

**(Artículo de revisión)**

**LA TERAPIA CON PLASMA HIPERINMUNE POR ANTICUERPOS  
DE CONVALECIENTES COMO TRATAMIENTO CONTRA LA COVID -19**

Cindy Adu-Boahen<sup>1</sup>, Glenys Bravo Pino<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de segundo año, Escuela Latinoamericana de Medicina.

<sup>2</sup>Departamento Investigaciones Diagnósticas, Escuela Latinoamericana de Medicina.

**RESUMEN**

Se realizó una revisión sobre el tema consultando las bases de datos Pubmed, SCIELO, Lilacs, Cochrane Library y Web of Science, seleccionándose 20 referencias. El plasma de convalecientes es una Inmunoterapia pasiva que se ha usado para el tratamiento y prevención de muchas enfermedades infecciosas por más de un siglo. Dada la falta de tratamiento específico para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, el plasma de convalecientes ha sido una alternativa terapéutica potencial contra la Covid-19. Como objetivo se planteó: Describir los resultados sobre el empleo del plasma de convalecientes de Covid 19 como alternativa terapéutica. El plasma de convalecientes ha mostrado efectividad en el tratamiento de varias enfermedades infecciosas virales y bacterianas. Esto motivó a médicos e investigadores a elegirla ante la pandemia del Covid-19. Se ha utilizado a lo largo de todo el mundo, China, España, Italia, Estados Unidos y Cuba. Ha tenido resultados alentadores, disminuyendo número de complicaciones y la mortalidad. A pesar de esto algunos plantean que es necesaria la realización de mayor número de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que confirmen su efectividad y seguridad.

**Palabras clave:** SARS-Cov-2, Covid-19, inmunoterapia pasiva; plasma hiperinmune.

# **THERAPY WITH HYPERIMMUNE PLASMA BY CONVALESCENT ANTIBODIES AS A TREATMENT AGAINST COVID -19**

## **ABSTRACT**

A review on the subject was carried out by consulting Pubmed, SCIELO, Lilacs, Cochrane Library and Web of Science databases, selecting 20 references. Convalescent plasma is a passive immunotherapy that has been used for the treatment and prevention of many infectious diseases for more than a century. Given the lack of specific treatment for the new SARS-CoV-2 coronavirus, convalescent plasma has been a potential therapeutic alternative against Covid-19. The objective was: To describe the results on the use of Covid 19 convalescent plasma as a therapeutic alternative. Convalescent plasma has shown effectiveness in the treatment of several viral and bacterial infectious diseases. This motivated physicians and researchers to choose it in the face of the Covid-19 pandemic. It has been used throughout the world, in China, Spain, Italy, the United States and Cuba. It has had encouraging results, reducing the number of complications and mortality. In spite of this, some argue that a greater number of randomized controlled clinical trials are needed to confirm its effectiveness and safety.

**Keywords:** SARS-Cov-2, Covid-19, passive immunotherapy; hyperimmune plasma.

## **INTRODUCCIÓN**

Una Inmunoterapia pasiva se proporciona cuando a una persona se le administran anticuerpos contra una enfermedad, en lugar de producirlos por sí misma a través de su propio sistema inmunológico. Se ha usado para el tratamiento y prevención de muchas enfermedades infecciosas utilizando el plasma de convalecientes por más de un siglo, principalmente

cuando no se tienen vacunas y medicamentos específicos para contrarrestar infecciones emergentes. La función de este en la prevención es inmediata, pues la inmunoglobulina G (IgG) tiene una vida media de 28 días, por lo que su efecto no es prolongado. Esta terapia involucra la administración de anticuerpos obtenidos de un donante sensibilizado para un antígeno determinado a un

individuo susceptible al mismo, con el propósito generalmente de tratar una enfermedad infecciosa provocada por un microorganismo que presenta dicho antígeno.<sup>(1)</sup>

A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus, denominado coronavirus del Síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2), no identificado anteriormente en seres humanos, como la causa del Covid-19. La secuenciación del genoma completo y el análisis filogénico indicaron que el SARS-Cov-2 es un betacoronavirus, el mismo subgénero que el virus del SARS. Los coronavirus son una familia numerosa de virus, algunos de los cuales causan enfermedades en las personas y otros en mamíferos y aves. Con escasa frecuencia, los coronavirus pueden transmitirse desde los animales a los seres humanos, y posteriormente transmitirse entre los seres humanos, al igual que sucedió en el caso del MERS y el SARS. La covid-19 se identificó por primera vez el 1 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en la China central, cuando se

reportó a un grupo de personas con neumonía de causa desconocida, vinculada principalmente a trabajadores del mercado mayorista de mariscos del sur de China de Wuhan. El número de casos aumentó rápidamente en el resto de Hubei y se propagó a otros territorios.

