



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**RELACIÓN ENTRE EL RIESGO DE CONTAGIO POR COVID-19 Y EL GRUPO
SANGUÍNEO ABO- Rh**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: MARÍA JOSÉ CAMILO PALMA
PROFESORA GUÍA: TM. Mg CLAUDIA ARAYA ILUFIZ**

**TALCA-CHILE
2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

Dedicatoria

A mi familia, mis padres Manuel y Marcela, que fueron y son los pilares en mi desarrollo tanto personal como académico, por esforzarse en siempre brindarme lo mejor, incluso en los momentos más difíciles, siendo testigos del esfuerzo puesto durante toda mi etapa universitaria.

A mis hermanos Manuel y Lucas, por siempre estar presentes cuando los necesité.

Finalmente, a todas las personas que se vieron afectadas durante la pandemia, también al personal de salud, quienes hicieron posible el desarrollo de estudios que nos permiten avanzar en el conocimiento de la enfermedad y su prevención.

Agradecimientos

A mi familia, por el apoyo y soporte constante, incentivándome a no bajar los brazos en los momentos difíciles. Jamás les estaré lo suficientemente agradecida.

A mis amigos/as, por brindarme su apoyo incondicional, en algunos casos a pesar de la distancia, y creer en mí, especialmente en los momentos cuando yo no lo hice.

A mis docentes, por entregar sus conocimientos para formarnos como profesionales, en especial a la TM. Mg. Claudia Araya por aceptarme como memorista y ayudante de laboratorio, además de guiarme, animarme y aconsejarme durante todo el proceso, siempre con la mejor disposición que se podría desear.

Finalmente, a nuestra directora de escuela, la TM. Mg. Roxana Orrego, quien, con su rigurosidad, paciencia y consejo, me incentivó a confiar en mis capacidades, en especial en esta última etapa, guiándome y aconsejándome, tanto en lo académico como en lo profesional.

Gracias infinitas...

INDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	11
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	12
MARCO TEÓRICO.....	13
1. SISTEMA SANGUÍNEO ABO Y SISTEMA SANGUÍNEO Rh	13
1.1. Descripción de los Sistemas Sanguíneos ABO y Rh	14
1.2. Genética de los grupos sanguíneos	14
1.3. Generación de anticuerpos.....	17
1.4. Asociación con enfermedades respiratorias virales	17
1.4.1. Asociación con Influenza A (H1N1).....	18
1.4.2. Asociación con SARS.....	18
2. LOS VIRUS SARS	19
2.1. Taxonomía de los virus SARS	20
2.2. SARS-CoV-2.....	21
2.2.1. Historia cronológica del SARS-CoV-2.....	21
2.2.2. Identificación del virus	22
2.2.3. Filogenia y evolución	23
2.2.4. Características del virión.....	24
2.2.5. COVID-19	26
2.2.5.1. Patogénesis.....	26
2.2.5.2. Diagnóstico de COVID-19	27
2.2.5.3. Tratamiento para COVID-19	28

2.2.6. Variantes del SARS-CoV-2	29
2.2.7. Epidemiología.....	30
3. RELACIÓN DEL GRUPO SANGUÍNEO CON LA INFECCIÓN POR COVID-19	
.....	33
3.1. Asociación del grupo sanguíneo ABO con la COVID-19.....	33
3.1.1. Primeras evidencias.....	33
3.1.2. Asociación genética.....	36
3.1.3. Mecanismos de Susceptibilidad.....	37
3.1.4. Cifras de ingreso hospitalario según grupo sanguíneo	39
3.2. Asociación del factor Rhesus con la COVID-19.....	40
4. INTERACCION MOLECULAR ENTRE SARS-COV-2 Y ANTÍGENOS DEL	
SISTEMAS ABO Y Rh.....	44
4.1. Primera hipótesis planteada	45
4.2. Unión molecular del SARS-CoV-2 a su célula hospedera	45
4.3. Relación molecular entre antígenos ABH y SARS-CoV-2	46
CONCLUSIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	51

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Síntesis de antígenos ABO.....	15
Figura 2. Diagrama del locus RHD y RHCE.....	16
Figura 3. Primeras micrografías de coronavirus.....	19
Figura 4. Taxonomía del Coronavirus.....	21
Figura 5. Filogenia del SARS-CoV-2.....	24
Figura 6. Una estructura típica de CoV.....	25
Figura 7. Representación esquemática de la unión y entrada de un coronavirus humano en las células de las vías respiratorias.	27
Figura 8. Gráfica de progresión de la enfermedad en Chile.....	32
Figura 9. Presencia de anticuerpos anti-A como factor inhibidor de la unión SARS-CoV-2 con ACE2.....	38
Figura 10. Presencia de anticuerpos como factor protector.....	39
Figura 11. Interacción del NTD de la proteína de unión con sialósidos.....	46
Figura 12. Modelo de “parches de sacáridos” agrupados en membrana de glóbulos rojos según grupo sanguíneo.....	48

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Variantes de preocupación mundial del SARS-CoV-2.....	30
Tabla 2. Tasa de mortalidad en diversos estudios de asociación entre el grupo sanguíneo ABO y COVID-19.....	35
Tabla 3. Prevalencia de los grupos sanguíneos ABO en pacientes hospitalizados por COVID-19 en diferentes países.....	40
Tabla 4. Resultados informados por diversos estudios respecto al factor Rh.....	41
Tabla 5. Frecuencia de resultados susceptibilidad a COVID-19 por factor Rhesus en estudio estadounidense.....	43

RESUMEN

COVID-19 es la enfermedad causante de la actual pandemia por SARS-CoV-2 decretada por la OMS desde marzo del año 2020, cuya variabilidad en la sintomatología ha dejado un gran saldo de contagiados y casos fatales a nivel mundial, por lo que una parte de su estudio se ha dirigido hacia la identificación de factores de riesgo que conducen una mayor susceptibilidad al contagio y severidad del cuadro clínico.

El objetivo de este documento es analizar la evidencia existente sobre la relación entre el grupo sanguíneo ABO Rh con el riesgo de contagio por COVID-19 y la severidad del cuadro clínico. Para ello se realizó una revisión de diversos artículos publicados a la fecha en Web of Science, PubMed, Blood y Scielo sobre los estudios realizados en base a esta asociación, además de información proporcionada en las páginas web de entidades como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Universidad Johns Hopkins.

La evidencia actual sugiere que el grupo sanguíneo ABO Rh puede afectar al riesgo de contagio y gravedad de COVID-19, coincidiendo en su mayoría con que las personas de grupo sanguíneo A muestran un mayor riesgo al contagio, al igual que las personas Rh positivo, mientras que las personas con grupo O y con Rh negativo tendrían un factor protector. Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia empírica que explique los mecanismos antigénicos que median esta relación.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, ABO blood type, ABO-Rh blood group, grupo sanguíneo.

INTRODUCCIÓN

Desde su aparición en China, COVID-19 se ha convertido en una de las mayores preocupaciones mundiales debido a su fácil y rápida propagación, mediante la transmisión por contacto cercano entre las personas o por transmisión aérea, a través de pequeñas gotitas respiratorias y fómites. Por ello, desde el año 2020 la mayor parte de la comunidad médica y científica se vio en la urgencia de realizar diversos estudios, tanto para la identificación del virus causante de SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), el análisis de su comportamiento, genómica, su mecanismo de infección y diversas pruebas para determinar un posible tratamiento que lograra reducir el gran número de contagios y hospitalizaciones a nivel mundial, que llevaron al colapso de sistemas de salud de países como Italia, España, Reino Unido y Brasil, entre muchos otros.

La gran variedad en la sintomatología que desarrollan los pacientes con COVID-19 ha sido una de las mayores dificultades para la labor del personal médico, pudiendo presentar desde síntomas leves como tos seca, fiebre y fatiga, a síntomas severos tales como dificultad respiratoria aguda, shock séptico o la muerte (1). En cuanto a este último punto, otra característica que ha evidenciado la pandemia es que COVID-19 presenta una tasa de letalidad que varía de un país a otro. Según registros de la Universidad Johns Hopkins, de los 20 países más afectados, México se mantiene como el país con mayor tasa de letalidad (9,3%) seguido por Perú (3,5%) e Italia (3%), mientras que países como Nueva Zelanda, Turquía y Taiwán no superaban el 1% de tasa de letalidad al 14 de mayo de 2021 (2). Esta variabilidad en la tasa de letalidad puede ser reflejo de las diferencias en las edades de la población afectada en los diferentes países y de la variedad en casos de infectados y fallecidos por zona.

En este contexto, la identificación de los factores de riesgo juega un rol crucial, ya que son variables que se asocian a un mayor riesgo de contraer la enfermedad o infección, pudiendo encontrar 2 tipos: factores de riesgo modificables (se pueden controlar o manipular mediante intervenciones o cambios en el estilo de vida) y factores de riesgo no modificables (rasgos innatos). Para el caso de COVID-19 en el primer grupo se encuentra, por ejemplo, el

factor del tabaquismo, mientras que en el segundo grupo se encuentran factores como edad superior a 65 años, la presencia de comorbilidades, depresión del sistema inmunológico, grupo sanguíneo, entre otros (3).

Como es sabido, el grupo sanguíneo corresponde a un rasgo hereditario no modificable que se diferencia según el antígeno que se encuentra presente, o la ausencia de estos en la superficie de los eritrocitos, pudiendo clasificar así los grupos sanguíneos en A, B, AB u O. Adicionalmente, la presencia o ausencia de la proteína D del factor Rhesus (Rh) permite clasificar el grupo sanguíneo en positivo o negativo. Estas características han permitido con anterioridad encontrar asociaciones entre el tipo de sangre ABO y otras enfermedades respiratorias causadas por virus como la influenza A (H1N1) y el síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV) (4), lo cual llevó a realizar estudios de asociación entre el grupo sanguíneo y la susceptibilidad a COVID-19 y su relevancia en el desarrollo de la enfermedad, con la finalidad de prevenir a los grupos que tengan un mayor riesgo de contagio para que estos puedan tomar precauciones adicionales a las ya establecidas como básicas en la actualidad.

El presente trabajo tuvo como propósito realizar una revisión bibliográfica de la evidencia existente en la literatura científica sobre la asociación entre los sistemas sanguíneos ABO y Rh con el riesgo de contagio por COVID-19.

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Analizar la evidencia existente sobre la relación entre el grupo sanguíneo ABO Rh y el riesgo de contagio por COVID-19 y la severidad del cuadro clínico.

Objetivos específicos

1. Describir sistema sanguíneo ABO y Rh
2. Describir filogénicamente el SARS-CoV-2
3. Asociar el mecanismo antigénico del sistema sanguíneo ABO-Rh en relación con SARS-CoV-2
4. Relacionar la severidad de cuadros clínicos asociados al SARS-CoV-2 con el grupo sanguíneo ABO Rh

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron diferentes artículos que contenían la evidencia existente sobre la asociación entre el grupo sanguíneo ABO Rh y COVID-19. Para ello se llevó a cabo una búsqueda de publicaciones en Internet, en los idiomas inglés y español, consultando las bases de datos de las plataformas digitales Web of Science, PubMed y Scielo. La pesquisa se desarrolló en base a las palabras clave COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2; ABO blood type; ABO Rh blood group; blood type and respiratory diseases.

Como criterios de búsqueda se utilizó un filtro en base al año de publicación del artículo, considerando los últimos 5 años (a partir del 2016) para la información referida a COVID y publicaciones realizadas a partir del año 2000 para información referida a grupo sanguíneo. Adicionalmente se utilizó información proporcionada en las páginas web de entidades como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Universidad Johns Hopkins.

Criterios de inclusión:

Artículos científicos (investigación original, revisión bibliográfica, estudio de casos, entre otros) que investiguen la relación del COVID-19 con el grupo sanguíneo ABO-Rh, que incluyan sujetos infectados y no infectados en la investigación, que informen la gravedad de COVID-19 según grupo sanguíneo, fecha de publicación entre los años 2019 y 2021 y que se encuentren disponible en los motores de búsqueda antes mencionados.

Criterios de exclusión:

Estudios basados en la relación de COVID-19 con otros sistemas sanguíneos.

Para la organización y estructuración del documento se clasificó la información en 3 ítems principales: lo referido a grupo sanguíneo, a COVID-19 y la asociación entre ambos. De esta forma se buscó ordenar la información recopilada para facilitar el entendimiento del tema en investigación.

MARCO TEÓRICO

1. SISTEMA SANGUÍNEO ABO Y SISTEMA SANGUÍNEO Rh

A principios del siglo XX, el patólogo y biólogo austriaco Karl Landsteiner observó cómo los glóbulos rojos, de muestras sanguíneas obtenidas de su personal de laboratorio, aglutinaban cuando eran mezclados con el plasma de la muestra de otra persona. Sus estudios permitieron determinar 3 de los 4 fenotipos conocidos del sistema de grupos sanguíneos ABO, siendo estos el grupo A, grupo B y grupo O (5). Posteriormente, en 1902, Alfred von DeCastello y Adriano Sturli identificaron el cuarto grupo sanguíneo denominado AB, determinando así patrones de aglutinación que permitieron clasificar el tipo de sangre de las personas en 4 grupos: A, B, AB y O (6). De esta forma se completó el conjunto de grupos que forman al primer y más importante de los 43 sistemas sanguíneos registrados formalmente por la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT por su nombre en inglés) hasta Junio del año 2021 (7).

