Vol 5. Nº 2
mayo - agosto 2020

Uso de pruebas de diagnóstico rápido en la selección de donantes de plasma convaleciente Covid-19

Alba Becerra
Quimbiotec C.A
Ministerio del Poder Popular para la Salud
orcid :0000-0002-0771-5039
Albabecerra.quimbiotec@gmail.com
Venezuela

Gracia Trujillo
Quimbiotec C.A.
orcid: 0000-0003-4060-4688
graciachristian@hotmail.com
Venezuela

Gregorio L. Sánchez
Ministerio del Poder Popular para la Salud
orcid: 0000-0001-9640-8737
glsanche@gmail.com
Venezuela

Fecha de recepción: 07-06-2020 - Fecha de aceptación: 25-06-2020

Resumen

El uso de Plasma de Convaleciente de COVID-19 (PC-CoV19) como coadyuvante en el tratamiento de pacientes, tendría impacto socioeconómico importante al disminuir el periodo de estancia hospitalaria y letalidad por la enfermedad. La determinación de anticuerpos en plasma de potenciales donantes es criterio fundamental para su selección. Existe dificultad para disponer de pruebas serológicas certificadas que cuantifiquen anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2. Las Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR) se convierten en herramienta útil yal alcance para la selección de pacientes recuperados, potenciales donantes de PC-CoV19.Este estudio evaluó el porcentaje de positividad de diferentes PDR en veintidós (22) muestras de pacientes con COVID-19 confirmada por RT-PCR. Las muestras se analizaron siguiendo el procedimiento descrito por cada fabricante. Se analizó el comportamiento de las PDR en pacientes sintomáticos y asintomáticos en diferentes momentos de la enfermedad. El porcentaje de positividad fue de 100% con dos de las tres pruebas utilizadas, una de las cuales discrimina IgM de IgG. Se concluye que la presencia de IgG se registra a partir de los 15 días del inicio de los síntomas y se mantiene presente a los 59 días de evolución en los pacientes sintomáticos, y que pacientes asintomáticos podrían ser considerados candidatos a donantes de PC-CoV19 pues se evidenció seroconversión para IgG. El porcentaje de positividad a IgG podría disminuir en los pacientes recuperados. Se sugiere que pacientes sintomáticos con criterio de alta médica sean considerados candidatos donantes en momento posterior a 28 días de la fecha de inicio de los síntomas. Se recomienda utilizar PDR que discriminen IgM de IgG como herramienta para la selección de donantes de PC-CoV19.

Palabras clave: COVID-19; pruebas de diagnóstico rápido; plasma de convaleciente; IgM ; IgG

CC BY NC ND

Use of rapid diagnostict test to select Covid-19's convalecent plasma donors

Abstract

The use of COVID-19 Convalescent Plasma (PC-CoV19) as an adjuvant for the treatment of patients, would have a significant socioeconomic impact by reducing the length of hospital stay and lethality due to the disease. The determination of antibodies in plasma from potential donors is a fundamental criterion for their selection. There is difficulty in obtaining certified serological tests that quantify specific antibodies against SARS-CoV-2. Rapid Diagnostic Tests (PDR) become a useful and accessible tool in the selection of recovered patients, potential PC-CoV19 donors. This study evaluated the positivity rate of different PDRs in twenty-two (22) samples from patients with COVID-19 confirmed by RT-PCR. The samples were analyzed following the procedure described by each manufacturer. The performance of PDRs was analyzed in symptomatic and asymptomatic patients at different times of the disease. The positivity rate was 100% with two of the three tests used, one of which discriminates IgM from IgG. It is concluded that the presence of IgG is recorded 15 days after the onset of symptoms and remains present at day 59 of evolution in symptomatic patients, and that asymptomatic patients could be considered candidates for PC-CoV19 donors since IgG seroconversion was evident. The positivity rate to IgG could decrease in the recovered patients. It is suggested that symptomatic patients with medical discharge criteria be considered donor candidates after 28 days from the date of onset of symptoms. It is recommended to use PDRs that discriminate IgM from IgG as a tool for the selection of PC-CoV19 donors.

Key words: COVID-19; rapid diagnostic test; SARS-COV-2; convalescent plasma; IgM ; IgG

Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984

Vol 5. Nº 2
mayo - agosto 2020

Introducción

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se registró un aumento inusual de casos de infección respiratoria aguda de rápida progresión y alta letalidad. Al poco tiempo es identificado el agente causante de esta infección, un coronavirus denominado SARS-CoV-2, y se caracteriza una nueva enfermedad denominada COVID-19. El nuevo SARS-CoV-2 presenta una alta tasa de transmisión motivo por el cual la enfermedad es declarada en enero 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una emergencia internacional en salud pública, y en marzo como pandemia. (OMS, 2020). Esta enfermedad causa en las condiciones más críticas un síndrome respiratorio agudo letal (Zhou y col., 2020). Actualmente no existen vacunas que eviten la enfermedad, ni tratamiento médico específico comprobado por lo que cualquier alternativa científicamente fundamentada para el tratamiento de la enfermedad merece ser explorada.