A finales de enero del año pasado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) como una emergencia de salud pública de importancia internacional y afirmó la existencia de alto riesgo de diseminación de la enfermedad por la Covid-19 a otros países en todo el mundo y la reconocieron como una pandemia el 11 de marzo.<sup>(2)</sup>

El tratamiento de esta enfermedad ha sido dilema en todos los continentes y los países. No hay tratamiento específico para los pacientes con Covid-19, a quienes se les administra tratamiento sintomático y soporte vital para aquellos que presentan formas severas de la enfermedad. Sin embargo, se han desarrollado varios

protocolos para el manejo de estos pacientes en diferentes países, como por ejemplo España, Italia, China y Alemania.<sup>(1,2)</sup>

En Cuba, se diseñó, en enero de 2020, el Plan Estratégico Nacional para el Enfrentamiento a la Covid-19, que se encuentra en constante actualización e involucra a todos los Organismos de la Administración Central del Estado, Empresas, sector no Estatal y población en general.<sup>(3)</sup>

Objetivo: Describir los resultados obtenidos con el empleo del plasma de convalecientes como una alternativa terapéutica a la Covid-19.

## **DESARROLLO**

### **Uso del plasma hiperinmune como Inmunoterapia**

El uso de plasma de convalecientes de enfermedades infecciosas ha sido una estrategia de inmunización pasiva que se ha aplicado en la prevención y el tratamiento de infecciones epidémicas durante más de 100 años.<sup>(4)</sup>

Desde 1880 hasta la era de los antibióticos, los productos de la sangre de convalecientes se emplearon para tratar muchas infecciones bacterianas

y virales. En 1890, el primer acercamiento racional lo realizaron el fisiólogo Von Bering y Kitasato para tratar la difteria, utilizando el suero sanguíneo. En otras infecciones bacterianas se ha utilizado como, por ejemplo: en la Escarlatina y la Tosferina.<sup>(4)</sup>

Estudios realizados durante la pandemia de la gripe española de 1918-1920 sugirieron que el uso de los productos de la sangre de convalecientes fueron efectivos. Por lo que por primera vez, el plasma de convalecientes fue identificado como una terapia potencial para un gran número de infecciones virales.<sup>(4)</sup>

En las siguientes décadas, se empleó como una posible eficacia en los brotes de Sarampión, Varicela, Poliomiélitis, infecciones por Citomegalovirus y Parvovirus, Fiebre hemorrágica Argentina (mal de Junín), Fiebre hemorrágica Boliviana (virus Machupo), y Fiebre de Lassa. Es notorio que históricamente el plasma de convalecientes fue desarrollado y empleado en muchos casos sin los medios para medir los títulos de

anticuerpos y/o el conocimiento sobre los serotipos virales. Así, en estos estudios clínicos no se emplearon aún los criterios de aleatorizar y cegar como en los tiempos presentes.<sup>(5,6)</sup>

En el actual siglo, el plasma de convalecientes se ha empleado durante epidemias virales, como el MERS-Cov, la Influenza AH1N1 (la cual constituyó también una pandemia) y la Influenza A H5N1, el SARS-Cov y el Ébola. Hung y otros han realizado varios estudios al respecto, uno de los cuáles fue un ensayo clínico, el cual tuvo como objetivo medir la eficacia del plasma de pacientes convalecientes de H1N1. Lo cual demostró una reducción en la mortalidad y en la carga viral.<sup>(6,7)</sup>

### **Mecanismos de acción de la Inmunización pasiva ante la COVID-19**

Una persona puede obtener Inmunidad pasiva a través de productos sanguíneos que contienen anticuerpos, como la inmunoglobulina, que se puede administrar cuando se necesita protección inmediata contra una enfermedad específica. La

inmunización pasiva es un tipo de inmunización que tiene como objetivo administrar de forma pasiva a través del suero, generalmente, efectores de la respuesta inmune humoral. Los hemoderivados de convalecientes se obtienen al extraer la sangre o el plasma de un paciente recuperado de una enfermedad infecciosa previa, siendo una fuente de anticuerpos específicos contra el agente infeccioso de origen humano. Diferentes productos de la sangre de convalecientes han sido empleados para obtener después de administrado la inmunidad pasiva como: la sangre de convalecientes, el plasma de convalecientes, la inmunoglobulina humana agrupada, los altos títulos de inmunoglobulina y los anticuerpos monoclonales o policlonales.<sup>(8,9)</sup>

