenciales por ejemplo el tratamiento con Tocilizumab, un anticuerpo frente al receptor de IL-6, que podría ser efectivo (AEMPS, 2020). El bloqueo de IL-1beta, con Anakinra, también podría beneficiar a los pacientes. Otros biológicos también se están testando, como por ejemplo interferón tipo I, e incluso terapia celular adoptiva con células madre mesenquimales (MSC) en casos severos. En este último caso, no se han visto resultados sólidos, probablemente porque han de ser activadas por IFN-gamma para ejercer sus efectos antiinflamatorios, y ya se ha demostrado que las células T CD4+ que son IFN-gamma+ están muy disminuidas en pacientes con enfermedad severa (Chen 2020; Shi, 2020), por lo que pretratar las MSC con IFN-gamma+ antes de la infusión al paciente podría hacerlas más efectivas en la supresión de la respuesta inmunitaria hiperactiva y la promoción de la reparación de tejidos.

Sin embargo, los ensayos clínicos son necesarios para demostrar la eficacia del uso tanto de agentes inmunomoduladores como anti-retrovirales, solos y en distintas combinaciones. A nivel mundial, y también en nuestro país, muchos ensayos clínicos se están llevando a cabo.

2. Técnicas diagnósticas frente a SARS-COV-2 (documentos adjuntos)
  - a. Recomendaciones para el abordaje de estudios de inmunofenotipado en pacientes con infección COVID-19 (documento adjunto)
  - b. Recomendaciones para solicitar la determinación de los niveles de citosinas en suero de pacientes con COVID-19 (documento adjunto).

3. Tratamientos:
  - a. Antivirales y biológicos:

En estos momentos no hay una terapia antiviral consensuada para tratar a los pacientes por COVID-19. Un estudio retrospectivo realizado en China con 280 pacientes de varios hospitales incluyó tratamientos antivirales (ribavirin, lopinavir o ritonavir), antibióticos, terapias hormonales, terapia con inmunoglobulinas, medicina tradicional china y otros. Los investigadores concluyen que el tratamiento antiviral combinado y temprano de los pacientes disminuye la progresión de COVID-19 y mejora la evolución de los pacientes, aunque dichos tratamientos antivirales no se han evaluado individualmente (Wu, 2020). Otros investigadores chinos han revisado los tratamientos antivirales más utilizados hasta el momento frente COVID-19 (remdesivir, ribavirina o cloroquina), terapia de glucocorticoides y el apoyo mecánico a los pacientes, incluyendo respiradores. Los investigadores concluyen que la terapia antiviral combinada con apoyo respiratorio son vitales para reducir la mortalidad tanto en pacientes leves como graves, respectivamente (Zhang, 2020).

Debido a la implicación de la tormenta de citoquinas, mencionada anteriormente, con niveles altos de IL-6, IL-10 y TNF-alpha en los pacientes, otros medicamentos destinados a disminuir la inflamación, como el tocilizumab, se están probando en pacientes graves con resultados prometedores. Actualmente se acaba de aprobar el primer ensayo para estudiar el uso de la hidroxiclороquina, azitromicina y tocilizumab en pacientes por COVID-19 (ISCIII, 2020). El primero de los ensayos financiados por el ISCIII, denominado TOCOVID, será liderado por el Instituto de Investigación Sanitaria del hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Se trata de un ensayo clínico fase II, aleatorizado, multicéntrico y abierto para analizar el uso de hidroxiclороquina y azitromicina con o sin tocilizumab. Los investigadores estudiarán si la administración precoz de este último fármaco mejora la acción conjunta de los dos primeros, analizando así el uso anticipado de la inmunosupresión sobre la interleuquina 6 (IL-6), proteína que está implicada en la aparición de enfermedad pulmonar grave consecuencia de la infección. La investigación evaluará específicamente si se reduce la mortalidad intrahospitalaria, así como la necesidad de ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos, entre otros objetivos. Se llevará a cabo en varios hospitales de al menos tres comunidades autónomas españolas.

#### b. Inmunoterapia:

Consideraciones de uso para la sueroterapia: el plasma convaleciente es una opción para la prevención y el tratamiento de la enfermedad COVID-19 que puede estar disponible rápidamente cuando hay un número suficiente de personas que se han recuperado y pueden donar suero que contiene anticuerpos. En el caso del SARS-CoV-2, el mecanismo de acción anticipado por el cual la administración de plasma mediaría la protección sería la neutralización del virus por los anticuerpos del plasma. Sin embargo, los propios anticuerpos del plasma podrían desencadenar otros mecanismos no deseados, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y/o la fagocitosis (Casadevall, 2020).

Aspectos como el volumen de plasma a infundir, número de dosis, la concentración mínima de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y el tipo de anticuerpos (Ac) así como el momento óptimo para administrarlo están apenas definidos. porque las evidencias son mínimas.