Dentro de los protocolos planteados está el uso de plasma de convalecientes (PC-CoV19) como alternativa terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad (Casadevall,2020). Su uso se fundamenta en la transferencia de anticuerpos neutralizantes de los pacientes recuperados a pacientes con enfermedad aun en evolución además de otras proteínas como las citocinas antiinflamatorias, factores de coagulación, anticuerpos naturales, defensinas, pentraxinas y otras proteínas indefinidas (Garraud y col. 2016) con lo que se conseguiría disminuir la capacidad de infección y replicación viral y proporcionaría beneficios adicionales como la inmunomodulación a través de la mejora de la respuesta inflamatoria grave (Lünemann y col 2015;Shen C y col., 2020).

Se ha reportado que la transfusión de PC-CoV19 a pacientes en condición crítica puede favorecer su recuperación (Shen C y col., 2020; Duan y col., 2020). Sin embargo, la condición de recuperación podría estar sujeta a la concentración de los anticuerpos neutralizantes tipo IgG en el plasma a trasfundir (Casadevall, 2020).

Actualmente en Venezuela, no se encuentra disponible un método estandarizado que permita cuantificar estos anticuerpos específicos ni los neutralizantes en el plasma de los donantes recuperados de la COVID-19. Existen en el mundo varios desarrollos de técnicas inmunológicas tanto de realización en laboratorio, como ELISA o Western Blot, como pruebas para el "punto de atención" o Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR) como los ensayos inmunocromatográficos de flujo lateral. Sin embargo, la falta de certificación y disponibilidad de las técnicas serológicas, como ELISA, para la COVID-19 es referida en la literatura como limitante de su utilidad (Krammer y Simon, 2020). Se hace necesaria la evaluación y la certificación de estas pruebas serológicas y la determinación de anticuerpos neutralizantes si se desean utilizar como criterio de selección de los donantes y avanzar en el desarrollo de la estrategia terapéutica y con propósitos de investigación de la respuesta inmune la COVID-19 (Delgado y col. 2020).

Por lo pronto, se debe hacer uso de los recursos disponibles, como las PDR, para la selección de potenciales donantes de PC-CoV19. Estas son pruebas cualitativas, inmunoensayos capaces de identificar la presencia de inmunoglobulinas de tipo IgG e IgM en personas expuestas al virus a través de reacciones colorimétricas sensibles al observador. Los anticuerpos IgM e IgG para el SARS-Cov-2 se pueden detectar por estas pruebas de 2 a 3 semanas después de la exposición (Sethuraman y col., 2020).

En este trabajo nos planteamos como objetivo evaluar el uso de las PDR certificadas y disponibles en el país como alternativa para la selección de donantes de PC-CoV19. Se estudiaron tres PDR de diferentes casas comerciales. Se analizó el comportamiento de las PDR en la detección de anticuerpos en pacientes clasificados en diferentes momentos de la enfermedad: 7-14, 15-28, 29-38 y 39-59 días de iniciados los síntomas, evaluamos el comportamiento de estos anticuerpos en los pacientes asintomáticos y finalmente en los posibles donantes seleccionados por los criterios establecidos en el Protocolo de Plasma Convaleciente (Quimbiotec - Banco municipal de Sangre – MPPS, 2020).

Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984

Metodología

Principio general de la técnica de detección

Las PDR de COVID-19 utilizadas son ensayos inmunocromatográficos de flujo lateral que en su mayoría comparten el mismo principio para detección de IgG/IgM en muestras de sangre, suero o plasma, como establecen sus fabricantes en los prospectos. Utilizan anticuerpos IgM anti-humano (línea de prueba IgM), IgG anti-humano (línea de prueba IgG) o líneas únicas compuestas por ambos tipos de inmunoglobulinas, e IgG anti-conejo de cabra (línea de control C) inmovilizadas en una tira de nitrocelulosa contenidas en un estuche. Está compuesto por una almohadilla o pocillo donde se agrega la muestra, contienen oro coloidal conjugado con antígenos COVID-19 y conjugados IgG-oro de conejo.

Cuando se agrega una muestra seguida de buffer de ensayo, los anticuerpos IgM y/o IgG, se unirán a los conjugados COVID-19 formando un complejo antígeno-anticuerpo. Este migra a través de la membrana de nitrocelulosa por capilaridad. Cuando el complejo se encuentra con la línea del anticuerpo inmovilizado correspondiente (IgM anti-humano y/o IgG anti-humano), el complejo queda atrapado formando una línea de color rojizo que confirma un resultado reactivo de la prueba. La ausencia de una banda coloreada en una de las líneas de prueba indica un resultado no reactivo. La prueba contiene un control interno (banda C) que debe exhibir una banda de color rojizo del conjugado inmunocomplejo de cabra anti-conejo IgG / conejo IgG-oro independientemente del desarrollo de color en cualquiera de las bandas de prueba. De lo contrario, el resultado de la prueba no es válido y la muestra se debe volver a analizar con otro estuche.

Tipo de Estudio

Se realizó una investigación descriptiva observacional. Se usaron PDR de tres marcas comerciales disponibles actualmente en Venezuela: WONDFO®, SINOCARE®, ANHUI®. Cada muestra de suero se analizó siguiendo el protocolo descrito por cada fabricante. Se definió como criterio de positividad de la prueba la aparición aunque leve de una la franja indicadora.