Por otra parte, el sistema sanguíneo Rh fue descrito por primera vez hace aproximadamente 80 años cuando una mujer que recibió transfusión sanguínea de su esposo, luego del parto de su bebé sin vida, tuvo una reacción severa al tratamiento. Tras estudios se observó que el suero de la paciente aglutinaba los glóbulos rojos, tanto de su esposo como del 80% de los donantes ABO compatibles (8). Al año siguiente Landsteiner, esta vez junto a Alexander Wiener, realizaron estudios en los que observaron cómo los sueros de conejos y cobayas, inmunizados con glóbulos rojos de la especie primate *Macacus Rhesus*, aglutinaban el 85% de las muestras de glóbulos rojos humanos, lo cual los llevó a pensar que los anticuerpos humanos y animales identificaban un mismo factor, denominado Rh por la especie primate. Sin embargo, años más tarde se clarificó que esto no era así, pero los términos factor Rh y anti-Rh acuñados por los investigadores se mantuvieron. De esta forma,

posteriormente se dio paso a registrar en la ISBT a uno de los sistemas más polimórficos e inmunogénicos conocidos hasta ahora (8).

1.1. Descripción de los Sistemas Sanguíneos ABO y Rh

Como se menciona anteriormente, son 4 los grupos sanguíneos comunes descritos en el sistema sanguíneo ABO, los que se definen según la presencia de ciertos azúcares específicos en la superficie de los glóbulos rojos, siendo N-acetilgalactosamina para el antígeno A y D-galactosa para el antígeno B (9, 10). Estos azúcares se construyen sobre un antígeno H común para todos los grupos sanguíneos de este sistema, por lo que cuando el antígeno H no es modificado resulta el grupo sanguíneo O, ya que este no expresará antígeno A ni B. Adicionalmente, el estudio de los patrones de aglutinación de los glóbulos rojos observados por Landsteiner demostró que el suero contiene anticuerpos naturales contra los antígenos ausentes en los propios eritrocitos, pudiendo expresar anticuerpos anti-A, anti-B, ambos en el caso del grupo O y ninguno en el caso del grupo AB (11).

Por otra parte, el sistema Rh es considerado el sistema con mayor relevancia clínica a la vez que el más polimórfico, ya que en él se describen aproximadamente 50 antígenos distintos, 5 de ellos antígenos mayores, siendo el más inmunogénico y de mayor significancia clínica el antígeno D (10).

1.2. Genética de los grupos sanguíneos

Las bases genéticas y moleculares del Sistema sanguíneo ABO fueron definidas en 1990 por el Dr. Fumiichiro Yamamoto junto a su equipo de investigación. Los estudios genéticos moleculares que llevaron a cabo demostraron que el gen ABO se compone de 7 exones que abarcan aproximadamente 19,5 kb del ADN genómico (12), además de

determinar que la expresión de los diferentes antígenos del sistema sanguíneo ABO se encuentra regulada por 3 genes: el gen H, el gen Se y el gen ABO (10).

El gen H, ubicado en el cromosoma 19, es el encargado de codificar la producción de una enzima denominada transferasa H (α -1,2 Fucosil transferasa), la cual cumple la función de unir una L-fucosa a la galactosa terminal de una sustancia precursora para dar origen al antígeno H, molécula precursora a su vez para la formación de los antígenos A y B (Figura 1). El gen Se, también ubicado en el cromosoma 19, codifica la formación de la enzima fucosiltransferasa que se expresa en el epitelio de algunos tejidos secretores (glándulas salivales, tractos respiratorios y gastrointestinal) siendo responsable de la síntesis del antígeno H en secreciones (forma soluble).

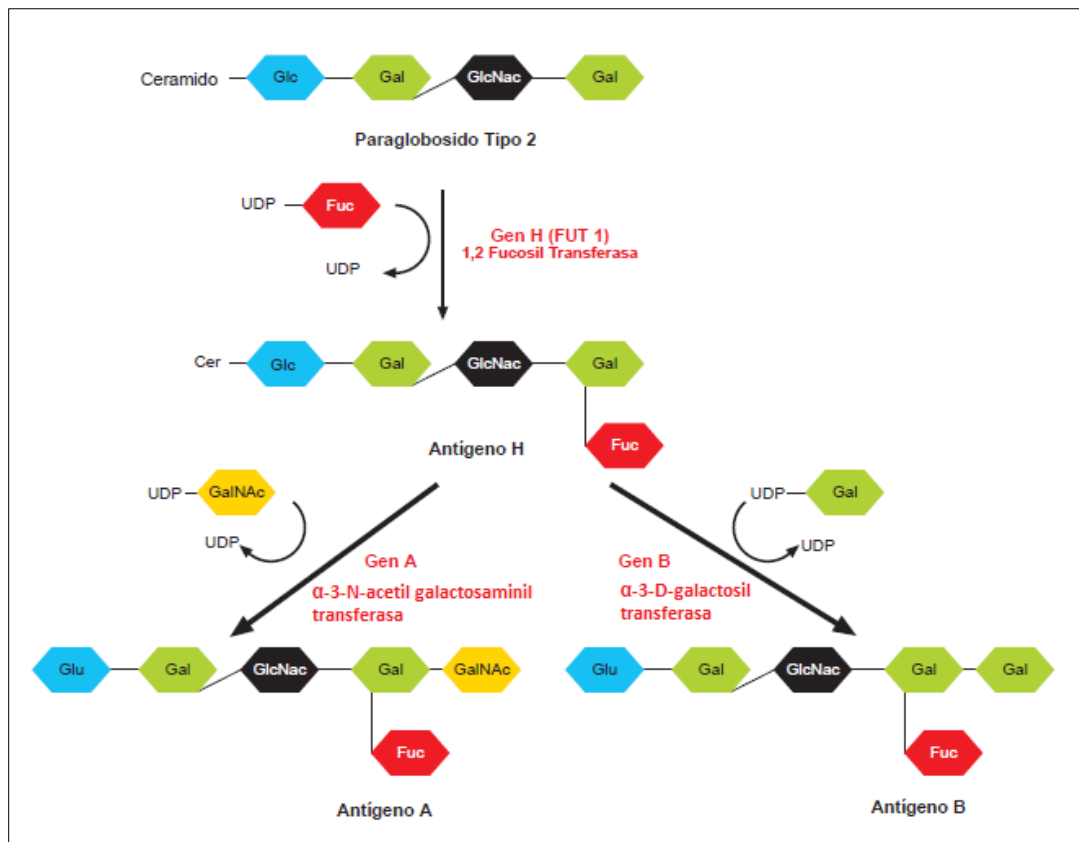


Figura 1. Síntesis de antígenos ABO. Expresión de los antígenos del sistema ABO regulada por los genes H y ABO. (Fuc=fucosa; Gal=galactosa; GalNAc=N-acetilgalactosamina; Glc=glucosa; GlcNac=N-acetilglucosamina; UDP=uridin difosfato). Fuente: Tomado y adaptado de Vásquez y Maldonado, (2012) (10).

Por su parte el gen ABO, ubicado en el cromosoma 9 (9q34.1 – 9q34.2), posee 3 alelos (A, B y O), cuyas variaciones en la sustitución nucleotídica determinan la especificidad de las enzimas para las cuales codifican. El alelo A codifica la síntesis de la enzima transferasa A (α -3-N-acetil galactosaminil transferasa), mientras que el alelo B codifica para la enzima transferasa B (α -3-D-galactosil transferasa). Ambas enzimas catalizan la transferencia de residuos N-acetil Galactosamina y D-Galactosa al antígeno H para dar origen a los antígenos A y B respectivamente. El alelo O en cambio codifica un péptido sin actividad catalítica por lo que el antígeno H no es modificado (10, 13).

Por otra parte, la genética del sistema Rh está comprendida por 2 genes altamente homólogos: gen RHD y gen RHCE, cada uno de los cuales está compuesto por 10 exones, abarcan un tamaño de aproximadamente 75 kb del ADN genómico y se encuentran ubicados en el brazo corto del cromosoma 1 (1p34-p36,2) en dirección opuesta, es decir, con los extremos 3 en espejo (10). Adicionalmente, en el espacio intergénico se encuentra un tercer gen denominado SMP1, sin embargo este no está relacionado con los dos primeros y su producto no se expresa en la membrana eritrocitaria (14).

El gen RHD codifica la síntesis del antígeno D y las variantes relacionadas a él. En sus extremos existen secuencias de bases nitrogenadas denominadas “Cajas Rhesus” (Figura 2) que tienen un rol primordial en la formación del fenotipo RhD negativo. En cambio, el gen RHCE presenta 4 formas alélicas (RHce, RHCE, RHcE y RHCE) que codifican la producción de antígeno C, c, E y e, formando así los antígenos mayores del sistema Rh (10, 14).

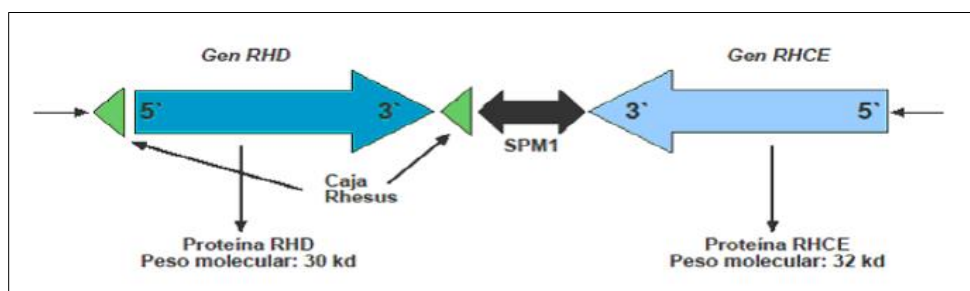


Figura 2. Diagrama del locus RHD y RHCE. Los dos genes tienen orientación opuesta, enfrentando los extremos 3` de cada uno. Se observa la presencia de cajas Rhesus en ambos extremos del locus RHD y del gen SMP1 entre ambos locus. Fuente: Tomado de Vásquez y Maldonado (2012) (10).

1.3. Generación de anticuerpos

Desde su descubrimiento, el sistema ABO es considerado el sistema sanguíneo de mayor relevancia en el ámbito de la medicina transfusional, debido a que una incompatibilidad a nivel de grupo sanguíneo en este tipo de terapia puede provocar la muerte del paciente, esto debido a que cada individuo desarrolla de manera natural anticuerpos contra los antígenos ABO que están ausentes en sus glóbulos rojos (9). De esta forma una persona con grupo sanguíneo A expresará anticuerpos anti-B, de la misma forma que una del grupo B presentará anticuerpos anti-A, las personas del grupo AB poseen ambos antígenos por lo que no desarrollan estos anticuerpos, mientras que una persona con grupo sanguíneo O, al no presentar antígenos, desarrollan anticuerpos anti-A y anti-B además de anti-A,B (10). Estos anticuerpos surgen durante el primer año de vida al entrar en contacto con estructuras químicas similares a los antígenos A y B, generando así un estímulo para su formación.

En cambio, en el caso de los anticuerpos para el sistema Rh, se puede decir que estos no se generan de forma natural, sino más bien por un proceso inmune donde primero debe ocurrir un estímulo, como una transfusión incompatible o un embarazo, para posteriormente producir anticuerpos anti-Rh. (10).

1.4. Asociación con enfermedades respiratorias virales

Desde su descubrimiento, tanto el sistema sanguíneo ABO como el Rh han generado gran interés por establecer el rol que juegan los distintos grupos sanguíneos en las enfermedades, destacando las de carácter infeccioso y respiratorias.

Según diversos estudios el polimorfismo ABO ha sido asociado a determinadas enfermedades infecciosas, ya que se ha visto que la presencia o ausencia de los antígenos A y/o B, al igual que de los anticuerpos correspondientes, proporcionarían una respuesta inmune más fuerte o débil contra una infección. Si bien las primeras investigaciones se

basaron en el uso de métodos estadísticos, las asociaciones entre el grupo sanguíneo y enfermedades han recibido validación científica a través de extensas investigaciones realizadas tanto en enfermedades infecciosas, inmunología tumoral y química de membranas, entre otras (15).

1.4.1. Asociación con Influenza A (H1N1)

Uno de los primeros estudios de asociación entre los grupos sanguíneos ABO y la morbilidad de la Influenza se llevó a cabo en 1978 cuando un brote causado por el virus de la influenza A (H1N1) afectó a reclutas militares del Cuerpo de Defensa de Israel. En dicha oportunidad se llegó a la conclusión de que los pacientes con grupo sanguíneo A y grupo B presentaban mayor susceptibilidad a la infección que aquellos pacientes de grupo sanguíneo O y AB (16).

1.4.2. Asociación con SARS

El año 2002 surgió en Asia un brote de varios casos de neumonía que provocaron una enfermedad conocida como Síndrome respiratorio agudo grave (SARS por su nombre en inglés). Posteriormente se confirmaría como su causante un nuevo coronavirus al cual llamaron Coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV). Al propagarse a nivel mundial, comenzaron a surgir algunos estudios sobre esta nueva especie viral, entre ellos, algunos sobre una posible asociación entre el grupo sanguíneo y la enfermedad. Estos estudios mostraron que las personas pertenecientes al grupo sanguíneo O tenían menos probabilidades de contagiarse por SARS-CoV en comparación con las personas con grupo sanguíneo diferente al O (4).

2. LOS VIRUS SARS

En la década de los 60, tras un estudio sobre virus respiratorios que se llevó a cabo en Inglaterra, se identificaron por primera vez los por hoy muy conocidos coronavirus tras analizar la muestra de un joven con resfrío, la cual contenía un virus con la capacidad de conservar su infectividad, pero no la de replicarse de forma detectable en cultivo de células HeLa, fibroblastos humanos o células de riñón, distinguiéndolo de los virus respiratorios conocidos en dicha época. Fue así que en 1964 la viróloga June Almeida, pionera en el diagnóstico por imágenes virales, logró fotografiar por primera vez un virus descrito por ella como “rodeado por un halo, como una corona solar” (Figura 3) (17). Posteriormente se caracterizaron nuevas cepas similares que dada su dificultad para replicarse en cultivos celulares se les adjudicó la sigla OC (“organ culture”) ya que estaban obligados a su cultivo en órganos para su posterior aislamiento y propagación *in vitro*(18).