A día de hoy, el volumen de plasma infundido en los distintos estudios previos ha oscilado entre 200 y 500 ml en una única dosis (Shen, 2020). La importancia del título de Ac frente al virus en el donante no está bien establecido, en general se asume que será más efectivo cuanto mayor sea el título. El título de Acs dirigidos a la RBD (region binding domain) de la proteína S, tanto IgG como IgM, medidos mediante ELISA se empleó con una dilución entre 1800 y 26000 del suero y títulos neutralizantes de 80-480 en células Vero infectadas (Shen et al, 2020). Tampoco hay estudios que hayan establecido el momento óptimo de infusión del plasma, pero los que hay apoyan que es más eficaz cuanto más precozmente se realice. En el estudio de Shen et al, con 5 pacientes se realizó infusión entre los días 10 y 22 tras ingreso hospitalario. Respecto a tratamientos concomitantes, el uso de metilprednisolona parece necesario junto con antirretrovirales (lopinavir/ritonavir). El uso concomitante de interferón alfa-beta no está claro.

El tratamiento con anticuerpos de pacientes recuperados podría tener efectos no deseados, como por ejemplo un aumento de la infección mediante anticuerpos (ADE, antibody-dependent enhancement por sus siglas en inglés) (Guo, 2018; Peeples, 2020) y este fenómeno se tendrá que estudiar en los ensayos clínicos donde se administre esta terapia. Algunos estudios han definido los efectos adversos de la terapia con Ac, es especial en los pulmones (Guo, 2018).

Actualmente se acaba de aprobar un ensayo usando el plasma con anticuerpos de pacientes ya curados. El segundo de los ensayos ya financiados por el Fondo COVID-19 está liderado por el Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro de Majadahonda, en Madrid, y contará con la participación de al menos otros siete hospitales españoles. Evaluará la eficacia y la seguridad del uso del plasma hiperinmune de pacientes curados tras infección por SARS-CoV-2 para tratar

nuevos casos que cursen con neumonía que requiere de hospitalización. El estudio establecerá procedimientos para la extensión, lo más rápida posible, de esta posible alternativa terapéutica en los hospitales del Sistema Nacional de Salud, estableciendo una guía rápida de uso basada en los resultados de la investigación. Además, se obtendrán datos sobre el aclaramiento viral y la conversión inmunológica en pacientes con COVID-19. La investigación ya cuenta con un protocolo definitivo de actuación, la implicación de un centro de producción de plasma y el interés de diversos hospitales y centros de transfusión para participar.

#### 4. Vacunas

Actualmente, no hay ninguna vacuna aprobada para su uso frente a SARS-Cov-2. Sin embargo, los esfuerzos recientes para generar una vacuna frente al SARS-COV en los años posteriores a la epidemia de 2003 representan una base científica para desarrollar una vacuna frente a SARS-COV-2 de la actual pandemia. Ambos virus tienen una alta homología de secuencia y ambos se unen al receptor ACE2 para entrar en las células que infectan. Teniendo en cuenta los conocimientos previos, se requerirá que todos los candidatos a vacunas para prevenir COVID-19 tengan una evaluación sistemática de la potenciación del sistema inmunitario que no provoque un aumento de la infectividad y/o inmunopatologías. Para ello, hay que tener un profundo conocimiento de la respuesta inmune no sólo frente al coronavirus, sino de la que induce la propia vacuna, así como de los correlatos de protección. En el caso de SARS-Cov-2, hay que tener en cuenta que no provoque inmunopatologías inflamatorias tipo Th2, pero también que la vacuna no induzca ADE (Peebles, 2020). La generación de una vacuna frente a SARS-Cov-2 puede presentar multitud de problemas en su desarrollo, algunos de los cuales requieren tiempo y recursos para que se superen (Lurie, 2020).

Entre las vacunas en experimentación hay candidatos formulados con el virus completo, virus atenuados, vacunas de subunidad y vacunas de ácidos nucleicos (tanto ADN como ARNm). Idealmente, la vacuna frente a SARS-Cov-2 debe cumplir las siguientes características: a) que no active el sistema inmunitario de forma que potencie la inmunopatología asociada a gravedad; b) se pueda administrar a los trabajadores sanitarios adultos; c) se pueda administrar a adultos de más de 60 años con complicaciones sanitarias como diabetes o hipertensión; y d) que se pueda producir y almacenar fácilmente.

Algunos ejemplos de las estrategias que se están desarrollando actualmente son: una vacuna recombinante que usa como vector el virus del sarampión (Instituto Pasteur, Themis y la Universidad de Pittsburgh); una vacuna recombinante basada en el virus de la gripe (Universidad de Hong Kong); una vacuna recombinante que emplea como vector un adenovirus del chimpancé, ChAdOx1 (Jenner Institute, Universidad de Oxford); una vacuna de proteína recombinante obtenida por tecnología de nanopartículas, adyuvantada (Novavax); una vacuna de proteína quimérica recombinante mediante la tecnología de la “pinza molecular” (Universidad de Queensland); una vacuna RNAm-1273 (Moderna); una vacuna de ARNm (CureVac); y una vacuna DNA INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals). A fecha del 20 de marzo de 2020, la OMS contabiliza al menos 44 productos candidatos a vacuna frente al nuevo coronavirus en investigación (WHO, 2020).