De las pruebas utilizadas, solo ANHUI® tiene la capacidad de detectar en franjas independientes la presencia de IgM e IgG

Selección y clasificación de las muestras de pacientes

Se usaron muestras de suero e información clínico epidemiológica de veintidós (22) pacientes con COVID-19 confirmada por RT-PCR entre el 15 de Marzo y 30 de Abril. Las muestras fueron obtenidas con consentimiento informado en las actividades de vigilancia y control de la Dirección de Salud del Estado Miranda y tomadas por personal capacitado del Servicio de Epidemiología, trasladadas y almacenadas en Quimbiotec a -70°C hasta el momento del estudio.

Con la información clínico-epidemiológica se clasificaron las muestras de acuerdo a las siguientes consideraciones:

a. Pacientes sintomáticos: Se estableció el Momento de Evolución de la Enfermedad (MEE) estimando los días entre la Fecha de Inicio de los Síntomas (FIS) y la Fecha de la Toma de la Muestra de suero (FTMs).

[1] MEE (días)= FTMs –FIS

b. Pacientes asintomáticos: Estos pacientes son en su mayoría contactos de pacientes sintomáticos. Para el momento de este estudio, en los casos sintomáticos confirmados, registrados por la Dirección General de Epidemiología, el promedio de días entre la FIS y la fecha de la toma de la muestra con la que se hizo el diagnóstico por RT-PCR, fue aproximadamente de 5 días y el tiempo promedio de respuesta entre la toma y la fecha del resultado se estimaba en dos (2) días (comunicación personal). En este trabajo para la estimación del MEE en los casos asintomáticos se consideró discrecionalmente como fecha equiparable a la FIS los 7 días antes a la fecha del diagnosticó por RT-PCR.

[2] MEE (días)= FTMs – (Fecha de Diagnóstico RT-PCR (+) - 7 días)

Para describirlos resultados de las pruebas por MEE en todas las muestras estudiadas, estas se clasificaron en periodos de: 7-14 días, 15 a 28 días, 29 a 38 días, 39

Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984

Vol 5. Nº 2
mayo - agosto 2020

a 59 días. Al analizar por separado el comportamiento de las pruebas en sueros de pacientes asíntomáticos estos se clasificaron en dos grupos: de 7-19 y 20-50 días, debido al reducido número de muestras.

Se determinó y se comparó el porcentaje de positividad de las pruebas entre ellas y se describió el comportamiento en los grupos especificados.

En este trabajo nos referimos a porcentaje de positividad de las pruebas en las muestras estudiadas porque el propósito no fue validar las pruebas (determinar su sensibilidad y especificidad y valores predictivos) sino evaluar su uso específico en la selección de donantes.

Aplicación de la PDR en la selección de donantes de plasma de convaleciente

De acuerdo al protocolo establecido por Quimbiotec C.A. y el Banco Municipal de Sangre, se definen las condiciones para la identificación y captación de donantes, para la aféresis, procesamiento, conservación, almacenamiento, distribución, transfusión y evaluación de la seguridad y eficacia del Plasma de Convaleciente (Quimbiotec-Banco Municipal de Sangre-MPPS, 2020). En el Protocolo, son considerados donantes de plasma las personas que cumplan los siguientes criterios de selección:

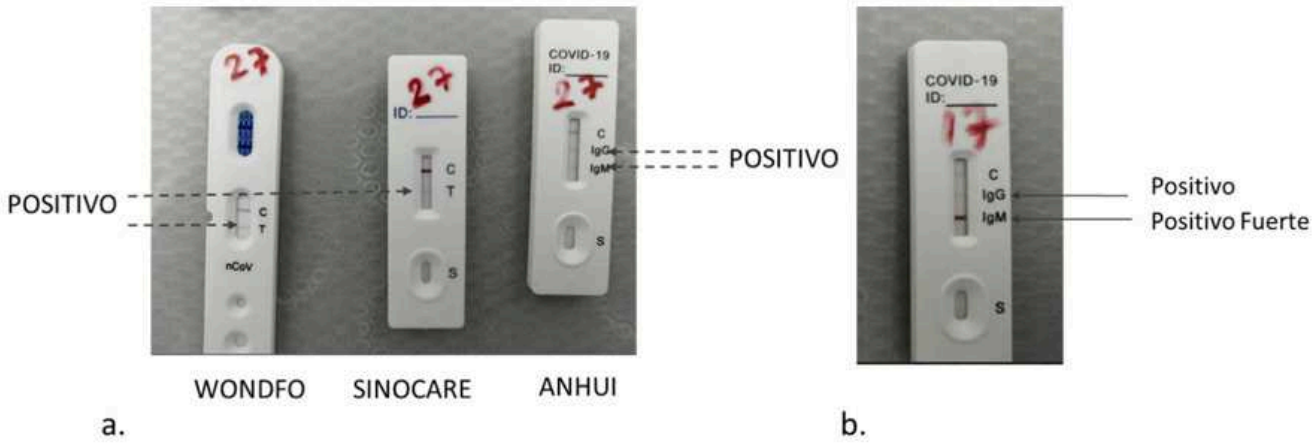
•Haber sido diagnosticado con COVID -19 por RT-PCR.
•Alta médica que incluye tener 2 PCR negativos.
•Tener más de 14 días de estar dado de alta clínica.
•Encontrarse en buena condición de salud.
•Satisfacer los criterios generales de un donante de sangre: serologías negativas.