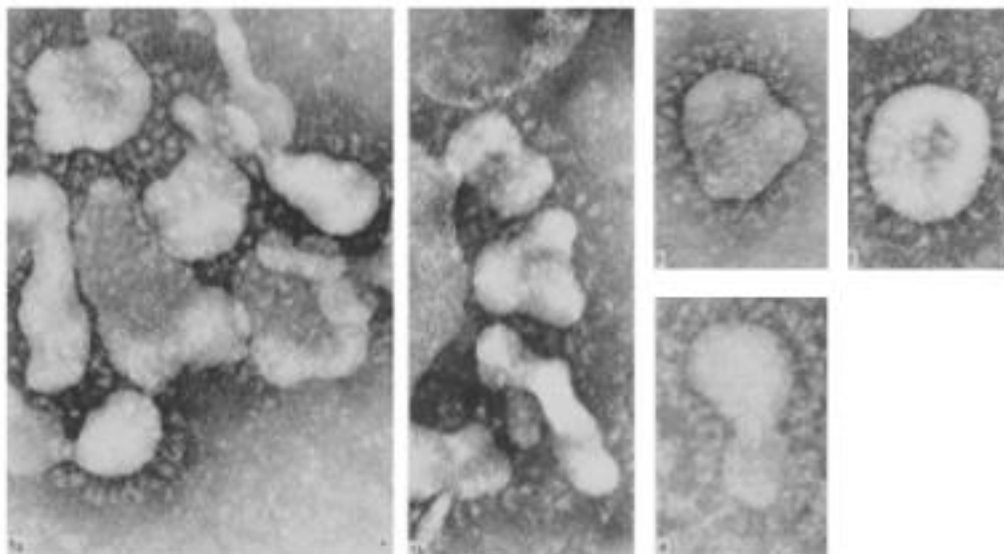


Figura 3. Primeras micrografías de coronavirus. Imágenes obtenidas por June Almeida mediante microscopía electrónica al examinar cultivos de órganos infectados en 1964. Fuente: Tomado de Almeida y Tyrrel. (1967) (17).

Años más tarde un equipo de virólogos propuso el nombre de *Coronavirus* considerando el aspecto de los virus de las cepas antes estudiadas, ya que estos viriones se mostraban rodeados por una capa de proyecciones redondeadas. Fue entonces que la Comisión Internacional para la Taxonomía de Virus (ICTV) el año 1971 incluyó el género *Coronavirus*.

Años más tarde, tras identificar algunas especies humanas y realizar modificaciones en la taxonomía, en noviembre del 2002 apareció en la provincia de Guangdong (China) el “Síndrome respiratorio agudo grave” (SARS por su nombre en inglés “Severe acute respiratory syndrome”). El virus causante de esta enfermedad fue incluido como especie del género *Coronavirus* en el informe número 22 de la Master Species List (MSL#22) de la ICTV el año 2004, mientras que el SARS-CoV-2 se incluyó el año 2019 en la MSL#35 (19).

2.1. Taxonomía de los virus SARS

En lo que va del siglo 21 son 3 las especies que se han reportado de nuevos coronavirus causantes de enfermedades respiratorias fatales: SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2 (ordenados cronológicamente), sumando así un total de 7 coronavirus conocidos que son patógenos para los humanos (20).

Según la ICTV los virus SARS se clasifican en el superreino *Riboviria*, reino *Orthornavirae*, phylum *Pisuviricota*, clase *Pisoniviricetes*, orden *Nidovirales*, suborden *Comidovirineae*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus*, especie *SARS-CoV* (Figura 4) (21).

Si bien tanto los virus SARS como el MERS pertenecen al género Beta-CoV, se ha descrito que el SARS tiene mayor capacidad de diseminación que MERS, lo cual se debe a diferencias principalmente dadas por el mecanismo de infección, ya que los receptores celulares que cada uno utiliza son distintos, lo cual se explica al pertenecer a linajes filogenéticos distintos (22).

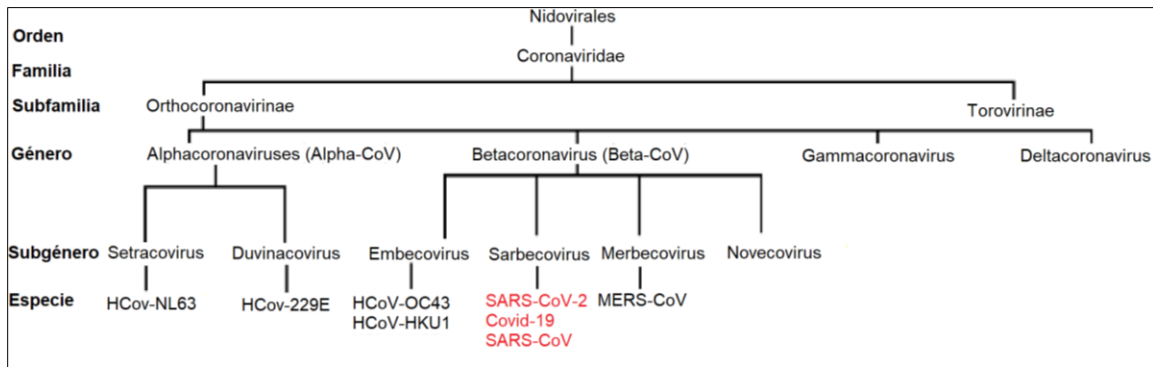


Figura 4. Taxonomía del Coronavirus. Clasificación de las 7 especies de coronavirus conocidos, destacando la posición de SARS-CoV y SARS-CoV-2 pertenecientes al género Beta-CoV. Fuente: Tomado y adaptado de Bacenkova et al. (2021) (21).

2.2. SARS-CoV-2

En las últimas dos décadas han emergido tres tipos de coronavirus que generan infección en el humano: SARS-CoV-1 en 2002, MERS en 2012, y SARS-CoV-2 en 2019, siendo este último el causante de la actual pandemia por COVID-19 que se desarrolla a nivel global.

Lograr la identificación y caracterización del virus fueron procesos fundamentales para entender la patogenia de la enfermedad, información que permitió seguir distintas directrices para sobrellevar la pandemia e implementar medidas preventivas, con la finalidad de evitar la propagación de la enfermedad y reducir el número de contagios.

2.2.1. Historia cronológica del SARS-CoV-2

En diciembre del año 2019 el mundo entero se enteró del surgimiento de un desconocido virus que afectaba el sistema respiratorio de las personas en un mercado de Wuhan, China, noticia que dicho país notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el día 31 de

diciembre y que más tarde provocaría el cierre de la ciudad. En enero del 2020 se confirmó que el causante de los casos de neumonía en Wuhan era un nuevo coronavirus que la OMS nombró inicialmente 2019-nCoV. Desde el día 13 de enero comenzaron a aparecer casos de contagio en países como Tailandia y Japón, para finalizar el mes con una expansión del brote hacia Europa y los Estados Unidos, por lo cual la OMS declaró el 30 de enero una Emergencia Sanitaria Mundial (23).

Posteriormente, en el mes de marzo, y tras la aparición de casos en todos los continentes, el miércoles 11 de dicho mes la OMS decide, en base a las críticas cifras, declarar estado de Pandemia Global. Para ese entonces se habían confirmado más de 118000 casos en 114 países, y 4291 fallecidos, mientras otros miles se encontraban luchando por su vida en sistemas de salud que iban en colapso por el gran número de contagios, la falta de implementos, camas críticas y personal médico.

2.2.2. Identificación del virus

Tras el reporte de 27 casos de un brote de neumonía con causa desconocida en China, caracterizado por cursar cuadros clínicos con fiebre, dificultad respiratoria y lesiones infiltrativas de pulmón, se realizaron múltiples análisis de laboratorio que lograron determinar en primera instancia la exclusión de agentes como el adenovirus, SARS-CoV y MERS-CoV como los posibles agentes causantes del brote. Posteriormente, el 9 de enero de 2020 se hizo pública la noticia de que el causante del brote que crecía con rapidez era un nuevo coronavirus (24).

La identificación del virus se logró mediante la secuenciación de ARN extraído de 4 muestras del tracto respiratorio inferior y de lavado broncoalveolar de pacientes con neumonía de causa desconocida, que estuvieron en el mercado de Huanan, en Wuhan (25). De estas muestras se obtuvieron ácidos nucleicos que posteriormente se analizaron mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de PCR con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) para detectar el ARN viral. La secuenciación del genoma de estas

muestras arrojó que la mayoría de los cóntigos (mapa físico resultante de tomar pequeños trozos, en este caso de ARN, superpuestos en una secuencia más larga para facilitar el estudio del genoma completo del virus) coincidieron con el linaje B del género *Betacoronavirus* con un 86,9% de similitud a un CoV de SARS de murciélago (26).

Se realizaron también cultivos del virus en células epiteliales de las vías respiratorias humanas infectadas de forma simulada para observar los efectos citopáticos, mediante microscopía electrónica de transmisión, los cuales fueron visibles 96 horas luego de la inoculación. Las micrografías revelaron partículas del entonces 2019-nCoV con forma esférica y espículas distintivas que daban la apariencia de una corona solar (26). De esta forma se determinó que el agente causal del brote era un *Betacoronavirus* perteneciente al subgénero *Sarbecovirus* de la familia *Coronaviridae*, por lo que se le denominó SARS-CoV-2 (27) y a la enfermedad causada por este se le designó la sigla COVID-19 por su nombre en inglés (Coronavirus disease 2019).

2.2.3.Filogenia y evolución

Para lograr una mayor caracterización del virus a partir de secuencias del gen, se procesaron muestras clínicas de líquido de lavado alveolar y células epiteliales de las vías respiratorias de los pacientes en estudio. Luego de obtener las secuencias del genoma completo se determinó que un 86% de las secuencias nucleotídicas tienen identidad con el genoma de coronavirus similar a la del SARS producido en murciélagos, evidenciando la típica organización genética de los betacoronavirus (presencia de gen S, gen E, gen M, gen N, entre otros) (26). Sin embargo, al comparar el virus con la filogenia de SARS-CoV y MERS-CoV se observaron diferencias que pusieron en evidencia la formación de un clado (grupo que contiene un antepasado en común) distinto dentro del subgénero *Sarbecovirus* (Figura 5).

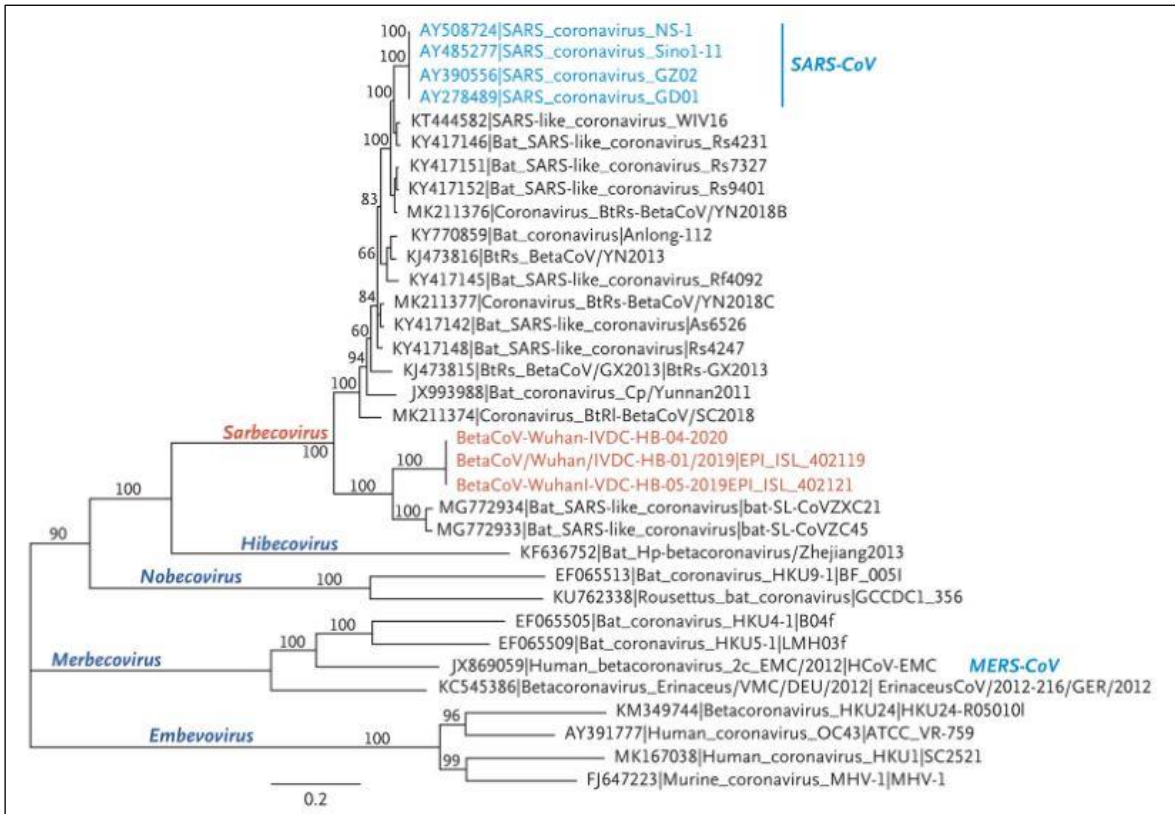


Figura 5. Filogenia del SARS-CoV-2. Análisis filogenético completo del genoma de SARS-CoV-2 a partir de 3 muestras de pacientes contagiados (color rojo) y otros genomas de betacoronavirus en la subfamilia Orthocoronavirinae. Fuente: Tomado de Zhu. (2020).

