

Actualización sobre algunos aspectos importantes de la pandemia por SARS-CoV-2

Julio Medina¹, Jimena Prieto², Daniela Paciel³, Karina Tenaglia⁴, Sofía Griot⁵, Graciela Pérez Sartori⁶

Esta actualización contiene conceptos, siempre cambiantes, a medida que la ciencia arroja más evidencia sobre esta pandemia. Nos enfocamos en algunos aspectos como la anatomía patológica para comprender un poco más la forma en que el virus daña al organismo; algunos tratamientos: hidroxiclороquina, corticoides (metilprednisolona y dexametasona) y antiviral (como el remdesivir); precauciones de aislamiento y seguridad para levantar las medidas y, finalmente, las perspectivas de una vacuna.

Estudio anatómo-patológico de pacientes con COVID-19

El estudio histopatológico de pacientes enfermos o fallecidos por COVID-19 ha brindado información clave para comprender la patogenia de esta enfermedad⁽¹⁾. Los procedimientos de autopsias se realizan bajo estrictos protocolos de bioseguridad, ya que SARS-CoV-2 es un virus del grupo 3 por su alta transmisibilidad, ausencia de inmunidad y de tratamiento farmacológico efectivo⁽²⁻⁶⁾. Una vez que se comenzaron a realizar autopsias completas se documentó invasión-replicación viral en la mayoría de los tejidos; aparato respiratorio, SNC (sistema nervioso central), corazón, riñones, hígado, bazo, ganglios, testículos y a nivel del árbol vascular. A nivel pulmonar el daño típico fue el de una enfermedad alveolar difusa (DAD por sus siglas en inglés) desconociéndose aún el vínculo temporal entre la respuesta inmune desmedida y el daño alveolo-capilar⁽⁷⁻⁹⁾. A nivel del árbol vascular hubo trombosis arterial y venosa, y activación de la cascada de la coagulación a nivel pulmonar⁽¹⁰⁾. Se puede concluir que el daño pulmonar no es el esperado para una neumonía viral o bacteriana típica. La evidencia muestra que la respuesta inflamatoria desmedida determina una enfermedad alveolar difusa y un estado protrombótico asociado lo que se acerca más a una enfermedad inflamatoria multisistémica compleja.

¿Cuándo se pueden levantar, con seguridad, las precauciones de aislamiento en pacientes con COVID-19?

Desde el inicio de la pandemia los criterios para el levantamiento de las precauciones para evitar la transmisión desde pacientes COVID-19 se han ido modificando en pautas y recomendaciones internacionales. Inicialmente, la mayoría coincidía en la necesidad de contar con 2 estudios de biología molecular negativos para detección de ARN SARS-CoV-2, separados 24 horas y 14 días, desde el inicio de los síntomas. Las últimas recomendaciones internacionales de las principales agencias están virando a un criterio clínico exclusivo sin fiebre y en la mejoría de síntomas respiratorios, al menos a 10 días de iniciados los síntomas⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Guías más recientes realizan recomendaciones basadas en la clínica solamente o en la combinación de criterios clínicos y virológicos. En esta línea se expresan las últimas recomendaciones de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention* - Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). Para pacientes con enfermedad leve establecen como criterios para el retiro del aislamiento 72 h sin fiebre y mejoría de los síntomas y al menos 7 días desde la aparición de los síntomas. Como alternativa, sumar a los criterios anteriores 2 pruebas de ARN negativas separadas por 24 h. Para pacientes hospitalizados recomiendan el levantamiento del aislamiento con 2 PCR negativas (por sus siglas en inglés: Reacción en Cadena de Polimerasa) separadas 24 h, realizadas en un tiempo mínimo de 10 días desde el inicio de los síntomas y cumpliendo 72 horas sin fiebre, como alternativa podría utilizarse únicamente los criterios clínicos⁽¹⁵⁻²⁰⁾.

Surgen algunas interrogantes claves para realizar recomendaciones más robustas respecto al retiro de las precauciones para evitar la transmisión: ¿la persistencia de una prueba positiva por biología molecular para SARS CoV-2 indica capacidad infectante del virus y, por lo tanto, contagiosidad? o ¿es seguro levantar las precauciones

¹Profesor Doctor

²Doctora. Docente auxiliar honorario

³Doctora. Docente auxiliar honorario

⁴Asistente, Doctora

⁵Asistente, Doctora

⁶Docente adscripto honorario

Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. Contacto: clinfec@fmed.edu.uy

Página: www.infectologia.edu.uy Twitter: @Infectologia_uy

–como plantean algunas guías recientes– solo en base al tiempo de enfermedad?