Una vez definidos los criterios de uso de las PDR con los resultados obtenidos con las 22 muestras, se estudiaron las muestras de cinco (5) pacientes candidatos a donación de PC-PCoV19.

Resultados

El carácter cualitativo de las pruebas y la intensidad variable de la reacción colorimétrica ameritó el establecimiento de un criterio para considerar positividad, para lo que fue útil la comparación simultánea de los resultados de una misma muestra en los tres estuches de las marcas utilizadas (Figura 1a). En varios casos se observó que el resultado positivo de la muestra de un mismo paciente, se apreciaba con una banda marcada y fuerte en un estuche, coincidiendo con una banda delgada y fina en otro (Figura 1.b).

Figura 1. (a y b) a. Determinación de la condición de positivo en los diferentes estuches diagnóstico.
b. condición de positivo y positivo fuerte



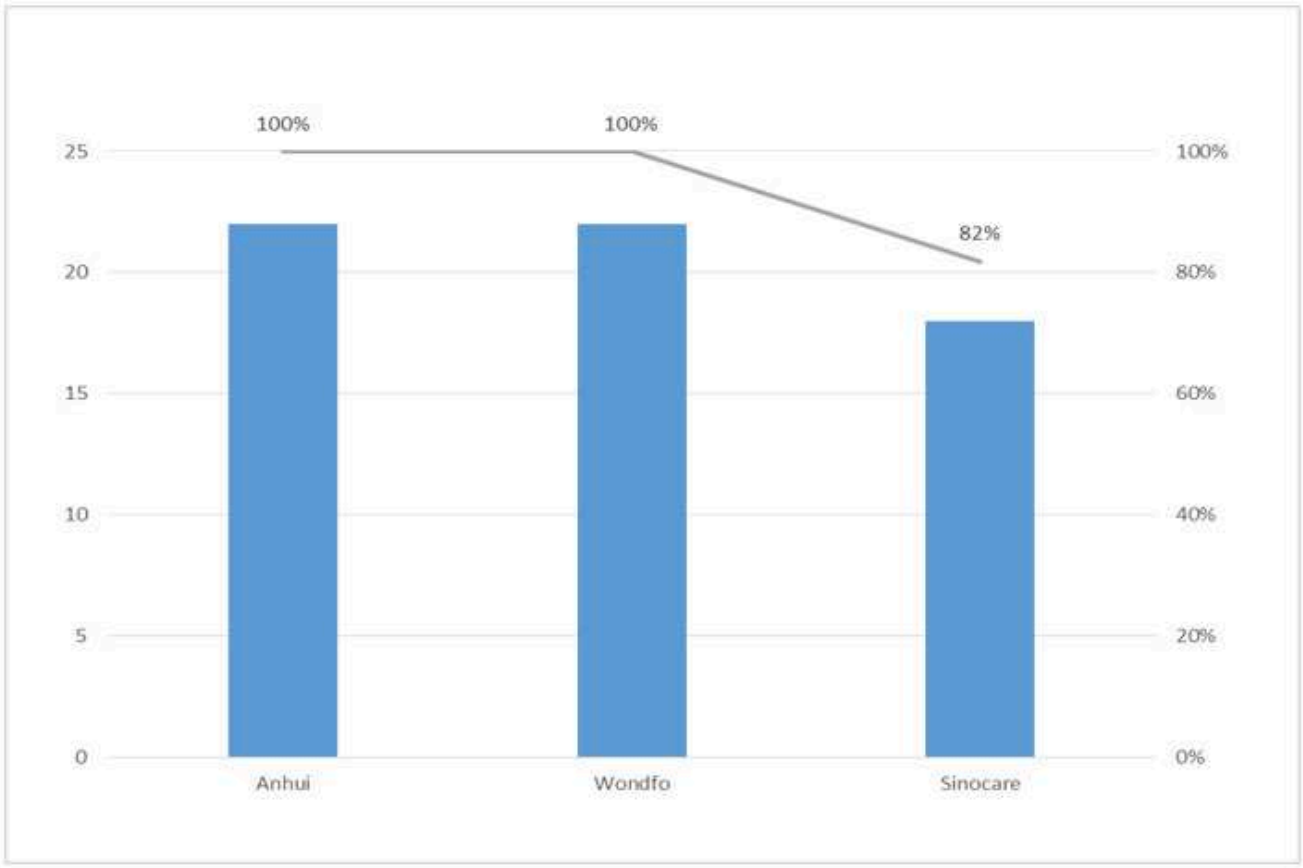
Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984

La variación en el tamaño de la banda puede deberse a la presencia de una mayor concentración de anticuerpos en la muestra de suero, que resulta en una mayor intensidad en la reacción colorimétrica de estos con los antígenos fijados en el papel de celulosa. Por esta razón se establecen ambos resultados como positivos

Una vez definido un criterio de apreciación de positividad con las PDR, se determinó el porcentaje de positividad en las veintidós (22) muestras de suero, catorce (14) pacientes sintomáticos y ocho (8) asintomáticos confirmados todos por RT-PCR, yen diferentes MEE para la FTMs.