2.2.4. Características del virión

El SARS-CoV-2 es un virión formado por una envoltura de aspecto esférico donde su nucleocápside se caracteriza por tener una simetría helicoidal, que contiene un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva con un tamaño de 27 a 32 kb, lo que le otorga la característica de ser el mayor entre los virus ARN (28). Su envoltura está conformada por una bicapa lipídica en la que se encuentran insertas 3 tipos de proteínas distintas (Figura 6):

- Glicoproteínas M (del inglés “membrane”), es la proteína más abundante y cumple la función de ensamblaje de los viriones dentro de las células infectadas.

- La proteína E (del inglés “envelope”) es un pentámero no glicosilado formado por monómeros de masa inferior a 8 Kdal, siendo la proteína de envoltura más escasa.
- Glicoproteínas S (Spike), forma trímeros para constituir las espículas que sobresalen hasta 20 nm de la superficie del virión. Cada monómero contiene 2 subunidades; S1 que actúa como ligando para unirse a receptores de la superficie de la célula diana, y S2 que interviene en la fusión de la envoltura del virión con la membrana citoplasmática de la célula blanco (29). Es la proteína estructural más grande y actúa reconociendo la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 por su nombre en inglés “Angiotensin Converting Enzyme”) en la célula huésped.

Adicionalmente otra proteína estructural denominada N forma parte de la nucleocápside desempeñando un rol en la replicación del ARN viral (21, 28), mientras que otras 16 proteínas no estructurales, denominadas nsp1 a nsp16, cumplen funciones necesarias para la replicación y transcripción en el ciclo de vida del virus (30).

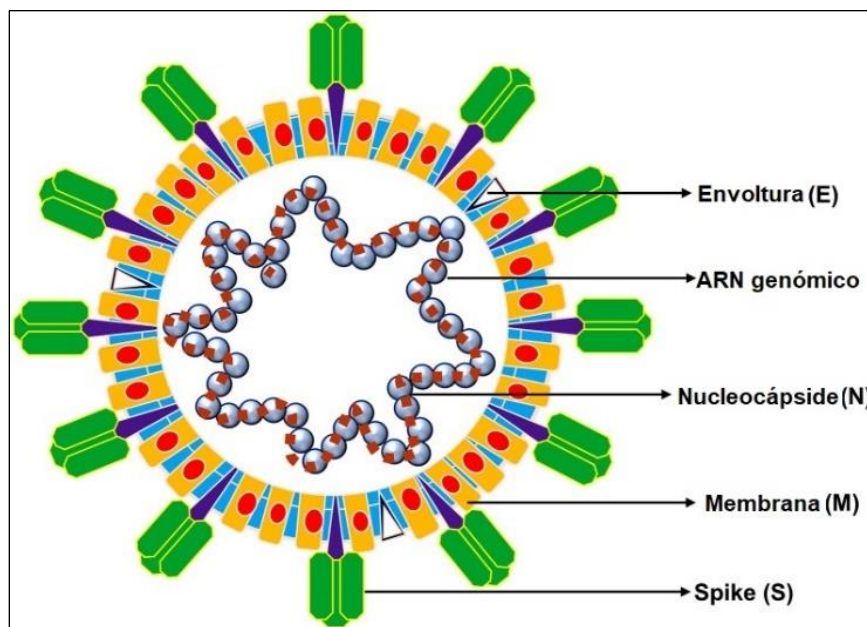


Figura 6. Una estructura típica de CoV. Se exhiben varias proteínas estructurales, es decir, S, M, E y ARN genómico empaquetado dentro de la partícula por la proteína N. Fuente: Tomado y adaptado de Kirtipal, N et al. (2020) (31)

2.2.5.COVID-19

Como se menciona anteriormente, los pacientes con la enfermedad pueden desarrollar una amplia variabilidad en la sintomatología que va desde la ausencia de síntomas hasta la presencia de tos seca, fiebre, dolor de cabeza y disnea, similares a cuadros de influenza u otras infecciones respiratorias (32). Se estima que el periodo de incubación medio es de 5 días y que el desarrollo de los primeros síntomas ocurre dentro de los 11 días posterior a la infección (33), por ello la detección rápida y precisa de la COVID-19 es esencial para iniciar rápidamente un tratamiento adecuado a cada caso.

2.2.5.1. Patogénesis

Se sabe que el SARS-CoV-2, una vez ingresado al organismo, se dirige hacia las células diana para unirse a través de la proteína S con la ACE2, allí una proteasa celular denominada TMPRSS2 lleva a cabo el cebado de la proteína S, lo que desencadena una cascada de eventos que conducen a la fusión entre las membranas viral y celular, por lo que el ARN viral se libera en el citoplasma celular para iniciar la maquinaria de replicación (Figura 7), finalizando con la síntesis de proteínas estructurales que terminan por conformar las nuevas partículas virales que posteriormente son liberadas, causando daño en la célula huésped (34). Este daño celular libera sustancias proinflamatorias que son reconocidas por los receptores de la superficie de macrófagos, quienes a su vez liberan algunas citocinas proinflamatorias como IL-1 y IL-6 que pueden provocar un aumento en la permeabilidad capilar, conduciendo a una fuga de líquido de la sangre hacia los alveolos que produce un edema alveolar (35). Por otra parte, las células epiteliales liberan quimiocinas que provocan una inflamación grave del pulmón.

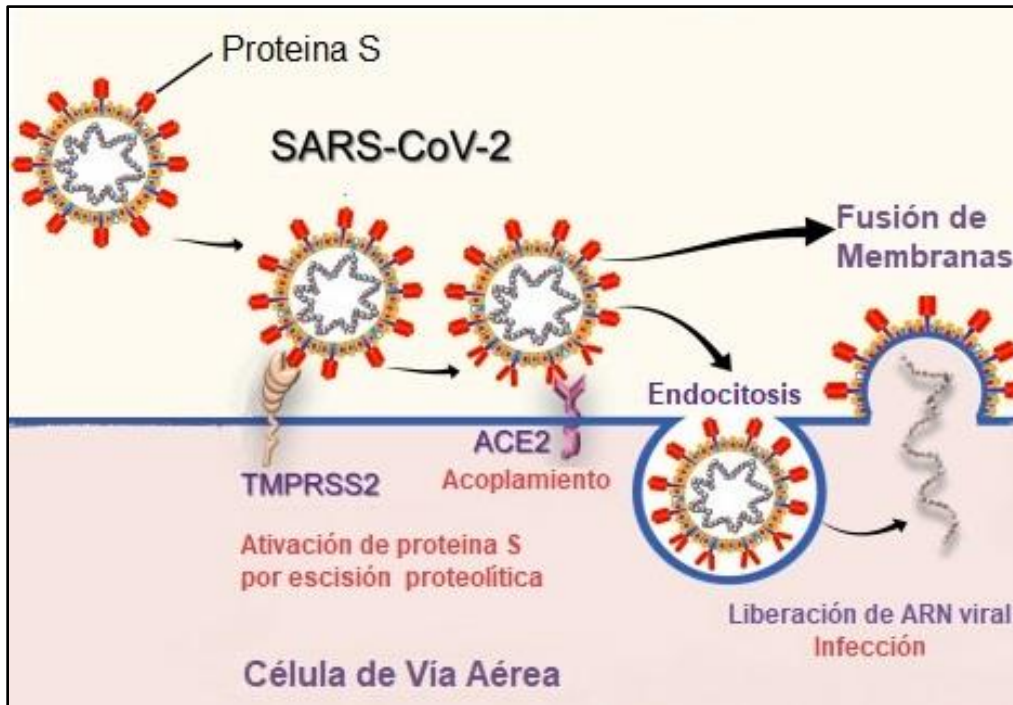


Figura 7. Representación esquemática de la unión y entrada de un coronavirus humano en las células de las vías respiratorias. La glicoproteína S de envoltura se une a su receptor celular ACE2 para lograr la infección y liberación del ARN viral en el citoplasma celular. Fuente: Tomado y adaptado de Kirtipal, N. et al (2020) (31).

2.2.5.2. Diagnóstico de COVID-19

Los enfoques de base molecular han sido los métodos de primera línea implementados para la confirmación de casos sospechosos de COVID-19. Por ello, la utilización de la técnica PCR para la detección del ARN del SARS-CoV-2 a partir de muestras obtenidas por hisopado nasal (exudado nasofaríngeo) se convirtió en la prueba estándar para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, un estudio modelado estimó que la sensibilidad de esta prueba varía en relación a la exposición, obteniendo una sensibilidad del 33% a los 4 días de exposición, 62% al día de inicio de síntomas y 80% luego de 3 días con síntomas (36).

Otro método empleado para el diagnóstico presuntivo es la prueba de antígeno, también conocidos como test rápidos, cuya característica principal es la obtención de resultados en solo minutos. La técnica se basa en la detección de antígenos virales específicos mediante inmunocromatografía de flujo lateral (37), donde se utiliza una tira reactiva a través de la cual la muestra del paciente migra. Adicionalmente contiene anticuerpos contra el antígeno en estudio y se utilizan anticuerpos marcados, para formar una línea coloreada en la zona de prueba en los casos positivos y la ausencia de esta en los casos negativos. Sin embargo, esta prueba presenta una mayor probabilidad de entregar resultados falsos negativos, por lo que en caso de sospecha de infección donde el test rápido resulte negativo se recomienda confirmar el diagnóstico mediante PCR (32).

2.2.5.3. Tratamiento para COVID-19

Dada la gran variabilidad del cuadro clínico dependiendo del estado del paciente se indica un tratamiento de apoyo dirigido hacia el alivio de los síntomas. Para los casos de mayor afección del tracto respiratorio se utiliza principalmente corticoesteroides debido a su efecto antiinflamatorio, el cual pueden reducir la dilatación capilar, la exudación de células inflamatorias, la infiltración de leucocitos y la fagocitosis (38). Se describe también que más del 75% de los pacientes hospitalizados requieren oxigenoterapia suplementaria, mientras que en los casos de mayor gravedad se hace necesario el ingreso a UCI para aplicar ventilación mecánica (39).

Este último recurso terapéutico se utiliza en casos donde se genera una falla a nivel pulmonar, causando insuficiencia respiratoria, que en ocasiones se acompaña con hipoxia e hipercapnia. Consiste en incorporar de forma invasiva un ventilador mecánico en el paciente, de manera que este preste ayuda en los procesos de entrada y salida de aire hacia los pulmones y facilite el intercambio gaseoso (40, 41). En el caso de los pacientes COVID-19 positivos, un porcentaje relevante de contagiados cae en insuficiencia respiratoria que requiere de

cuidados intensivos y asistencia ventilatoria, llegando así a registrar el día 26 de abril de 2021 a nivel nacional, un peak de 2.986 personas que requirieron este tipo de tratamiento para combatir la COVID-19 (42).

Otros tipos de tratamientos implementados son intervenciones basadas en el uso de anticuerpos mediante la transfusión de plasma de pacientes que se han recuperado (plasma convaleciente) de COVID-19, ya que esta clase de terapia ofrece la estrategia de conferir a corto plazo inmunidad inmediata a los pacientes infectados (32). Actualmente en nuestro país el tratamiento con plasma convaleciente se indica en pacientes que cursan una etapa precoz de la infección, ya que se ha reportado que su uso tardío, es decir en paciente en estado crítico, no tiene rendimiento.

2.2.6. Variantes del SARS-CoV-2

Durante la progresión de una pandemia, como la que se desarrolla actualmente, los virus se encuentran expuestos a una gran diversidad genética de hospedadores y microambientes celulares que conducen a una mayor probabilidad de mutación, sobre todo en virus de tipo ARN cuyas tasas de mutación son mayores que los de tipo ADN, influyendo así en su virulencia, transmisibilidad y/o patogenicidad (43).

Hasta la fecha son numerosas las variantes del SARS-CoV-2 que han sido reportadas a nivel mundial y la CDC clasificó en su momento como Variantes de Preocupación (Tabla 1), ya que evidenciaron y/o evidencian un aumento en la transmisibilidad, mayor gravedad en el desarrollo de la enfermedad, reducción significativa en de la neutralización de anticuerpos y una disminución de la eficacia de tratamientos y vacunas (44).

Tabla 1. Variantes de preocupación mundial del SARS-CoV-2.

Nombre	País de detección	Mutación	Característica
B.1.1.7 (Alfa)	Reino Unido	23 mutaciones (4 deleciones, 6 mutaciones sinónimas y 13 mutaciones no sinónimas) con 17 cambios de aminoácidos	Transmisión 56% más rápida, mayor infectividad y virulencia, mayor afinidad de unión de proteína S con receptor ACE2.
B.1.351 (Beta)	Sudáfrica	Múltiples mutaciones (12 mutaciones y 1 deleción), $\frac{3}{4}$ partes dirigidas hacia la proteína S	Mayor prevalencia en individuos jóvenes, mayor afinidad de unión al receptor ACE2, rápida propagación.
P.1 (Gamma)	Brasil	17 mutaciones no sinónimas, 11 en la proteína S, 3 en ORF1ab, 1 en ORF8 y 1 en proteína N	Mayor número de mutaciones en la proteína S, aumento en la transmisibilidad, las tasas de reinfección y la evasión de la inmunidad mediada por anticuerpos
B.1.617 (Delta)	India	Mutaciones en el dominio de unión al receptor de la proteína S	Acelerada escisión de S1-S2, mayor afinidad de unión del virus al receptor de ACE2, transmisibilidad superior
B.1.1.529 (Ómicron)	Varios países	30 sustituciones en aminoácidos clave de la proteína S (15 de ellas ubicadas en dominio de unión al receptor), 4 deleciones y 1 inserción.	Muchas sustituciones en la proteína S, reducida susceptibilidad a tratamientos, mayor riesgo de reinfección y transmisibilidad potencialmente mayor.

Fuente: Elaboración propia. Camilo, M (2022).