El plasma de convalecientes es actualmente la terapia preferible de inmunización pasiva por varias razones: mayor volumen recaudado por sesión, la posibilidad de donaciones más frecuentes y la ausencia de impacto en la hemoglobina del donante gracias a la

reinfusión de sus glóbulos rojos. No se ha esclarecido cuál es la formulación de hemoderivados más efectiva. Pero el plasma de convalecientes tiene la ventaja de que mientras sus anticuerpos limitan la replicación viral, los otros componentes del plasma pueden ejercer efectos beneficiosos.<sup>(9)</sup>

En el caso de SARS-Cov-2, el mecanismo de acción anticipado por el cual la inmunización pasiva con anticuerpos mediará la inmunidad es la Neutralización viral. Beigel y otros<sup>(10)</sup> refieren que distintos mecanismos son posibles, como la Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y/o Opsonofagocitosis, aunque esto se observa fundamentalmente en microorganismos extracelulares y en los virus que hacen viremia, algo que generalmente no provocan los virus respiratorios. Un principio general sobre la inmunización pasiva es que es más efectiva cuando se emplea para la profilaxis que para el tratamiento de una enfermedad. Aunque este principio es principalmente una experiencia en las enfermedades

infecciosas. Si es usada como terapia, es más efectiva cuando se administra al poco tiempo de haber comenzado los síntomas.<sup>(5)</sup>

La razón de la variación temporal de la eficacia no está bien comprendida, no obstante, se ha observado que en la inmunización pasiva su mecanismo de acción se debe a la neutralización del agente inicial, el cual es probable que sea menor al establecido por la enfermedad. Para que sea efectiva la inmunización pasiva, se debe administrar una suficiente cantidad de anticuerpos específicos contra el agente.<sup>(5)</sup> Una vez administrado a una persona susceptible, estos anticuerpos circularán en la sangre del receptor, donde alcanzarán los tejidos produciendo una protección contra la infección.<sup>(10)</sup>

### **Evidencia del plasma de convalecientes ante la COVID-19**

Se encontraron estudios que evaluaron el uso de la terapia de plasma hiperinmune de convalecientes (TPC) en pacientes con Covid-19. El primer estudio publicado fue de Shen

*et al.* quienes estudiaron el efecto de la TPC en cinco pacientes con Covid-19 y Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) en China . Se usó plasma de donantes recuperados de infección por SARS-Cov-2 con títulos de anticuerpos >1:1000 (medido por ELISA IgG) y títulos de anticuerpos neutralizantes >1:40. Todos los pacientes estuvieron en ventilación mecánica y recibieron tratamiento con metilprednisolona y antivirales. Se evidenció la disminución de la carga viral y de la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), el aumento de la proporción PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mejoría de la hipoxemia) dentro de los doce días de la TPC; la normalización de la temperatura corporal dentro de los tres primeros días, la mejoría de las lesiones pulmonares a partir del tercer día y el aumento de los títulos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (IgM e IgG) y anticuerpos neutralizantes en el tiempo. El SDRA se resolvió en cuatro pacientes a los 12 días de la TPC y tres pacientes dejaron de usar ventilador mecánico dos semanas

después del tratamiento.<sup>(11)</sup>

Duan *et al.* reportaron una serie de diez casos con la COVID-19 grave . Todos los pacientes recibieron tratamiento antiviral y antibacteriano o antifúngico en caso de coinfecciones; y opacidades bilaterales en vidrio esmerilado en las radiografías. Se usó una dosis de plasma de pacientes recuperados con títulos de anticuerpos neutralizantes (medido por TNRP) >1:640. Se evaluó la seguridad de la TPC, mejoría clínica y parámetros de laboratorio después de tres días del tratamiento. La TPC se administró alrededor del día 16 del inicio de los síntomas; se evidenció una mejoría de los síntomas (fiebre, tos, disnea, dolor torácico) y parámetros respiratorios (saturación de oxígeno) a los tres días del tratamiento; así mismo, aumentó el recuento de linfocitos, disminución de la proteína C reactiva (PCR), mejoría de lesiones radiológicas dentro de la primera semana, carga viral no detectable en siete pacientes y aumento del título de anticuerpos neutralizantes de 1:640 en cinco pacientes. No se observaron eventos