Las pruebas de ANHUI® y WONDFO ® tuvieron un porcentaje de positividad del 100%, mientras que los SINOCARE ® fue positiva en el 82% de las muestras estudiadas (Figura 2).

Figura 2. Porcentaje de Positividad de las PDR: ANHUI®, WONDFO®, SINOCARE ®, en 22 muestras de pacientes positivos para RT-PCR



Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984

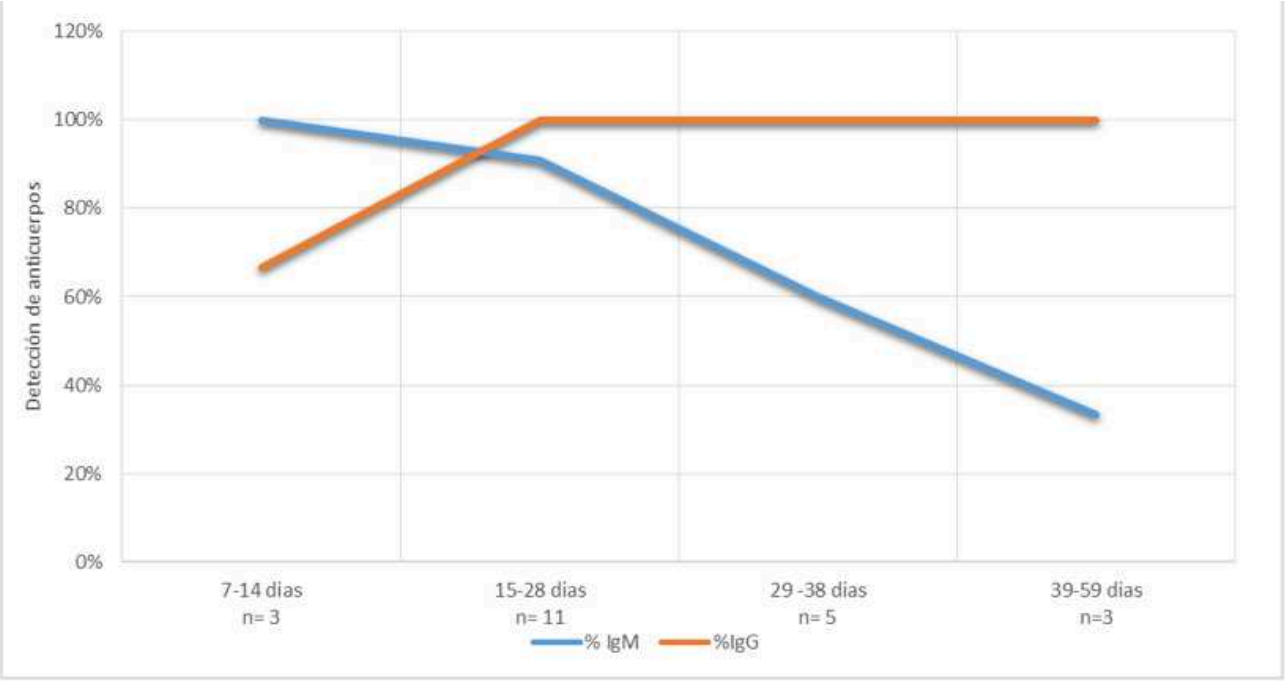
Se parte de la premisa que la identificación de IgG en los candidatos a donantes es condición necesaria para asumir la presencia de anticuerpos neutralizantes en estos pacientes (Wu y col., 2020), y debido a que la prueba ANHUI® resultó efectiva en la clasificación del 100% de las muestras de pacientes estudiadas, y que adicionalmente es posible discriminar entre de IgM e IgG, se recomienda esta prueba como herramienta de selección para los pacientes convalecientes que donarán plasma. La prueba de detección conjugada de IgM/IgG se recomienda como método secundario de comprobación de resultados, en los casos que el evaluador lo considere necesario.

Evolución de la presencia de anticuerpos IgM/IgG en pacientes COVID-19 positivos

Para el estudio se clasificaron las 22 muestras de pacientes confirmados con RT-PCR positivos en cuatro diferentes MEE: 7-14,15-28, 29-38 y 39-59 días de iniciados los síntomas. Con la PDR capaz de discriminar IgM de IgG se observó que: entre los 7- 14 días estimados de infección se evidencia presencia de IgG en el 60% de los casos. Ya para el MEE de 15-40 días el 100% de los pacientes evidenciaron IgG, positividad que se mantuvo en el resto de periodos de MEE estudiados (Figura 3). En el caso de la IgM se observa una disminución progresiva de la proteína siendo el mayor porcentaje de pacientes con IgM detectable entre la segunda y la tercera semana de la enfermedad, lo que concuerda con los reporte encontrados (Sethuraman y col., 2020), (Figura 3).

Con base en estos resultados se sugiere identificar potenciales donantes de plasma convaleciente por el resultado positivo de prueba rápida entre 15-40 después de FIS y captarlo para la donación efectiva y obtención del PC-CoV19 entre10-14 días después del alta médica.

Figura 3. Evolución de IgM/IgG anti SARS-CoV-2 en los diferentes estadios de la enfermedad COVID-19.