2.2.7. Epidemiología

La primera alarma fue generada el 31 de diciembre de 2019, momento en que las autoridades sanitarias de China informaron a la oficina de la OMS en su país sobre la presencia de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, todos vinculados a un mercado

de productos marinos de la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (45). Posteriormente, el 7 de enero del siguiente año, investigadores del Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) en China reportaron un nuevo coronavirus como el agente causal del brote.

A solo tres semanas de esta primera alerta, comenzaron a reportarse casos importados desde Wuhan hacia países cercanos como Tailandia, Japón y Corea, y en menos de tres meses 144 países ya habían reportado casos confirmados de COVID-19. Debido a este alarmante incremento en el número de casos, su gravedad y una rápida expansión geográfica, la OMS decidió calificar el brote de COVID-19 como una nueva pandemia el día 11 de marzo del 2020.

En Chile en tanto, siguiendo las recomendaciones de la OMS, se decretó una Alerta Sanitaria a nivel nacional el día 30 de enero. Posteriormente, mediante técnica PCR, se confirma el primer caso de COVID-19 a nivel nacional el día 3 de marzo, en la ciudad de Talca, indicando así la llegada del SARS-CoV-2 al país. La progresión en el número de contagios (Figura 8) desde ese momento fue en alza, alcanzando un primer pick de 6938 contagios diarios el 14 de junio de 2020, mientras que el último ascenso en el número de casos, ocurrido durante el primer trimestre del presente año, dejó un récord nacional de 38446 casos confirmados el día 11 de febrero del 2022.

SARS-CoV-2 ha mostrado una fácil transmisión entre personas, dada por el contacto directo en ojos, nariz o boca de una persona susceptible con gotículas respiratorias o aerosoles emitidos por un individuo infectado. El periodo de infectividad comienza entre 24 y 48 horas antes de presentar los primeros síntomas y su duración es de 7 a 9 días, presentando una media mundial para R (número reproductivo de la enfermedad) igual a 2 (46), mientras que en nuestro país se observa un R efectivo de 1,15 al día 15 de junio (47).

A junio del 2022 las cifras globales bordean los 540 millones de casos confirmados y 6,3 millones de defunciones (48), mientras que a nivel nacional se han reportado más de 3,9 millones de casos positivos confirmados a la fecha, de los cuales aproximadamente 58 mil se contabilizan como casos fallecidos totales (49).

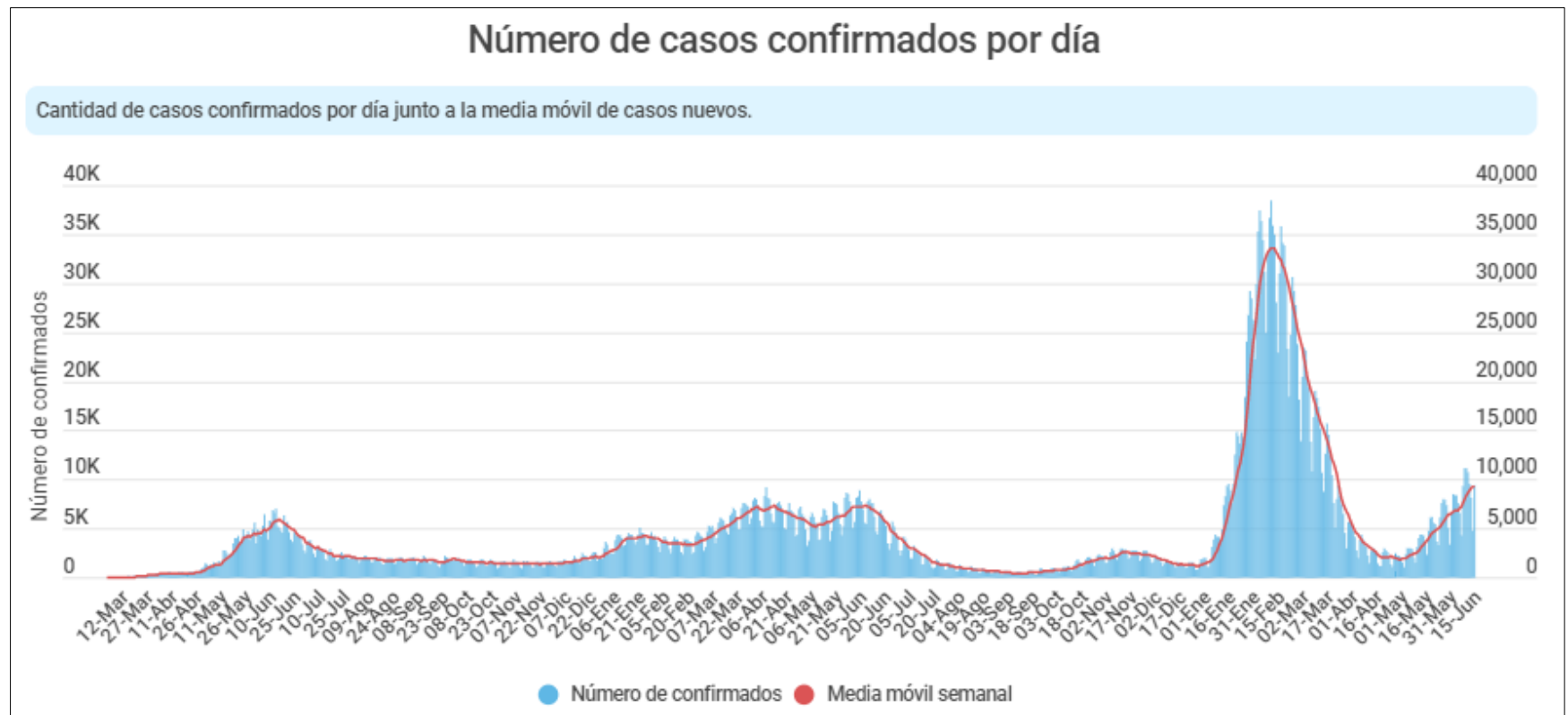


Figura 8. Gráfica de progresión de la enfermedad en Chile. Se muestran los casos diarios confirmados por técnica PCR a nivel nacional y la media móvil semanal, desde el 3 de marzo del 2020 hasta el 15 de junio de 2022. Fuente: Tomado de Plan Seguimos Cuidándonos Paso a Paso, Cifras Oficiales COVID-19 (2022) (50)

3. RELACIÓN DEL GRUPO SANGUÍNEO CON LA INFECCIÓN POR COVID-19

Como se mencionó en un principio, la gran variabilidad en la presentación clínica de la enfermedad ha generado gran interés en la investigación de factores de riesgo que predisponen a la infección por SARS-CoV-2, al igual que factores genéticos que pudiesen verse involucrados en el desarrollo o susceptibilidad a la COVID-19.

En ese contexto, una de las interrogantes surgidas a inicios de la pandemia fue conocer el rol que cumple el grupo sanguíneo de las personas frente al riesgo de contraer la enfermedad, su desarrollo y posibles desenlaces.

3.1. Asociación del grupo sanguíneo ABO con la COVID-19

El sistema ABO representa el sistema sanguíneo más importante, sobre todo en lo que a medicina transfusional respecta, lo cual lo convierte también en el sistema sanguíneo más estudiado dado los riesgos que supone en los pacientes un mal manejo en la terapia transfusional.

Estudios de asociación entre el grupo sanguíneo ABO y el riesgo de contagio realizados durante el brote de SARS-CoV en 2002, fueron la primera base para sentar una posible relación entre el riesgo a desarrollar COVID-19 y el grupo sanguíneo, siendo estos estudios de gran ayuda para guiar las investigaciones desarrolladas hasta el momento.

3.1.1. Primeras evidencias

Para dilucidar por qué tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 mediaban la entrada al huésped en líneas celulares similares, se estudiaron los residuos aminoacídicos del

SARS-CoV-2 requeridos para la interacción con la ACE2, evidenciando que la mayoría de estos residuos esenciales se conservaban del SARS-CoV (51).

Posteriormente un primer reporte emitido durante el año 2020, publicado por médicos de Wuhan, sugirió que la susceptibilidad y quizás incluso la mortalidad a la infección por SARS-CoV-2 podría estar influenciada por el grupo sanguíneo ABO. Para investigar esta relación se tipificó el grupo sanguíneo en 3694 personas de Wuhan y Guandong en China, incluyendo pacientes infectados por SARS-CoV-2 y casos fallecidos confirmados mediante RT-PCR, mientras que 3694 personas sin COVID-19 actuaron como controles de comparación. Como resultado se observó una distribución donde la proporción del grupo sanguíneo A entre los pacientes con COVID-19 fue significativamente superior a la del grupo control (37,8% y 32,2% respectivamente, ($p < 0,001$)). La proporción del grupo O en cambio fue significativamente menor en pacientes con COVID-19 que en el grupo control (25,8% y 33,84% respectivamente, ($p < 0,001$)). Finalmente, mediante un metaanálisis de los datos recolectados los autores de este estudio determinaron que las personas del grupo sanguíneo A tenían un riesgo significativamente mayor de infección por COVID-19, en contraste con las personas del grupo O que tenían un riesgo significativamente menor. De esta forma se demostraba que el riesgo a contraer la enfermedad estaría asociado al grupo sanguíneo ABO (52).

Desde entonces han surgido varios reportes desde China, Canadá, Estados Unidos (EE.UU) y Europa confirmando esta asociación. Otro estudio retrospectivo reportó una distribución similar, donde los pacientes contagiados pertenecientes a los grupos A, B, AB y O eran el 39, 25, 10 y 26% respectivamente, siendo nuevamente significativa la diferencia entre los grupos A y O respecto a los casos control. Sin embargo, al analizar la tasa de mortalidad (Tabla 2) este estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas para los grupos sanguíneos, concluyendo que, aunque el grupo sanguíneo puede estar asociado al riesgo de contraer la COVID-19, no estaría asociado con el riesgo de muerte por esta (53).

Tabla 2. Tasa de mortalidad en diversos estudios de asociación entre el grupo sanguíneo ABO y COVID-19.

Autor/País	Informe	Grupo Sanguíneo			
		A	B	AB	O
Zhao et al					
China	Casos control (n=3694)	1188	920	336	1250
	Casos COVID-19 + (n=1775)	670	469	178	458
	Tasa de mortalidad (%)	4,7	2,8	1,07	2,9
	<i>p</i>	0,008	0,903	1,0	0,014
Ray et al					
Canadá	Casos control (n=218485)	79377	32158	9831	97119
	Casos COVID-19 + (n=7071)	2420	1378	390	2883
	Tasa de mortalidad (%)	2,89	0,44	1,46	3,73
	<i>p</i>	--	--	--	--
Zietz et al					
EE.UU	Casos control (n=10657)	3512	1641	465	5039
	Casos COVID-19 + (n=2394)	786	392	94	1122
	Tasa de mortalidad (%)	4,34	1,92	0,62	6,93
	<i>p</i>	--	--	--	--
Li et al					
China	Casos control (n=3694)	1188	920	336	1250
	Casos COVID-19 + (n=265)	104	67	26	68
	Tasa de mortalidad (%)	7,55	5,66	3,02	5,28
	<i>p</i>	0,639	0,807	0,2	0,141
Barnkob et al					
Dinamarca	Casos control (n=466232)	199211	52838	20782	193401
	Casos COVID-19 + (n=7422)	3296	897	378	2851
	Tasa de mortalidad (%)	3,49	0,86	0,35	2,71
	<i>p</i>	0,19	0,74	0,68	0,35

+, casos positivos; --, valor no informado. Fuente: Elaboración propia. Camilo, M (2022)

Un informe proveniente de EE.UU encontró que una mayor proporción de pacientes de sangre tipo A dieron positivo para COVID-19, en comparación con los pacientes de sangre tipo O quienes representaban la menor proporción. Pero lo interesante de este estudio es que los autores fueron los primeros en reportar una asociación con los grupos B y AB, indicando que los primeros tenían un mayor riesgo de intubación, pero un menor riesgo de muerte, mientras que los pacientes del grupo AB tuvieron un mayor riesgo en ambos casos. Sin embargo, estos resultados de asociación entre el tipo de sangre y la necesidad de realizar una intubación respiratoria o la mortalidad no fueron significativos (54).

Según se puede observar en los resultados informados por distintos autores, 3 de los 5 estudios realizados en distintos países muestran una mayor prevalencia de COVID-19 en personas con grupo sanguíneo A, mientras que los estudios provenientes de Canadá y EE.UU evidencian una mayor prevalencia en pacientes infectados pertenecientes al grupo O. Adicional a lo anterior, se observa una gran diferencia en el número de pacientes incluidos en cada estudio, tanto en casos control como en casos COVID-19 confirmados.

En cuanto a la evaluación de la tasa de mortalidad según grupo sanguíneo, los resultados no fueron concluyentes, ya que, si bien presentan diferencias, estas no fueron estadísticamente significativas. Adicionalmente se presenta el inconveniente de que algunos estudios, si bien describen sus hallazgos, no presentan a cabalidad sus resultados estadísticos (valor p), por lo que no es posible realizar una comparación entre ellos.

3.1.2. Asociación genética

Pese a que la mayoría de los reportes obtuvieron resultados similares, era necesario encontrar mayor evidencia de que existe una relación entre el grupo sanguíneo y la susceptibilidad a la COVID-19. Por ello el año 2020 un estudio empleó una técnica conocida como “Estudio de Asociación del Genoma Completo” en la que se analizan variaciones específicas en el genoma humano para asociarlas con una determinada enfermedad. El método implica

analizar el genoma de muchas personas diferentes para buscar marcadores genéticos que se puedan utilizar para predecir la presencia de una enfermedad, descubriendo así posibles factores de riesgo genético (55).