En [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), a fecha del 31 de marzo y con los términos “vaccine/COVID-19” hay cinco estudios sobre candidatos a vacuna. En todos los ensayos, menos uno, han comenzado ya el reclutamiento de participantes. Dos estudios están en fase 1 y proponen estudiar la seguridad e inmunogenicidad de: a) una vacuna recombinante basada en un vector constituido por un adenovirus sin capacidad de replicación (Ad5-nCoV, [NCT04313127](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04313127), [ChiCTR2000030906](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/ChiCTR2000030906)); y b) otra vacuna basada en el ARNm (mRNA-1273, [NCT04283461](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04283461)). Un tercer estudio en fase 1-2, (ChAdOx1 nCoV-19, [NCT04324606](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04324606), registrado el 27/marzo), que aún no ha comenzado el reclutamiento utiliza una vacuna recombinante con un adenovirus del chimpancé ChAdOx1 como vector. Este es un ensayo controlado y aleatorizado, simple ciego, frente a un placebo salino,

dirigido por Andrew Pollard y la Universidad de Oxford ([COVID-19 Oxford Vaccine Trial](#)). En tres de los casos, la diana es la proteína S de la superficie del nuevo coronavirus. Bien mediante la inserción de genes en los vectores o por el propio ARNm, se pretende inducir la síntesis natural del mencionado antígeno, que finalmente ocasionaría la respuesta del sistema inmunitario del huésped, en forma de anticuerpos neutralizantes protectores.

Esta misma semana también comienza un estudio en Holanda donde se va a determinar si la vacunación con BCG (bacillus Calmette-Guérin), una vacuna con mas de un siglo de uso frente a tuberculosis, puede estimular el sistema inmunitario de una forma genérica y por tanto ayudar en la defensa frente al SARS-Cov-2. Este estudio se va a realizar fundamentalmente en personal sanitario. Otras instituciones en Australia o el Reino Unido van a testar también esta aproximación (de Vrieze, 2020). Además, otros dos productos en estudio están enfocados al tratamiento y prevención de la neumonía grave en pacientes con COVID-19: uno en fase 1 ([NCT04299724](#)) y otro en fase 1-2 ([NCT04276896](#)). Son productos que se administran por vía subcutánea e intravenosa, compuestos de fragmentos de genes del SARS-CoV-2 en sistemas de lentivirus que buscan estimular y modular la respuesta inmune.

En el Centro Nacional de Biotecnología (Centro Superior de Investigación Científica, CSIC, Ministerio de Ciencia e Innovación) se investiga en varias líneas relacionadas con el desarrollo de vacunas frente a la COVID-19. Por una parte el grupo de Mariano Esteban trabaja en el uso de un vector vaccinia en el que se ha insertado el gen que expresa la proteína S del SARS-CoV-2, y, por otra, el grupo de Luis Enjuanes e Isabel Sola lo hace con una variedad hiperatenuada del SARS-CoV-2. Ambos grupos han recibido financiación extra de la Unión Europea, el gobierno español y otras entidades para intensificar la investigación e integrarla en proyectos colaborativos con otros grupos de investigación a nivel internacional.

## BIBLIOGRAFÍA

AEMPS, Comunicado. 2020. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%99119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>

Casadevall et al. 2020. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* <https://doi.org/10.1172/JCI138003>

Channappanavar et al. 2017. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>

Channappanavar et al. 2016. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>

Chen et al. 2020. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* <https://doi.org/10.1172/JCI137244>

De Vrieze. 2020. Can a century-old TB vaccine steel the immune system against the new coronavirus? *Science.* <https://doi.org/10.1126/science.abb8297>

Fan et al. 2019. Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism. *Life Sci.* <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.059>

Guo et al. 2018. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01299>

Guo et al. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

Hoffmann et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Huang, et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

ISCIH, Comunicado. 2020. Primeros ensayos financiados por el Fondo COVID-19 del ISCIH: terapia precoz en combinación y plasma de pacientes recuperados. <https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Paginas/Noticias/PrimerosEnsayosFondoCOVID19.aspx>

Kan et al. 2019. Dengue Infection Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Experiences From 180 Patients With Severe Dengue. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz499>

Karakike et al. 2019. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front. Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>

Lurie et al. 2020. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2005630>

Mehta et al. 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

Peebles. 2020. News Feature: Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *PNAS*. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005456117>

Shen et al. 2020. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. <https://doi.org/doi:10.1001/jama.2020.4783>

Shi et al. 2020. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>

van Doremalen et al. 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

WHO, Comunicado. 2020. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

WHO, Comunicado. 2020. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 20 March 2020. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1>

Wu et al. 2020. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Intern Med*. <https://doi.org/10.1111/joim.13063>

Yan et al. 2020. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>

Zhang et al. 2020. Controversial treatments: an updated understanding of the Coronavirus Disease 2019. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25788>