adversos severos después de las transfusiones.<sup>(12)</sup> Recientemente fueron publicados los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado, realizado en siete centros médicos de Wuhan, China, por Li y otros,<sup>(13)</sup> que evaluaron la efectividad del plasma de convalecientes en pacientes con Covid-19 en estado severo y crítico. El grupo experimental estuvo conformado por 52 pacientes a los que se les administró el plasma además del tratamiento estándar. Al grupo control, compuesto por 51 pacientes, solo se les aplicó el tratamiento estándar. El título de anticuerpo IgG específico del dominio de unión al receptor de la proteína S (S-RBD, por sus siglas en inglés) fue medido para los productos de plasma de convalecientes y se reportó de la siguiente manera: menor de 1:160; 1:160; 1:320; 1:640; 1:1280; o mayor que 1:1280. Hubo una correlación positiva entre el título de neutralización viral de SARS-CoV-2 y el título de anticuerpo IgG específico S-RBD. Un título de neutralización sérico de 1:80 es aproximadamente equivalente a un título de 1:1280 para

anticuerpo IgG específico S-RBD. Para asegurar la potencia terapéutica del plasma de convalecientes, solo las unidades de plasma con un título de anticuerpo IgG específico S-RBD de al menos 1:640 fue empleado en este estudio. La transfusión fue aproximadamente de 4 a 13 ml/kg de peso. Fue administrado a 10 ml en los primeros 15 minutos, lo cual se incrementó en 100 ml por hora con monitoreo constante. No hubo diferencias significativas en cuanto a los resultados según el mejoramiento clínico en 28 días. Tampoco en los resultados según la mortalidad a los 28 días. Se obtuvo cierta mejoría clínica en los pacientes severos, no así en los críticos. Además, se observó mayor eficacia en los individuos menos graves, pues la terapia con anticuerpos generalmente actúa mejor cuando se administra tempranamente. Sin embargo, cualquier indicio de beneficio en el grupo de pacientes severos es notable, porque estos individuos presentaban la enfermedad en estado avanzado, lo cual no fue considerado óptimo para esta terapia.

La falta de eficacia entre los pacientes críticos, con ventilación mecánica, algunos con fallo multiorgánico, muestra que probablemente el proceso fisiopatológico en los mismos fuese irreversible. A las 24, 48 y 72 horas, los índices de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, (RT-PCR, por sus siglas en inglés), negativos para SARS-Cov-2 en el grupo caso fueron significativamente mayores que en el grupo control. Demostrando que el tratamiento con plasma de convalecientes está asociado con actividad antiviral en pacientes con Covid-

19. Las principales limitaciones del estudio fueron la presencia de una muestra pequeña y que el estudio concluyó pronto, por lo que limitó el seguimiento clínico para poder determinar si hubo en los pacientes mejoría clínica estadísticamente significativa. Además, el resultado según el mejoramiento clínico fue basado en ciertos criterios subjetivos del manejo de los internistas.<sup>(14)</sup>

Este ensayo clínico provee una importante señal de posibles beneficios en el grupo de pacientes severos por la COVID-19 y sugiere que altos títulos de anticuerpos contra el SARS-Cov-2 puede tener una eficacia antiviral. Esto debe estimular a la realización de más ensayos clínicos para establecer las condiciones óptimas para la terapia con anticuerpos contra la COVID-19 y sugiere que estudios futuros deben enfocarse en determinar la eficacia en pacientes con menor gravedad de la enfermedad.<sup>(15)</sup>

Dada la efectividad clínica del plasma de convalecientes, demostrado históricamente y en la poca evidencia que existe con la COVID-19, la Administración de Alimentos y Medicamentos, (FDA por sus siglas en inglés), otorgó el permiso para aplicar dicho protocolo de inmunización pasiva en el tratamiento de pacientes COVID-19 críticos. Sin embargo, en las "Guías de manejo de adultos Critical Care Medicine, recomiendan no emplearlo rutinariamente, dado la escasa evidencia reportada de su

eficacia. En los protocolos de China, se emplea en los pacientes severos o inmunodeprimidos. Aunque la eficacia y seguridad no se han probado completamente para el nuevo coronavirus, este tipo de inmunoterapia pudiese ser una alternativa de tratamiento en los protocolos de actuación en pacientes con COVID-19. El plasma de convalecientes puede prevenir las complicaciones como la tormenta de citoquinas, en aquellos pacientes con COVID-19 que sumado presenten una enfermedad crónica no transmisible de base, lo cual empeora el pronóstico.<sup>(16)</sup>