El estudio llevado a cabo en EE.UU determinó que son dos los loci asociados con una insuficiencia respiratoria inducida por COVID-19, ubicados en el locus 3p21.31 y 9q34.2. En este último (locus 9q34.2) la señal de asociación coincidió con el locus del grupo sanguíneo ABO, encontrando en el metaanálisis un mayor riesgo a adquirir COVID-19 en los paciente del grupo A en comparación a los de otro grupo sanguíneo y un efecto protector para el grupo sanguíneo O (56).

3.1.3.Mecanismos de Susceptibilidad

Los resultados obtenidos de la asociación entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad a la COVID-19 son relativamente nuevos. Sin embargo, los estudios de asociación entre el grupo sanguíneo y las enfermedades existen desde hace bastante tiempo.

Si bien los mecanismos de asociación no están completamente definidos, se sabe que los antígenos presentes en determinados grupos sanguíneos pueden ser utilizados como receptores para una variedad de virus, bacterias y parásitos, además de estar involucrados en procesos de adhesión celular (15). En el caso de los grupos ABO, las personas con un grupo determinado no solo generan los antígenos expresados en la superficie de eritrocitos, también expresan anticuerpos que reaccionan contra otros grupos, como anti-A o anti-B. En ese sentido, se ha reportado que los anticuerpos anti-A serían capaces de bloquear la interacción entre el receptor viral ACE2 y la proteína S del SARS-CoV (Figura 7) (57).

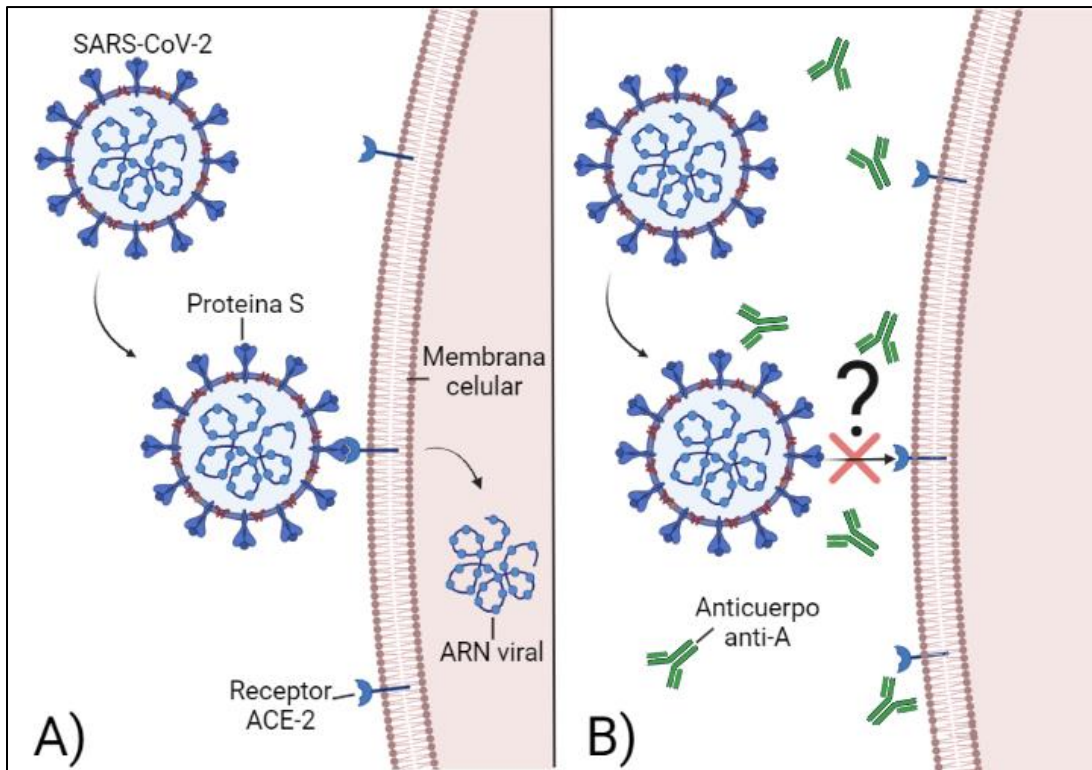


Figura 9. Presencia de anticuerpos anti-A como factor inhibidor de la unión SARS-CoV-2 con ACE2. A) Unión del virus a su receptor celular ACE2 en paciente con grupo sanguíneo A. B) La presencia de anticuerpos anti-A genera una respuesta inmunitaria que impide la unión del virus a su receptor celular, se desconoce el mecanismo empleado para ello. Fuente: Elaboración propia. Camilo, M (2022)

Como SARS-CoV-2 también utiliza la ACE2 como receptor y gran parte de su genoma es similar al SARS-CoV-1, se estima que el mecanismo de susceptibilidad actúa de la misma forma (51). Por ello, otro factor importante sugerido por estudios ya mencionados es que las envolturas de estos viriones podrían incorporar antígenos A o B, dependiendo del tipo de sangre del paciente en que se replicó el virus, por lo que la presencia de anticuerpos anti-A o anti-B puede ser un factor protector (Figura 8), lo cual explicaría la menor susceptibilidad en pacientes de sangre tipo O, ya que ellos presentan ambos tipos de anticuerpos (16, 52, 58).

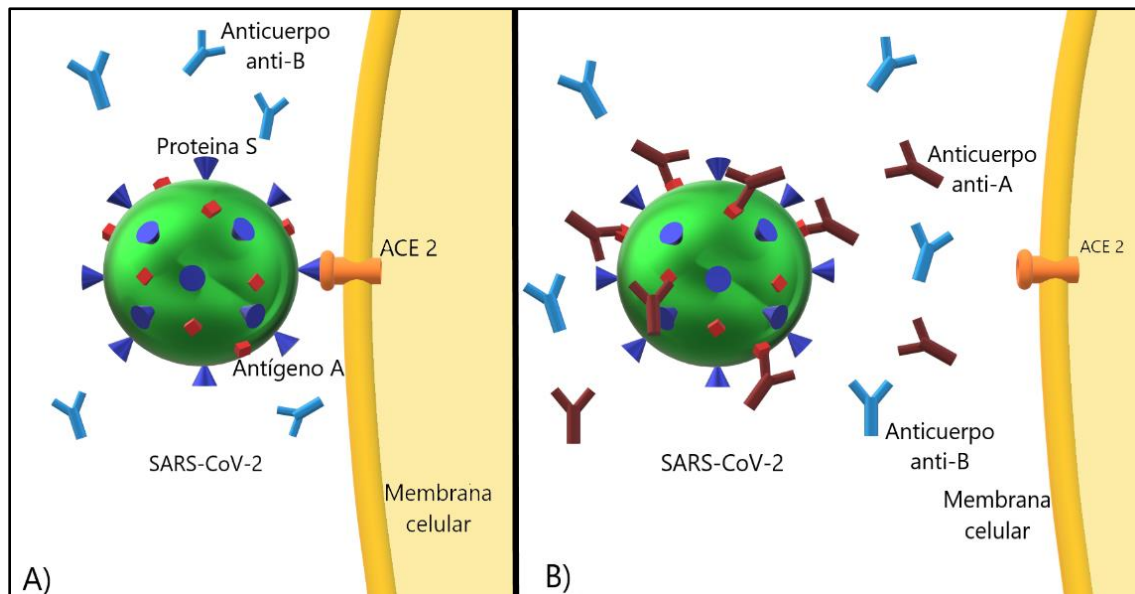


Figura 10. Presencia de anticuerpos como factor protector. A) Virus replicado con adquisición de antígeno A en infección de paciente con grupo sanguíneo A. B) Virus replicado con adquisición de antígeno A en infección de paciente con grupo sanguíneo O, la presencia de anticuerpos anti-A genera una respuesta inmunitaria que neutraliza la acción del virus. Fuente: Elaboración propia. Camilo, M (2022)

3.1.4. Cifras de ingreso hospitalario según grupo sanguíneo

El primer informe publicado que describe el impacto del grupo sanguíneo en la susceptibilidad a COVID-19, fue realizado por Zhao et al. quien utilizó los datos de casos confirmados de COVID-19 en tres hospitales diferentes de China, encontrando que los pacientes del grupo sanguíneo A tenían una mayor tasa de infección (37%) en comparación con los pacientes de grupo sanguíneo O (26%), aun siendo una región donde estos dos grupos son los de mayor prevalencia (31% grupo A y 34% grupo O) (52). Estos resultados se replicaron nuevamente en el estudio llevado a cabo por Wu et al. quienes demostraron que el 37% de los pacientes infectados pertenecían al grupo sanguíneo A, al igual que Li et al. quienes informaron un 39% de pacientes infectados pertenecientes al grupo A y un 26%

perteneciente al grupo O (53). Este patrón se repite en los estudios realizados en otros países como Irak, Canadá, España, Turquía y Dinamarca (59-63), tal como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Prevalencia de los grupos sanguíneos ABO en pacientes hospitalizados por COVID-19 en diferentes países.

Autor	País	N° pacientes hospitalizados	Tasa de infección según grupo ABO (%)			
			A	B	AB	O
Zhao et al	China	1775	37,8	26,4	10	25,8
Barnkob et al	Dinamarca	7422	44	12	5	38
Salmaz et al	Turquía	1667	45	19	9	27
Zalba et al	España	226	44,1	8,4	4,4	43,1
Ray et al	Canadá	7071	36,3	14,9	4,5	44,3
Ad'Hiah et al	Irak	1014	35,5	21,8	10,7	32

Fuente: Elaboración propia. Camilo, M (2022)

3.2. Asociación del factor Rhesus con la COVID-19

En comparación con el sistema ABO, el factor Rh se ha visto asociado a muy pocas enfermedades, teniendo mayor relevancia en la compatibilidad de grupo sanguíneo y la respuesta inmune asociada a ella, pudiendo destacar como ejemplo la enfermedad hemolítica del recién nacido, afección que se presenta cuando el factor Rh de la madre no es compatible con el de su descendencia (54). También se ha descrito en algunos estudios que los individuos Rh positivo presentan cierta protección contra los efectos de la toxoplasmosis latente (64), pero al ser esta una enfermedad producida por un parásito (*Toxoplasma gondii*) no es del todo comparable a una infección por SARS-CoV-2.

Algunos de los estudios realizados para determinar una asociación entre el grupo sanguíneo y la infección por COVID-19 también indagaron la posibilidad de que existiese una relación con el factor Rh. Para ello llevaron a cabo pruebas estadísticas donde se analizó la distribución de grupos Rh en los pacientes, además de la posible asociación con la infección, con el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la mortalidad por COVID-19 (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados informados por diversos estudios respecto al factor Rh.

Autor	Estado del paciente	Número de pacientes (n)	Rh(D) positivo (%)	Rh(D) negativo (%)	<i>p</i>
Anderson et al	SARS-CoV-2 (+)	33 478	86,3	13,7	<0.0001
	Hospitalización por COVID-19	5 674	88,6	11,4	<0.0001
	Atención en UCI por COVID-19	1 728	88,9	10,1	0,04
Zietz et al	SARS-CoV-2 (+)	2394	7,3	92,7	0,789
	Intubados	399	94	6	---
	Muerte por COVID-19	331	96,7	3,3	---
Ray et al	SARS-CoV-2 (+)	7071	90,4	9,6	---
	Enfermedad grave o muerte por COVID-19	1328	89,5	10,5	---
Yailaci et al	SARS-CoV-2 (+)	397	90,4	9,6	---
	Ingreso en UCI	53	100	0	0,011
	Muerte por COVID-19	29	100	0	0,069

---, valor no informado. Fuente: Elaboración propia, Camilo, M (2022)

Entre los resultados se obtuvo que los pacientes Rh negativo constituyen una pequeña minoría de la población en estudio, al igual que de la población general. El riesgo a la infección, en tanto, se asoció significativamente con el grupo sanguíneo Rh positivo ($p < 0,05$) en comparación al grupo Rh negativo, donde la distribución no superaba el 5% de los pacientes en estudio (65, 66).

Otros estudios informaron que los pacientes Rh negativo tendrían un menor riesgo a requerir intubación como tratamiento, a la vez que encontraron una relación estadísticamente significativa entre tener grupo sanguíneo Rh positivo y la tasa de ingreso en UCI (16, 54, 67). Por otra parte, los análisis comparativos con respecto a la tasa de mortalidad no mostraron una relación significativa con el factor Rh, por lo que el desenlace fatal de los pacientes con COVID-19 no estaría asociado a este sistema sanguíneo (68).

Una investigación estadounidense, llevada a cabo entre 2020 y 2021 por Anderson et al. y publicado recientemente en la *British Journal of Haematology*, buscó probar si el factor sanguíneo Rh(D) está asociado con la susceptibilidad al SARS-CoV-2 y/o la gravedad de COVID-19. En ella se generó prospectivamente una base de datos basada en la población con COVID-19, que luego utilizaron para comparar pacientes positivos versus negativos, hospitalizados versus no hospitalizados y pertenecientes a UCI versus no pertenecientes a UCI. Para eliminar el impacto significativo causado por otros factores, determinaron los odds ratios ajustados multivariantes, con intervalos de confianza del 95% mediante regresión logística ajustada por edad, sexo, raza, tipo de sangre ABO y comorbilidades.

Sus resultados indicaron que los pacientes Rh(D) positivos mostraban una susceptibilidad moderadamente mayor a la infección por SARS-CoV-2, mientras que los pacientes Rh(D) positivos e infectados tenían sustancialmente más probabilidades de ser hospitalizados por COVID-19 y requerir cuidados en UCI (Tabla 5). De esta forma el estudio concluyó que la positividad del factor Rh(D) es un factor de riesgo para la susceptibilidad y gravedad de COVID-19 (69).

Tabla 5. Frecuencia de resultados susceptibilidad a COVID-19 por factor Rhesus en estudio estadounidense.