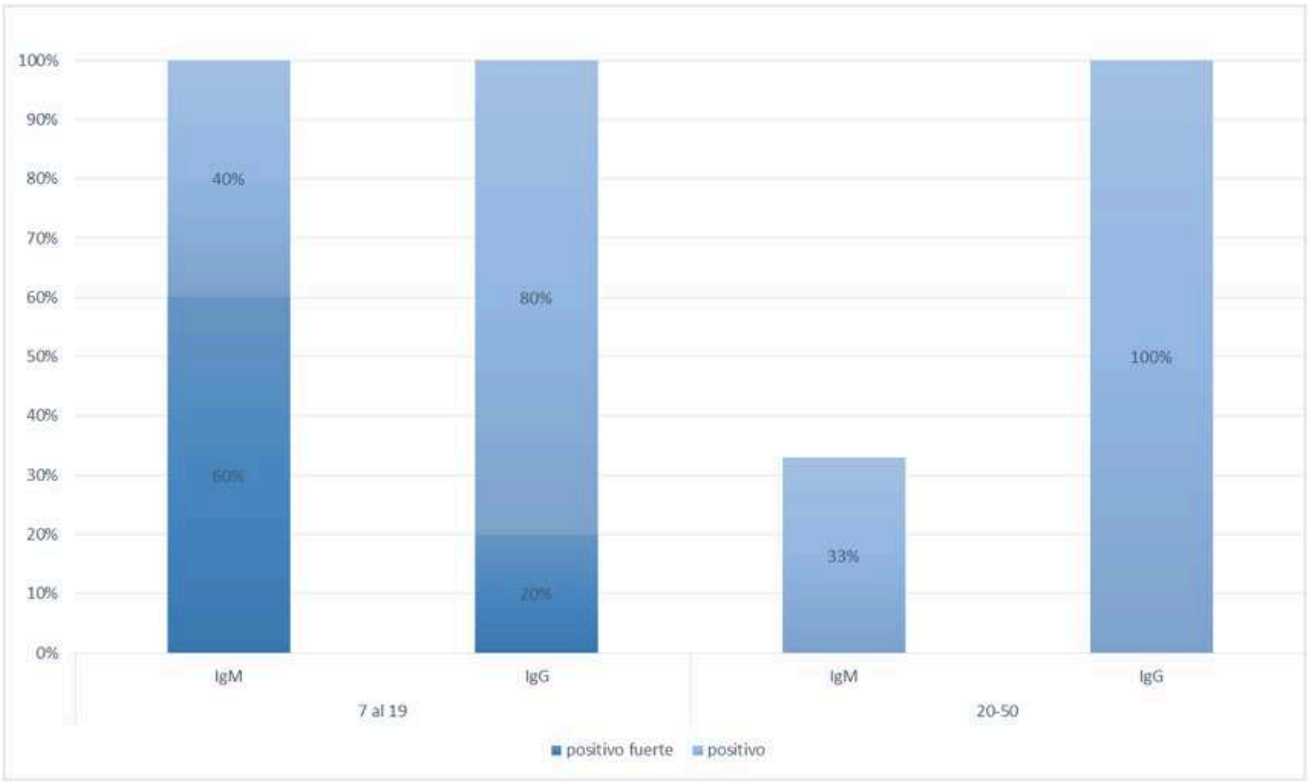
Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984

Pacientes Asintomáticos

Uno de los grupos de interés durante el estudio fue el de los pacientes asintomáticos. Al momento en que se escribe este manuscrito, se estima que, en la casuística nacional, los casos asintomáticos conforman el 87% de los casos activos de COVID19 a la fecha (Reporte de la Comisión Nacional para la prevención de COVID19, 28 de Junio 2020).

En este trabajo se estimó el MEE en los casos asíntomáticos, los días transcurridos entre 7 días antes de la fecha de la toma de la muestra de RT-PCR con la que se confirmó el caso y la fecha de la toma del suero (FTMs). Se analizaron los resultados de ocho (8) pacientes asintomáticos, cinco (5) de los cuales se encontraban en el MEE= 7-19 días y tres (3) en el MEE= 20-50 días. Se observó que los pacientes con MEE de 7-19 días mostraron presencia de IgM e IgG y la mayoría de los pacientes presentaban bandas positivas fuertes para IgM. En los pacientes con MEE de más de 20 días disminuyó la cantidad de pacientes con IgM en 60%, pero todos mantuvieron IgG (Figura 4).

Figura 4. Evolución de Pacientes Asintomáticos (n=8)



Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984

Vol 5. Nº 2
mayo - agosto 2020

Con base en estos resultados, se sugiere considerar a los pacientes asintomáticos para la donación de plasma convaleciente. Con los resultados obtenidos, se establecieron los criterios para el uso de PDR en la selección donantes de plasma convaleciente.

Evaluación de candidatos para donación de PC-CoV19

Durante la ejecución del protocolo se identificaron cinco (5) donantes potenciales: tres (3) sintomáticos y dos (2) asintomáticos. Todos se encontraban entre los 50-60 días del MEE.