A continuación, revisamos los escasos estudios disponibles que podrían guiarnos a responder dichas interrogantes.

La CDC coreana identificó como problema pacientes a los que se le había levantado el aislamiento, por criterio clínico o por estrategia de test, que luego volvían a ser re-testeados y eran nuevamente positivos. Los denominaron inicialmente re-positivos y hasta tener más evidencia los consideraban nuevamente positivos. Condujeron un trabajo prospectivo de seguimiento epidemiológico y testeo de 285 casos re-positivos, concluyendo que: *no se encontró evidencia que indique infectividad de casos re-positivos*.

Del monitoreo de 790 contactos de casos re-positivos, *no se encontró evidencia de ningún caso nuevamente infectado* solamente por contacto con los casos re-positivos en su período re-positivo. El cultivo de 108 muestras respiratorias de los re-positivos fueron *todas negativas*. Cambia la nomenclatura de "casos re-positivos" a "PCR re-detectada" luego de levantar medidas de aislamiento, y cambian sus guías de actuación remarcando que *no se precisan medidas de aislamiento para dichas personas*⁽²¹⁾.

Otro trabajo muy interesante recientemente publicado por Bullard et al ⁽²²⁾, realizó la correlación del cultivo celular y el Ct (cycle threshold - ciclo umbral) por técnica de PCR con la fecha de inicio de síntomas de 90 muestras respiratorias realizadas entre día 0 y 21 de inicio de síntomas. Encontrando como resultados principales que:

El Ct fue significativamente < en muestras cultivo + vs. con cultivo - (17 [16/18] vs. 27 [22/33], $p < 0.01$)

Tiempo desde inicio de síntomas hasta el test (STT) fue significativamente < en cultivos + vs. cultivos - (3 [2-4] p 0.001)

La regresión logística documentó que por cada punto de aumento de Ct, la probabilidad de cultivar disminuye 32 %. Por cada día de aumento de STT, disminuye la probabilidad de cultivar 37 %. Por su parte las curvas ROC Ct vs. cultivo +: AUC 0,91 ($p < 0,001$) con Especificidad 97 % obtenida con Ct >24

Curvas ROC STT vs. cultivo +> AUC 0,81 ($p < 0,001$) con Especificidad 96 % a > 8 días

Las conclusiones son las siguientes: la infecciosidad de SARS-CoV-2 (definida como crecimiento en cultivo celular), se reduce significativamente cuando el valor Ct RT-PCR es mayor de 24.

La alta especificidad de Ct y de STT sugiere que valores de Ct mayores de 24 más duración de síntomas mayor a 8 días utilizados en combinación determinaría la duración de la infectividad de los pacientes.

Existe evidencia que los casos re-positivos deberían manejarse sin precauciones de aislamiento.

Falta información sobre el momento de levantar las medidas de precaución en casos de mayor excreción viral: graves, críticos, inmunosuprimidos.

Tratamientos

Hidroxicloroquina y corticoides (metilprednisolona y dexametasona)

La Hidroxicloroquina (HCQ) es un anti malárico, análogo de la cloroquina que presenta actividad in vitro frente a SARS CoV-2, por lo que se la ha considerado como una posible herramienta terapéutica en el manejo de los pacientes con COVID-19. Si bien existen trabajos publicados al inicio de la pandemia que han reportado beneficio in vivo con su uso, estos resultados no se han podido reproducir en trabajos recientemente publicados. El 5 de junio del 2020 los investigadores del *RECOVERY Trial* del Reino Unido (donde uno de sus brazos incluye la HCQ en pacientes hospitalizados por diagnóstico clínico o confirmado de COVID-19), determinaron suspender el enrolamiento de pacientes en este brazo, ante la ausencia de beneficio de la HCQ sobre los cuidados estándares en este grupo de pacientes. Los resultados primarios informados fueron sobre 1542 pacientes randomizados para HCQ, comparado con 2132 pacientes randomizados a cuidados estándares, en los que no se observó diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 28 días (25,7 % HCQ versus 23,5 % con cuidados estándares; HR 1,11 95 % IC [0,98-1,26] $p = 0,10$). Junto a esto el 17 de junio otro de los más importantes ensayos clínicos que se vienen llevando a cabo (*SOLIDARITY* de la OMS) definió luego de un análisis interno de sus datos y ante la ausencia de beneficio en la mortalidad suspender el enrolamiento de pacientes en el brazo de la HCQ. Estando pendiente a la fecha la publicación de la totalidad de las características de ambos ensayos clínicos (por ejemplo días desde el inicio de síntomas a randomización) hecho que se discute a nivel mundial como elementos que podría incidir en el eventual beneficio de indicar HCQ a estos pacientes⁽²³⁻²⁶⁾.