Frecuencia de resultados	(n)	Rh(D) negativo (%)	Rh(D) positivo (%)	p
SARS-CoV-2 (+)	180 578	17,1	18,8	<0.0001
Hospitalización por COVID-19	33 478	14,1	17,4	<0.0001
Atención en UCI por COVID-19	5 674	26,9	30,9	0,04

Test estadístico de Chi-cuadrado. Valor p significativo <0,0001 Fuente: Tomado y adaptado de Anderson,J et al. (2022)

Por otra parte, un análisis de cohorte retrospectivo realizado durante 2020 en Dinamarca, basado en estudios comparativos en la población, no encontró diferencias significativas en la influencia del factor Rh(D) sobre la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o la gravedad de COVID-19. Adicionalmente, hasta hoy ningún estudio ha informado interacciones antigénicas entre el factor Rh y el SARS-CoV-2, por lo que estudios adicionales sobre este tema serían muy útiles para determinar si los hallazgos a la fecha representan o no una asociación causal.

4. INTERACCION MOLECULAR ENTRE SARS-COV-2 Y ANTÍGENOS DEL SISTEMAS ABO Y Rh

Como se ha descrito anteriormente, la infectividad del SARS-CoV-2 está mediada por la unión de la proteína S viral a receptores específicos presentes en la superficie celular de una célula hospedera, en este caso el receptor ACE2 que se distribuye en una gran diversidad de células. Esta proteína se subdivide a su vez en las subunidades S1 y S2, las que cumplen funciones de reconocimiento celular y fusión de membranas, respectivamente. En ese contexto, algunos estudios desarrollados hasta ahora proponen algunas hipótesis sobre los mecanismos moleculares que intervienen en el proceso de infección.

Si bien la ACE2 cumple un rol central en la unión del virus a la célula diana, se han descrito otras moléculas presentes en la célula hospedera que serían importantes para que el proceso infeccioso se lleve a cabo, siendo estas las proteínas CD147 y TMPRSS2. Por una parte, estudios han mostrado que CD147 funciona como receptor para el SARS-CoV-2 al igual que lo hace ACE2 (70), mientras que TMPRSS2 promovería la escisión de la proteína S en dos sitios diferentes para inducir la infección en una etapa anterior a la fusión de membranas (51).

Por otra parte, para dar respuesta a los mecanismos que relacionan el riesgo de contagio con el grupo sanguíneo ABO-Rh, se han descrito algunas hipótesis respecto a que la presencia de ciertos antígenos del sistema ABO facilitarían la infección por SARS-CoV-2 debido interacciones a nivel molecular. Sin embargo, a la fecha no se han descrito mecanismos moleculares que expliquen la posible relación entre la presencia del factor Rhesus y el riesgo de contagio por COVID-19.

4.1. Primera hipótesis planteada

Para dilucidar los mecanismos moleculares que subyacen la susceptibilidad a COVID-19, modulada por el sistema sanguíneo ABO, durante el año 2020 se llevó a cabo un estudio bibliográfico dirigido por Silva-Filho et al. en Brasil. En él se planteó la hipótesis de que la correlación entre dicho sistema sanguíneo y la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 podría explicarse por la modulación de la distribución de receptores en la superficie celular que contienen ácido siálico, inducida por antígenos ABH a través de la interacción carbohidrato-carbohidrato, lo que podría maximizar o minimizar la unión de la proteína S a la célula hospedera (71).

4.2. Unión molecular del SARS-CoV-2 a su célula hospedera

La subunidad S1 de la proteína S se subdivide a su vez en dos dominios denominados S1A y S1B, el primero de ellos corresponde a la región N-terminal de la cadena polipeptídica o también denominado dominio N-terminal (NTD, por N-Terminal Domain), que en la mayoría de los coronavirus interactúa con glicoproteínas que tienen moléculas de ácido siálico en el extremo distal de la porción de glucano (72). El dominio S1B (RBD, por Receptor-Binding Domain) por su parte, se une al receptor ACE2, reconocida como la principal ruta para lograr la infección de la célula hospedera (73).

Estudios realizados en otras especies de coronavirus como MERS-CoV mostraron que la interacción de su RBD con su receptor parece aumentar por la unión previa de su NTD a los sialósidos (74), pero aún no se sabe si se utilizan ambos dominios para la entrada viral en el resto de coronavirus de mamíferos (Figura 11). Por contraparte, se ha informado que SARS-CoV-1 no tendría afinidad de unión por el ácido siálico (71), característica que podría extenderse al SARS-CoV-2.

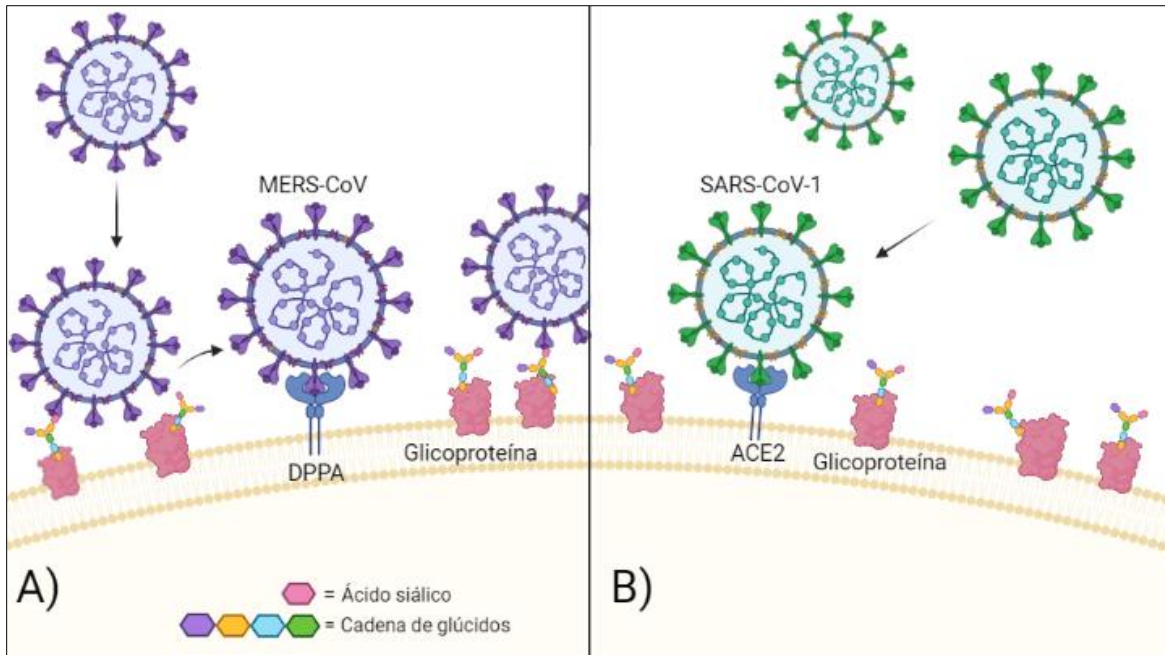


Figura 11. Interacción del NTD de la proteína de unión con sialósidos. A) Interacción de NTD con glicoproteínas formadas por ácido siálico, previo a unión de RBD a su receptor DPPA en infección por MERS-CoV. B) SARS-CoV-1 no presenta afinidad hacia sialósidos. Fuente: Creación propia. Camilo,M (2022)

4.3. Relación molecular entre antígenos ABH y SARS-CoV-2

Como ya se ha descrito, las personas con ciertos grupos sanguíneos ABO son más susceptibles a diversos tipos de infección, por ejemplo, los grupos sanguíneos A y B tienen una mayor predisposición a desarrollar malaria grave, mientras que el grupo O confiere resistencia al protozooario. Sin embargo, los mecanismos moleculares involucrados en la relación entre el grupo ABO y las enfermedades son más especulativos que concretos.

Para hallar una respuesta a esta interrogante, un grupo de científicos analizó el patrón de reacción entre tres proteínas que se unen específicamente a sialósidos y eritrocitos humanos que representaban los cuatro fenotipos sanguíneos ABO, observando que estas reaccionaban con mayor fuerza a los tipos celulares A, B y AB, con mayor preferencia hacia el tipo A y

menor hacia el tipo O (75). Luego, al usar glicosidasas que convirtieron los determinantes A y B en H, las interacciones proteína-ligando de sialósidos disminuyeron a niveles similares a los originales del tipo O.

De esta forma se propuso un modelo donde los antígenos sanguíneos modulan la distribución de sialósidos en la membrana plasmática, con los antígenos A y B estimulando la formación de carbohidratos, mientras que el antígeno H no provocaría este efecto. Esto se explicaría por la interacción carbohidrato-carbohidrato entre los determinantes sanguíneos ABO y los glucanos que contienen ácido siálico, pudiendo influir indirectamente en el reconocimiento y comunicación celular (71).

Por otra parte, existe evidencia de que los antígenos ABH pueden modular las interacciones celulares sin ser un ligando directo, ya que pueden estabilizar otros glucanos de la superficie celular, haciendo que estos se encuentren más accesibles para la unión a proteínas (75). Este modelo plantea que los sialósidos y los antígenos ABH se organizan en la membrana en forma de “parches de sacáridos” con distribuciones variables según el grupo sanguíneo (Figura 12), donde en glóbulos rojos tipo A los antígenos se localizarían en la periferia del grupo, mientras que los sialósidos formarían un grupo continuo, lo cual ayudaría a generar un aumento en la concentración local de estos últimos, que facilitaría su reconocimiento por parte de proteínas. En glóbulos rojos tipo B, en cambio, los antígenos B se localizarían en el centro del grupo rodeado de sialósidos, pudiendo causar un problema de interferencia en la unión de proteínas a estos últimos. Finalmente, en glóbulos rojos tipo O ocurre un fenómeno en que se forman pequeños grupos de sialósidos, que pueden no incluir el antígeno H, lo cual dificulta aún más su reconocimiento y unión a proteínas debido a su baja densidad en la membrana celular (75, 76).

Dicha modulación se produciría por la estabilización que causa la interacción carbohidrato-carbohidrato, producida entre los ácidos siálicos y los sacáridos terminales que conforman los antígenos A y B, no así con el antígeno H, lo cual explica la menor distribución de sialósidos a nivel de membrana celular en pacientes con grupo sanguíneo O y refuerza la hipótesis de que estas personas presentan un factor protector (75).

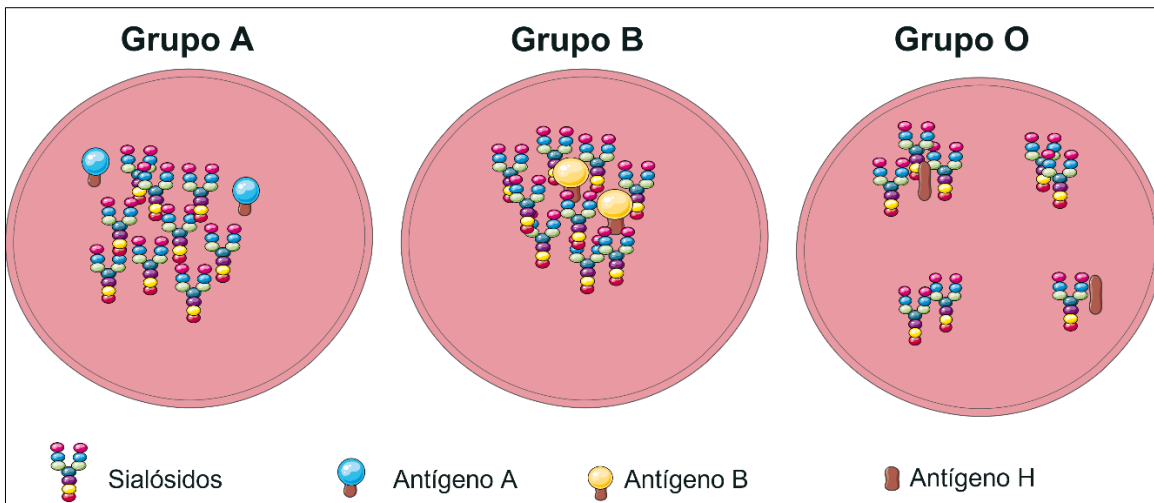


Figura 12. Modelo de “parches de sacáridos” agrupados en membrana de glóbulos rojos según grupo sanguíneo. Los glucanos sialilados y los antígenos del grupo sanguíneo ABH se organizan en grupos en las membranas de los glóbulos rojos. Estos grupos se estabilizan mediante interacciones carbohidrato-carbohidrato con los sacáridos terminales tipo A y B, efecto no mostrado en el tipo O. Fuente: Creación propia, Camilo.M (2022)

El estudio de la relación entre el riesgo de contraer COVID-19 y el grupo sanguíneo ABO Rh fue uno de los primeros análisis realizados por muchos investigadores durante el inicio de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, todos ellos motivados por la idea de indagar en posibles factores de riesgo que pudiesen ser considerados para tomar mejores medidas preventivas y frenar el avance del brote.

De los diversos estudios revisados en este documento se desprenden algunos resultados que resultan común para la gran mayoría, como el hecho de que el grupo sanguíneo A se asocia a un mayor riesgo de contraer la enfermedad, mientras que el grupo sanguíneo O se asoció a una disminución del riesgo, describiendo incluso algunos mecanismos que podrían actuar como factor protector para las personas pertenecientes a este grupo. De igual forma, se reportó que la presencia del antígeno D del sistema Rh sería un factor de riesgo tanto para la infección como para la hospitalización e incluso el requerimiento de intubación en los casos más graves. Sin embargo, cuando se compararon los datos respecto a la tasa de mortalidad por COVID-19 según grupo sanguíneo, no se evidenció una relación

estadísticamente significativa, por lo que se puede inferir que los sistemas sanguíneos ABO y Rh no guardan relación con el riesgo de muerte por la enfermedad.