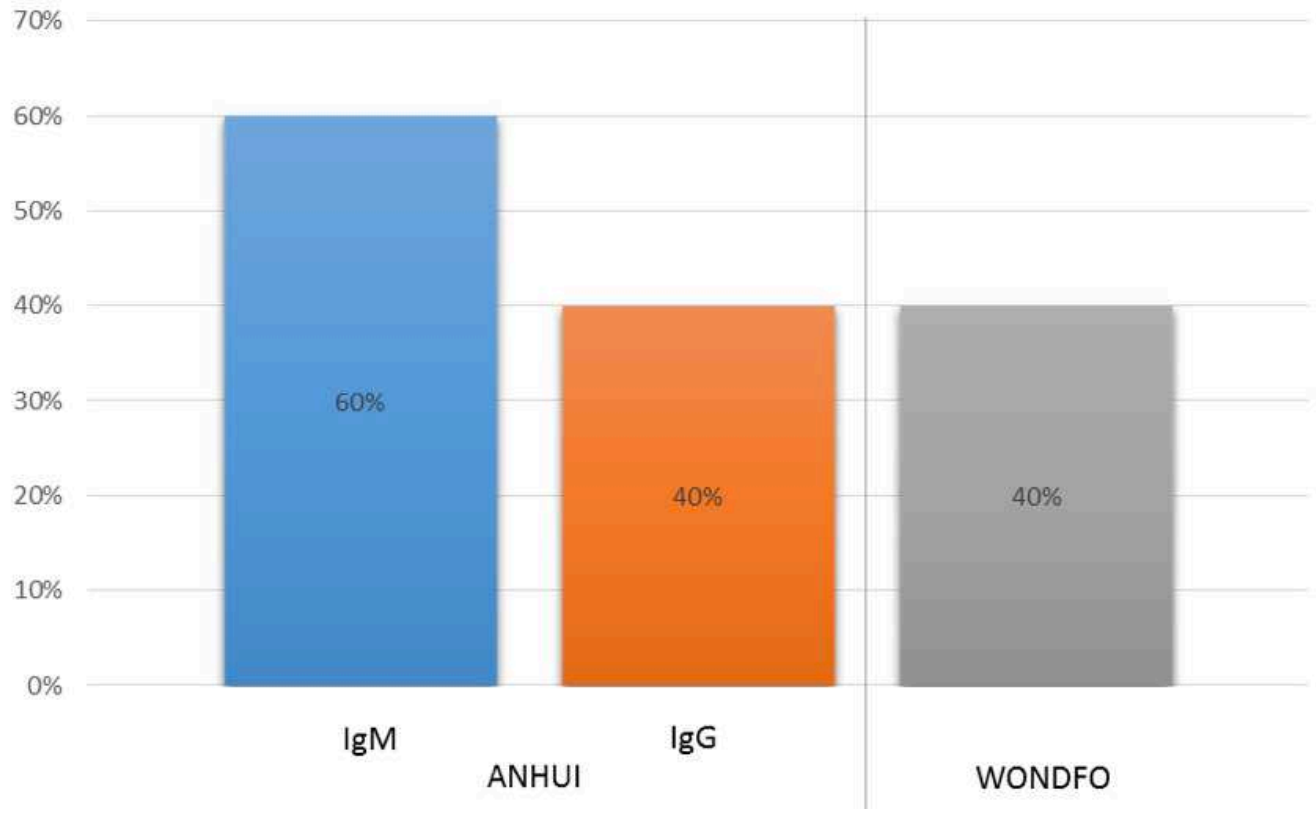
Los resultados de la PDR de los 5 (cinco) pacientes son los siguientes:

•En dos (2) pacientes recuperados candidatos no hubo detección de anticuerpos con ninguno de las tres PDR.

•Tres (3) pacientes recuperados mostraron presencia de anticuerpos con el uso de ANUHI® de los que uno (1) presentó solo IgM positiva y los otros dos (2) IgM e IgG(40% del total de candidatos estudiados) (Figura 5). En uno de estos dos (2) pacientes la prueba de anticuerpos conjugada (WONDFO®) resultó negativa. Los dos pacientes con IgM e IgG fueron pacientes sintomáticos.

Estos pacientes recuperados con criterios para la donación fueron convocados para obtención de PC-CoV19. Una semana después, al momento de la plasmaféresis, se repitió PDR y ambos pacientes resultaron positivos sólo para IgG.

Figura 5. Evaluación de posibles donantes convalecientes (n=5)



Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984

La falta de reactividad a las PDR por dos pacientes recuperados con diagnóstico de enfermedad por PCR llamó la atención, haciendo pensar en falsos negativos en la PDR o falsos positivos por la técnica de diagnóstico molecular. Sin embargo, hay estudios que reportan que 8,5 % de pacientes que no producen anticuerpos detectables a través de la técnica de ELISA, después de 60 días de la infección (Staines H. y col., 2020).

Es importante señalar que se consiguieron resultados de porcentajes de positividad diferentes en las muestras de pacientes RT-PCR positivos analizados en este estudio para definir criterios, y en las de los pacientes recuperados identificados como candidatos para la donación de PC-CoV19. Esta variación sugiere que la remisión de la enfermedad puede influir en la producción de anticuerpos IgG, sin embargo las pocas muestras analizadas impiden conclusiones al respecto.

El presente estudio tiene limitaciones en el tamaño de la muestra, en el carácter cualitativo de las pruebas utilizadas y la discreción de la determinación de positividad. Ante la falta de disponibilidad de una prueba certificada de ELISA en el país, las PDR son herramienta útil para la selección de donantes.