Ante lo expuesto, podemos decir que la evidencia científica es robusta hacia el no beneficio de la HCQ en pacientes hospitalizados por COVID-19. De todas maneras debemos esperar la publicación completa de las características de estos ensayos clínicos.

En cuanto al uso de los **corticoides** la evidencia científica a favor de su uso se ha hecho de mayor peso en el último mes. Fadel et al en un estudio multicéntrico quasi experimental que incluyó 213 pacientes (81 recibieron cuidados estándares y 132 un curso temprano de metilprednisolona a dosis de 0,5 a 1 mg/kg d por 3 días); mostraron una disminución en la necesidad de ingreso al CTI, menor necesidad de ventilación mecánica y menor número de muertes en el grupo al que se le administró dosis precoces de **metilprednisolona**. Por su parte el *RECOVERY trial* del Reino Unido el 15 de junio del 2020 publicó sus datos preliminares sobre el brazo que enrolaba pacientes con corticoides, demostrando que el uso de **dexametasona** 6 mg día (vo o iv) durante 10 días determinaba un descenso en la mortalidad a los 28 días cuando se lo comparaba con el grupo de cuidados estándares. En pacientes ventilados la mortalidad se redujo a un tercio (RR 0.65 [95 % IC 0.48 a 0.88]; p=0.0003) y a un quinto en pacientes recibiendo solo oxígeno suplementario (RR 0.80 [0.67 to 0.96]; p=0.0021)⁽²⁷⁻²⁸⁾.

Estos resultados son realmente auspiciosos y determinan en este momento que los corticoides en dosis bajas y pulsos cortos sean considerados como una de las herramientas terapéuticas en los pacientes con COVID-19 que requieran oxígeno suplementario o que se encuentren ventilados.

Remdesivir

Desde el inicio de la pandemia se ha intentado desarrollar un fármaco que sea efectivo para inhibir la replicación del nuevo coronavirus in vivo. Por el momento la FDA (*Food and Drug Administration*) sólo ha autorizado el uso de **remdesivir** en función de los últimos estudios randomizados publicados. El remdesivir es un antiviral de amplio espectro frente a virus ARN, que fue utilizado para el Ébola hasta agosto 2019, donde se declara su ineficacia. Se trata de un análogo de un nucleótido (la adenosina) que se incorpora a la cadena de ARN viral e interrumpe su síntesis, producido por la empresa farmacéutica Gilead. A fines de abril y en los últimos días de mayo se publican 3 ensayos clínicos, dos de ellos sobre su efectividad frente a la Covid-19 y uno comparando un curso de tratamiento de 5 días vs. uno de 10⁽²⁹⁻³¹⁾.

En el estudio publicado en abril, cuyo *endpoint* primario fue el tiempo hasta la mejoría clínica definido como el tiempo desde la aleatorización hasta el día que se detecta la mejoría (definida por una escala clínica) o hasta el alta con vida, no hubo evidencia de beneficios clínicos estadísticamente significativos⁽²⁹⁾.

En el segundo estudio publicado cuyo *endpoint* primario fue también el tiempo de recuperación, definido por el alta hospitalaria o la hospitalización solo con fines de control de infecciones, también basándose en una escala de evaluación clínica, evidenció que el *remdesivir* fue superior al placebo en acortar el tiempo de recuperación en adultos hospitalizados con COVID-19 y con evidencia de infección del tracto respiratorio inferior⁽³⁰⁾. La eficacia en disminuir el "tiempo de convalecencia" se objetivó en pacientes no críticos, en particular en aquellos con oxígeno suplementario pero no bajo asistencia ventilatoria mecánica de ningún tipo. Y no hubo diferencias significativas en la mortalidad.

En el tercer estudio publicado que destacamos, se comparó un curso corto de tratamiento (5 días) versus uno prolongado (10 días), no encontrando evidencias que favoreciera a este último pero sí mayores efectos adversos, en particular relacionados con injuria renal e insuficiencia respiratoria⁽³¹⁾. Por otra parte el grupo de un curso más prolongado tuvo asignados pacientes más graves al inicio, produciéndose un desbalance en la randomización. Además, no se comparó con placebo en este caso, por lo que no es un estudio de eficacia y es difícil interpretar si los efectos clínicos como los adversos se debieron a la situación clínica de los pacientes o a la droga.