Una asociación similar con el sistema sanguíneo ABO fue planteada el año 2003 durante el brote de SARS-CoV-1, pero en dicha ocasión no se describieron mecanismos que explicasen la menor susceptibilidad del grupo sanguíneo O versus el resto de los grupos no O. En cambio, durante el desarrollo de la actual pandemia por COVID-19 se propusieron algunos mecanismos que serían protectores para las personas con grupo sanguíneo O, planteando que la presencia de anticuerpos anti-A inhibirían la unión de la proteína S con ACE2, mismo efecto que causaría la presencia de anticuerpos contra antígenos ABO, adquiridos durante la replicación en un anterior hospedero y desarrollados en la membrana viral, los que actuarían contra el virus y por lo tanto, impedirían la unión con ACE2.

Dadas las condiciones sanitarias al inicio de la pandemia, los primeros estudios que relacionaban como factor de riesgo el grupo sanguíneo ABO Rh con COVID-19, se basaron en la realización de pruebas estadísticas, utilizando principalmente información recopilada de los propios centros hospitalarios y sus bases de datos. Con el paso del tiempo y el mejoramiento de las condiciones sanitarias, a la fecha se han planteado solo algunos posibles mecanismos protectores o de riesgo, que explicarían la mayor prevalencia de la enfermedad en el grupo A y Rh positivos y otros mecanismos que generan un factor protector para los grupos O y Rh negativo, pero no existen pruebas concretas que demuestren dichas teorías, por lo que nuevos estudios referentes a este tema serán necesarios para corroborar esta información.

CONCLUSIONES

1. Basado en los resultados estadísticamente significativos se confirma la relación entre el riesgo de contagio por COVID-19 y el grupo sanguíneo ABO-Rh.

2. La evidencia muestra que el grupo sanguíneo A presenta un riesgo significativamente mayor al contagio por COVID-19, mientras que el grupo sanguíneo O presenta un riesgo significativamente menor.

3. En cuanto al factor Rh, el grupo Rh positivo presenta un riesgo significativamente mayor a la infección y hospitalización por COVID-19.

4. Hasta el momento, no es posible confirmar una relación entre la mortalidad por COVID-19 y el grupo sanguíneo ABO-Rh, debido a que los estudios de tasa de mortalidad no son concluyentes

5. A la fecha no existe evidencia empírica de los mecanismos antigénicos del sistema sanguíneo ABO Rh planteados y su asociación con SARS-CoV-2, por lo que se requieren más estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia JA, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-81.
2. Mortality analyses Johns Hopkins University & Medicine. 2020 [Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>].
3. Mahase E. Covid-19: Why are age and obesity risk factors for serious disease? *Bmj-British Medical Journal*. 2020;371:2.
4. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PK, Ng MH, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *Jama*. 293. United States 2005; 1450:1.
5. Lian Y, Pavenski K, Saidenberg E, Branch D. Blood group antigens and normal red blood cell physiology: a Canadian blood services research and development symposium. *ScienceDirect: Transfusion Medicine Reviews*; 2009:292-309.
6. Svensson L, Hult AK, Stamps R, Ångström J, Teneberg S, Storry JR, et al. Forssman expression on human erythrocytes: biochemical and genetic evidence of a new histo-blood group system. *Blood*. 2013;121(8):1459-68.
7. ISBT. Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology [on line]. [isbtweb.org](https://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology).2020 [01-Jun-2021]. Available from: <https://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology>.
8. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. *Blood*. 2000;95(2):375-87.
9. Dean L. ABO Blood Group. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, et al., editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
10. Vásquez M, Maldonado M. *Sistemas sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica*. 1 ed. Talca, Chile: Universidad de Talca; 2012.

11. Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group: old dogma, new perspectives. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(8):1545-53.
12. Kominato Y, Sano R, Takahashi Y, Hayakawa A, Ogasawara K. Human ABO gene transcriptional regulation. *Transfusion*. 2020;60(4):860-9.
13. Uwaezuoke SN, Eze JN, Ayuk AC, Ndu IK. ABO histo-blood group and risk of respiratory atopy in children: a review of published evidence. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2018;9:73-9.
14. Cortés A, León G, Muñoz M, Jaramillo S. *Aplicaciones y Practica de la Medicina Transfusional*. 1a Edición ed. Cali, Colombia: GCIAMT; 2012.
15. Ewald DR, Sumner SCJ. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2016;8(6):517-35.
16. Zhang YJ, Garner R, Salehi S, La Rocca M, Duncan D. Association between ABO blood types and coronavirus disease 2019 (COVID-19), genetic associations, and underlying molecular mechanisms: a literature review of 23 studies. *Annals of Hematology*. 2021;100(5):1123-32.
17. Almeida J, Tyrrel D. The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses that Grow in Organ Culture. 1967;1 175 - 8.
18. Mahase E. Covid-19: First coronavirus was described in The BMJ in 1965. *BMJ*. 2020;1547.
19. ICTV. Taxonomy History talk.ictvonline.org2021 [04 de Mayo. 2021]. Available from: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=202006129.
20. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10):1686-97.
21. Bačenková D, Trebuňová M, Špakovská T, Schnitzer M, Bednarčíková L, Živčák J. Comparison of Selected Characteristics of SARS-CoV-2, SARS-CoV, and HCoV-NL63. *Applied Sciences*. 2021;11(4):1497.
22. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11(12):836-48.
23. Salud OMdl. COVID-19: cronología de la actualización de la OMS: Organización Mundial de la Salud; 2020 [updated 27 de abril de 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.

24. Salud OPdl. Alerta epidemiológica. Nuevo coronavirus (nCoV). Organización Panamericana de la Salud; 16 de enero, 2020.
25. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265.
26. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-33.
27. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536-44.
28. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):418-23.
29. Masters PS. *The Molecular Biology of Coronaviruses*. Elsevier; 2006. p. 193-292.
30. Rogstam A, Nyblom M, Christensen S, Sele C, Talibov VO, Lindvall T, et al. Crystal Structure of Non-Structural Protein 10 from Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):15.
31. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2020;85:104502.
32. Liu X, Liu C, Liu G, Luo WX, Xia NS. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics*. 2020;10(17):7821-35.
33. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;324(8):782.
34. Mirtaleb MS, Mirtaleb AH, Nosrati H, Heshmatnia J, Falak R, Zolfaghari Emameh R. Potential therapeutic agents to COVID-19: An update review on antiviral therapy, immunotherapy, and cell therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;138:111518.
35. Omar B, Maryam H, Nasreddine EO, Abdelaali B, Fatima-Ezzahrae G, Taoufiq B, et al. Molecular Structure, Pathophysiology, and Diagnosis of COVID-19. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2020;11(3):10215-37.

36. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;383:393-5.
37. Christensen BB, Azar MM, Turbett SE. Laboratory Diagnosis for SARS-CoV-2 Infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(2):327-47.
38. Al Noman A, Islam MS, Sana S, Mondal P, Meem RI, Rana S, et al. A review of the genome, epidemiology, clinical features, prevention, and treatment scenario of COVID-19: Bangladesh aspects. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2021;15(1):8.
39. Xiong B, He L-M, Qin Y-Y, Du H, Zhan Z, Zhou Y-H, et al. Effectiveness of adjunctive corticosteroid therapy in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(15):3546-58.
40. Carrillo-Esper R, Mejía-Gómez L, Monares-Zepeda E, Chavarría-Martínez U, Díaz-Carrillo A, Ayala-León M, et al. Abordaje hemodinámico y ventilatorio en pacientes con COVID-19. *Cirugía y Cirujanos*. 2020;88(6):805-817.
41. Álvarez-Maldonado P, Hernández-Ríos G, Ambríz-Mondragón JC, Gordillo-Mena JA, Morales-Serrano DF, Reding-Bernal A, et al. Characteristics and mortality of Mexican patients with COVID-19 and mechanical ventilation. *Gac Med Mex*. 2021;157(1):97-101.
42. Salud Md. Reporte diario, 26 de abril de 2021. In: *Coronavirus PdA*, editor. gob.cl/2021. p. 7.
43. Janik E, Niemcewicz M, Podogrocki M, Majsterek I, Bijak M. The Emerging Concern and Interest SARS-CoV-2 Variants. *Pathogens*. 2021;10(6).
44. Dholariya S, Parchwani DN, Singh R, Sonagra A, Motiani A, Patel D. Notable and Emerging Variants of SARS-CoV-2 Virus: A Quick Glance. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2021;36(4):451-8.
45. Salud OMdl. Neumonía de causa desconocida - China Organización Mundial de la Salud2020 [cited 2022 09 de febrero]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>.
46. Dabanch J. Emergencia de sars-cov-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021;32(1):14-9.

47. Visualizador de datos de los efectos de la pandemia en el país y sus regiones [Internet]. CMM. 2022 [cited 13 de abril, 2022]. Available from: <https://covid-19vis.cmm.uchile.cl/geo>.
48. Medicine JHU. MORTALITY ANALYSES Johns Hopkins University & Medicine2022 [cited 2022 April 13]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
49. Salud Md. Situación Nacional de COVID-19 en Chile www.gob.cl2022 [cited 2022 15 de junio]. Available from: <https://www.gob.cl/pasoapaso/cifrasoficiales/>.
50. Salud Md. Situación Nacional de COVID-19 en Chile www.gob.cl2022 [cited 2022 15 de mayo]. Available from: <https://www.gob.cl/pasoapaso/cifrasoficiales/>.
51. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.
52. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
53. Li JY, Wang XF, Chen J, Cai Y, Deng AP, Yang M. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *British Journal of Haematology*. 2020;190(1):24-7.
54. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nature Communications*. 2020;11(1):6.
55. Collins F. Estudio de asociación de genoma completo (GWAS) Internet: National Human Genome Research Institute; [cited 2021 24 de mayo de 2021]. Available from: [https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Estudio-de-asociacion-de-genoma-completo#:~:text=%E2%80%8B%20Estudio%20de%20asociaci%C3%B3n%20de%20genoma%20completo%20\(GWAS\)&text=El%20m%C3%A9todo%20implica%20el%20an%C3%A1lisis,la%20presencia%20de%20una%20enfermedad](https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Estudio-de-asociacion-de-genoma-completo#:~:text=%E2%80%8B%20Estudio%20de%20asociaci%C3%B3n%20de%20genoma%20completo%20(GWAS)&text=El%20m%C3%A9todo%20implica%20el%20an%C3%A1lisis,la%20presencia%20de%20una%20enfermedad).
56. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(16):1522-34.
57. Guillon P, Clement M, Sebillé V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoen-Clouet N, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV Spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*. 2008;18(12):1085-93.

58. Huang L, Shi Y, Gong B, Jiang L, Zhang Z, Liu X, et al. Dynamic blood single-cell immune responses in patients with COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1).
59. Ad'Hiah AH, Abdullah MH, Alsudani MY, Shnawa RMS, Al-Sa'Ady AJR, Allami RH, et al. Association between ABO blood groups and susceptibility to COVID-19: profile of age and gender in Iraqi patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2020;21(1).
60. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness. *Annals of Internal Medicine*. 2020;174(3):308-15.
61. Zalba Marcos S, Antelo ML, Galbete A, Etayo M, Ongay E, García-Erce JA. Infection and thrombosis associated with COVID-19: Possible role of the ABO blood group. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2020;155(8):340-3.
62. Solmaz İ, Araç S. ABO blood groups in COVID-19 patients; Cross-sectional study. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(4):13927.
63. Barnkob MB, Pottegård A, Støvring H, Haunstrup TM, Homburg K, Larsen R, et al. Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Advances*. 2020;4(20):4990-3.
64. Flegr J. Influence of latent *Toxoplasma* infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the *Toxoplasma*–human model in studying the manipulation hypothesis. *Journal of Experimental Biology*. 2013;216(1):127-33.
65. Bhandari P, Durrance RJ, Bhuti P, Salama C. Analysis of ABO and Rh Blood Type Association With Acute COVID-19 Infection in Hospitalized Patients: A Superficial Association Among a Multitude of Established Confounders. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(12):809-15.
66. Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W, et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev*. 2021;48:100785.
67. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Park AL. ABO Blood Group, SARS-CoV-2 Infection, and Risk of Venous Thromboembolism: Population-Based Cohort Study. *Clinical and Applied Thrombosis-Hemostasis*. 2021;27:4.

68. Yaylacı S, Dheir H, İşsever K, Genc AB, Şenocak D, Kocayigit H, et al. The effect of abo and rh blood group antigens on admission to intensive care unit and mortality in patients with COVID-19 infection. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66(2):86-90.
69. Anderson JL, May HT, Knight S, Bair TL, Horne BD, Knowlton KU. Association of Rhesus factor blood type with risk of . *British Journal of Haematology*. 2022;197(5):573-575.
70. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020;16(3):434-40.
71. Silva-Filho JC, Melo CGFd, Oliveira Jld. The influence of ABO blood groups on COVID-19 susceptibility and severity: A molecular hypothesis based on carbohydrate-carbohydrate interactions. *Medical Hypotheses*. 2020;144:110155.
72. Tortorici MA, Walls AC, Lang Y, Wang C, Li Z, Koerhuis D, et al. Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2019;26(6):481-9.
73. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8.
74. Park Y-J, Walls AC, Wang Z, Sauer MM, Li W, Tortorici MA, et al. Structures of MERS-CoV spike glycoprotein in complex with sialoside attachment receptors. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2019;26(12):1151-7.
75. Cohen M, Hurtado-Ziola N, Varki A. ABO blood group glycans modulate sialic acid recognition on erythrocytes. *Blood*. 2009;114(17):3668-76.
76. Bhide GP, Colley KJ. Sialylation of N-glycans: mechanism, cellular compartmentalization and function. *Histochemistry and Cell Biology*. 2017;147(2):149-74.