Conclusiones

•Ante la falta de pruebas cuantitativas de determinación de anticuerpos en la COVID-19, se recomienda utilizar las PDR con capacidad de detectar y discriminar IgM e IgG, en el proceso de selección de donantes de PC-CoV19.

•La identificación de IgG por PDR en el plasma de los potenciales donantes es criterio para su selección y proceder a la obtención de PC-CoV19 por plasmaféresis.

•Los pacientes asintomáticos pueden ser considerados candidatos para la donación de PC-CoV19 ya que se evidenció en ellos seroconversión de IgG. Sin embargo, es necesario profundizar el estudio del plasma de pacientes sintomáticos y asintomáticos pues se plantea variabilidad en la producción de anticuerpos neutralizantes dependiente de la severidad de la enfermedad (Cervia C., 2020).

•En pacientes COVID-19 confirmados pero asintomáticos se propone estimar el Momento de Evolución de la Enfermedad desde siete días previos al momento de la Fecha de la Toma de la Muestra con la que se hace el diagnóstico molecular confirmatorio. Esta discreción permitiría clasificar los pacientes asintomáticos por tiempo estimado de evolución y describir la cinética de los anticuerpos y respuesta inmunológica humoral en ellos.

•En las muestras de pacientes estudiados para definir criterios de selección, la presencia de IgG se identificó desde los 15 días de evolución y se mantuvo en todos los Momentos de Evolución de la Enfermedad, que en este estudio llegó hasta los 59 días. Sin embargo en las muestras de los pacientes recuperados, potenciales donantes identificados, hubo una disminución del porcentaje de positividad de IgG en periodos mayores de 40 días de evolución de la enfermedad. La respuesta inmunológica humoral debe ser estudiada en casos asintomáticos y sintomáticos.

•La preselección de potenciales donantes con el uso de PDR se puede iniciar entre los pacientes con la COVID-19 aun activos, entre los 14 a 28 días de la evolución de la enfermedad y captarlo para la donación efectiva y obtención del PC-CoV19 entre 10-14 días después del alta médica.

•Se requiere profundizar el estudio de la respuesta inmunológica humoral y la cinética de anticuerpos en la infección por SARS-CoV-2 y en la COVID-19 y para esto es necesaria la disponibilidad de técnicas certificadas para la determinación cuantitativa de anticuerpos y estudios de neutralización in-vitro.

Referencias Bibliográficas

Casadevall, A. y Pirofski, L. (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. The Journal of Clinical Investigation. 130(4):1545-1548. Recuperado en: https://doi.org/10.1172/

Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984

JCI138003.

Cervia, C.,Nilsson, J., Zurbuchen, Y. y col. (2020). Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. BioRxiv 2020.05.21.108308. Recuperado en doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108308

Delgado, G., Vargas, J., Mercado, M. y col. (2020). Toward to establish selection criteria for rapid serological tests for COVID-19. Infectio. Asociación Colombiana de Infectología.24 (3) 2 2020. Recuperado en doi: http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.869

Duan, K., Liu, B., Li, C. y col. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proceedings of the National Academy of Sciences. 117(17):202004168. Recuperado en : doi, 10.1073/pnas.2004168117

Garraud, O., Heshmati, F., Pozzetto, B. y col. (2016).Terapia con plasma contra patógenos infecciosos, a partir de ayer, hoy y mañana. Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine, 23(1), 39-44. Recuperado en: https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.003

Krammer, F. y Simon, V. (2020). Serology assays to manage COVID-19. Science 368(6495)1060-1061. Recuperado en DOI: 10.1126/science.abc1227.

Li, Z., Yi,Y., Luo,X. y col. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol.1-7. Recuperado en: https://doi.org/10.1002/jmv.25727

Lünemann, J.D, Nimmerjahn, F., y Dalakas, M.C. (2015). Inmunoglobulina intravenosa en neurología: modo de acción y eficacia clínica. Nature Reviews Neurology (11)80–89. Recuperado en: https://doi.org/10.1038 / nrneurol.2014.253

Organización Mundial de la Salud (2020) COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. Recuperado en: https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-covid-19

Quimbiotec-Banco Municipal de Sangre-MPPS (2020) Protocolo de Uso de Plasma de Convaleciente para el Tratamiento de la COVID-19 en Venezuela (Documento mimeografiado).

Sethuraman, N., Jeremiah, S.S., Ryo, A. (2020). Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 323(22):2249–2251. Recuperado en:doi,10.1001/jama.2020.8259

Shen, C., Wang, Z., Zhao, F. y col. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA.323 (16)1582-1589. Recuperado en: doi,10.1001/jama.2020.4783

Staines, H.M., Kirwan, D.E., Clark, D.J. y col. (2020). Dynamics of IgG seroconversion and pathophysiology of COVID-19 infections. Med Rxiv 2020.06.07.20124636. Recuperado en: doi, https://doi./10.1101/2020.06.07.20124636

Wu, Y., Wang, F., Shen, C. y col. (2020). A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. Science. 368(6496)1274-1278. Recuperado en: doi, 10.1126/science.abc2241

Zhou, P., Yang, X., Wang, X. y col. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579, 270–273. Recuperado en: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Depósito legal: PP201302DC4376 / ISSN: 2343-5984