### **Efectos adversos de las transfusiones de plasma convaleciente.**

Los estudios que evaluaron la TPC en infecciones por coronavirus han reportado una baja frecuencia de eventos adversos. Sin embargo, existe el riesgo de que los pacientes presenten amplificación o potenciación dependiente de anticuerpos, fenómeno que ocurre cuando los anticuerpos facilitan la entrada del virus en las células huésped y aumentan la

infección viral en estas, provocando un empeoramiento y exacerbación de la enfermedad al realizar la TPC. Existe evidencia de este fenómeno en animales infectados por otros coronavirus, sin embargo, se desconocen los signos y síntomas específicos de ADE (*antibody-dependent enhancement*) en humanos con infección por coronavirus. Se postula que podría estar asociado con un deterioro clínico después de la TPC y que se manifestaría durante la etapa más temprana de la enfermedad, sin embargo, no hay reportes de este fenómeno en pacientes con la COVID-19, por lo que es necesario una vigilancia continua de estos pacientes.<sup>(15,16)</sup>

### **CONCLUSIONES**

El plasma de convalecientes es una forma de inmunización pasiva que se ha empleado en enfermedades infecciosas y en los últimos años se ha demostrado su eficacia ante varias infecciones virales. Esta alternativa terapéutica resulta una herramienta alentadora en los pacientes con la Covid- 19, al mejorar el estado clínico,

y disminuir las complicaciones y la tasa de letalidad. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos controlados y aleatorizados que afirmen su eficacia y seguridad en los protocolos de actuación de los sistemas sanitarios frente a la pandemia de la COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Venegas E.C, Fontaine-Ortiz J.E, Ávila-Cabreja J.A. El plasma de convalecientes como un tratamiento potencial en pacientes con COVID-19. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2021 Mar [citado 2021 Mayo 02] ; 40( 1 ): e893. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002021000100015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000100015&lng=es). Epub 01-Abr-2021.
2. Estrada G, Ciro B, Recio F, Idoneida, Vega T. Rolando, Collejo Rosabal. Yusel Mariuska, Martínez Orozco. Dania. Comportamiento clínico epidemiológico de la COVID-19. Granma, marzo-mayo de 2020. Multimed [Internet]. 2020 Ago [citado 2021 Mayo 02]; 24( 4 ): 870-886. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182020000400870&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000400870&lng=es). Epub 10-Jul-2020.
3. Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA, Pérez Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(Supl.):e3328. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3328> .Recibido: 24 de abril del 2020. Aprobado: 11 de mayo del 2020.
4. Behring E, Kitasato S. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie- Immunitat und der TetanusImmunitat bei thieren. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1890;16:1113-4. En: Milestones in Microbiology: 1556 to 1940. Brock TD, editor. Washington: ASM Press; 1998. p. 138
5. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID- 19. J Clin Invest. 2020; 130(4):1545-8. DOI: 10.1172/JCI138003
6. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011; 52:447-56. DOI: 10.1093/cid/ciq106
7. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, et al. Hyperimmune IV

immunoglobulin treatment a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection. *Chest*. 2013;144:464-73. DOI: 10.1378/chest.12-2907

8. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, Cho J, Tebas P, Clark CL, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(11):941-50. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30199-

9. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liembruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016;14:152-7. DOI: 10.2450/2015.0131-15

10. Beigel JH, Voell J, Kumar P, Raviprakash K, Wu H, Jiao JA, et al. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18 (4):410-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30002-1

11. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-9. doi: 10.1001/jama.2020.4783.

» <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>

12. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-6. doi: 10.1073/pnas.2004168117.»

<https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>

13. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(5): 460-70. DOI: 10.1001/jama.2020.10044

14. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A Randomized Trial of Convalescent

Plasma for COVID-19 – Potentially Hopeful Signals. JAMA. 2020; 324(5): 455- 457.

DOI: 10.1001/jama.2020.10218

15. World Health Organization (WHO). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003; 2003. [actualizado: 31/12/2003; acceso:30/05/2020]. Disponible:

[https://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/)

16. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. J Virol. 2020;94(5):e02015-19. doi: 10.1128/JVI.02015-19.»

<https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>