Cabe destacar que el último estudio fue financiado por la empresa que ha desarrollado este fármaco y los dos primeros autores tiene clara filiación con esta compañía, declarada en los conflictos de interés. Por otra parte el impacto que evidencia el fármaco es principalmente en pacientes menos graves en los que un resultado favorable es más esperable. En lo que respecta a nuestro país la disponibilidad y el costo de este fármaco es uno de las principales preocupaciones si se publica mayor evidencia de su efectividad.

Vacunación en pandemia COVID-19

El desarrollo de la actual pandemia causada por el novel coronavirus SARS-Cov2 que hasta el 7 de junio causó 6 799 713 casos y 397 388 muertes en el mundo⁽³²⁾ ha estimulado la búsqueda por vía rápida de vacunas capaces de prevenir esta enfermedad. Sin embargo, los desafíos para lograrlo y conseguir que estén disponibles para billones de personas en el mundo son múltiples.

También se está investigando la estrategia de redireccionar antiguas vacunas, con capacidad de estimular la inmunidad innata, para prevenir cuadros graves de COVID-19.

Otro riesgo, en el momento actual, es la interrupción de la vacunación de niños, adolescentes y adultos con las vacunas del esquema de vacunación.

Desarrollo de vacunas candidatas contra SARS-CoV-2

Los desafíos para desarrollar y producir vacunas contra SARS Cov2 son diversos⁽³³⁻³⁷⁾. Actualmente no existen vacunas con licencia para ningún otro coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV, virus de resfriados) por varias razones:

1. La respuesta inmunitaria a los coronavirus suele ser de corta duración.
2. Algunas vacunas contra otros coronavirus (felino, SARS-Cov1) mostraron problemas de seguridad. Por lo cual habría un riesgo teórico de que la vacuna pueda hacer que la infección subsecuente por SARS-Cov 2 sea más severa.
3. SARS-CoV2 es un virus ARN con alta tasa de mutación.
4. Luego de aprobada la vacuna se requieren billones de dosis y transporte a todos los países del mundo.

Actualmente hay 115 vacunas candidatas y diez ya pasaron a fase de estudio Clínico (fase 1 y 2). Las plataformas en las cuales están trabajando los diferentes equipos de investigación son las siguientes: vacunas vivas atenuadas, inactivadas, proteínas recombinantes, subunidades, vectores virales (replicantes o no replicantes) y también nuevas tecnologías, como vacunas basadas en ARN o ADN (aún no hay vacunas con esta tecnología en uso)⁽³³⁻³⁷⁾. Sin embargo, no se sabe aún cual o cuales lograrán pasar las tres fases de investigación para posteriormente producir cantidades suficientes para abastecer al mundo.

Redireccionar otras vacunas

Se plantea que algunas vacunas, dirigidas y en uso contra otros microorganismos, pueden estimular la inmunidad innata y ser útiles para disminuir la severidad de COVID-19^(33, 38). La ventaja de estas vacunas es que pasan directo a fase 3 de investigación.

En este sentido se está estudiando la BCG que se ha visto da alguna protección cruzada contra virus respiratorios y se usa para tratar el cáncer de vejiga. Además, estudios epidemiológicos muestran relación una inversa entre vacunación BCG de una población e incidencia COVID-19. Actualmente se están iniciando o planificando ensayos clínicos con personal de salud en los siguientes países: Egipto, Países Bajos, Uruguay, Colombia, Australia, Sudáfrica y Brasil.

Otras vacunas en estudio son la triple viral (SRP) y la vacuna antipoliomielítica.

Disrupción de administración de vacunas. Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI)

En el mundo se han constatado interrupciones de moderadas a graves, o suspensión total de los servicios de vacunación entre marzo y abril⁽³⁹⁾ como consecuencia de sistemas de salud redirigidos a la atención del COVID-19, así como cierre de policlínicas, sistemas de salud colapsados, medidas de confinamiento, temor a concurrir a vacunatorios con los niños, etc.

Esto implica el riesgo de impacto sobre enfermedades inmunoprevenibles. Es fundamental mantener las actividades de vacunación y actualizar los esquemas de aquellos niños, adolescentes y adultos que se pudieran haber atrasado en recibir las dosis.

REFERENCIAS

1. **Aljerian K and Bahammam AS.** COVID-19: Lessons in Laboratory Medicine, Pathology, and Autopsy. *Ann Thoracic Med.* <https://www.researchgate.net/publication/340885817>
2. **Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M.** Autopsy in suspected COVID-19 cases. *Journal of Clinical Pathology* 2020;73:239-242
3. **Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, De Almeida, Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, De Oliveira EP et al.** Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. doi: 10.1111/JTH.14844
4. **OPS.** Manejo de cadáveres en el contexto del nuevo coronavirus (COVID-19). Recomendaciones provisionales, 7 de abril de 2020 <https://www.paho.org/es/documentos/manejo-cadaveres-contexto-nuevo-coronavirus-covid-19>
5. **Lacy JM, Brooks EG, Akers J, Armstrong D, Decker L, Gonzalez A.** COVID-19: Postmortem diagnostic and biosafety considerations. *Am J Forensic Med Pathol.* 2020;10:1097.
6. **Santurro A, Scopetti M, D' Errico S, Fineschi V.** A technical report from the Italian SARS-CoV-2 outbreak. Postmortem sampling and autopsy

- investigation in cases of suspected or probable COVID-19. *Forensic Sci Med Pathol* (2020).
7. **Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P et al.** Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *MedRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>
 8. **Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Guang Li, Brown JQ, Vander Heide.** Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
 9. **Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N et al.** Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction.
 10. **Wichmann D, Sperhake J, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A.** Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020; [Epub ahead of print 6 May 2020]
 11. **Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7)** <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>
 12. **Jun-Yang Tay et al.** National Centre for Infectious Diseases (NCID) Singapore. De-isolating Coronavirus Disease 2019 Suspected Cases: A Continuing Challenge. *Clin Infect Dis* 2020, ciaa179, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa179>
 13. **CDC. USA** Interim guidance for discontinuation of transmission-based precautions and disposition of hospitalized patients with COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
 14. **EUCCDC.** Technical Report. Novel coronavirus (SARS-CoV-2. Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases - When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation?. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf>
 15. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-in-home-patients.html>
 16. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
 17. **WHO.** Clinical management of COVID-19: interim guidance. 18 May 2020. <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>
 18. **CACMID.** <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/health-professionals/interim-guidance-cases-contacts.html>
 19. **Ministerio de Sanidad Española** https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento_Control_Infeccion.pdf
 20. **UK.** <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-for-stepdown-of-infection-control-precautions-within-hospitals-and-discharging-covid-19-patients-from-hospital-to-home-settings/guidance-for-stepdown-of-infection-control-precautions-and-discharging-covid-19-patients>
 21. **KCDC.** Findings from investigations and analysis of re-positives cases. 19 May 2020. https://www.cdc.gov/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=367267&nPage=1
 22. **Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D et al.** Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *CID*, ciaa638 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>
 23. **Xao X, Ye F, Zhang M, et al.** In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa237. doi:10.1093/cid/ciaa237
 24. **Geleris J, Sun Y, Platt J, et al.** Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410
 25. **Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al.** Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ.* 2020;369:m1844. Published 2020 May 14. doi:10.1136/bmj.m1844
 26. **Tang W, Cao Z, Han M, et al.** Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849. Published 2020 May 14. doi:10.1136/bmj.m1849
 27. **Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al.** Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa601. doi:10.1093/cid/ciaa601
 28. <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19> Visitado 17 junio 2020
 29. **Wang Y, Zhang D, Du G, et al.** Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published correction appears in *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
 30. **Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.** Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
 31. **Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al.** Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301
 32. **World Health Organization.** Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 139. Consultado 7 de junio en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200607-covid-19-sitrep-139.pdf?sfvrsn=79dc6d08_2
 33. **S. Cady.** Developing a vaccine for covid-19. *BMJ* 2020;369:m1790 doi: 10.1136/bmj.m1790 (Published 4 May 2020.)
 34. **Corey et al.** A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science* 10.1126/science.abc5312 (2020.)
 35. **Suh-Chin Wu.** Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnol. J.* 2020, 2000147
 36. **M.S. Diamond, T.C. Pierson.** The Challenges of Vaccine Development against a New Virus during a Pandemic *Cell Host & Microbe* 27, May 13, 2020 ^a 2020 Published by Elsevier Inc
 37. **E. Callaway.** The race for coronavirus vaccine. *Nature.* Vol 580 30 April 2020
 38. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=vaccine>
 39. **R. Nelson.** COVID-19 disrupts vaccine delivery. *Lancet Infect Dis* 2020. www.thelancet.com/infection publicado online Abril 17, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30304-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30304-2)