

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

# **TESIS DOCTORAL**

**Modalidad por compendio de publicaciones**

**Importancia del perfil inflamatorio-molecular  
en la infección por SARS-COV-2 y su relación  
con el grupo sanguíneo ABO.**

**ÁLVARO TAMAYO VELASCO**

**Valladolid, 2022**





---

Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**IMPORTANCIA DEL PERFIL INFLAMATORIO-  
MOLECULAR EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y  
SU RELACIÓN CON EL GRUPO SANGUÍNEO ABO.**

**Modalidad por compendio de publicaciones**

Presentada por D. Álvaro Tamayo Velasco para optar al  
grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Francisco Javier Álvarez González

Dra. María Jesús Peñarrubia Ponce



**Esta tesis doctoral ha sido posible gracias a:**

*La financiación obtenida con la concesión del proyecto de investigación perteneciente a la convocatoria extraordinaria sobre el SARS-CoV-2 y la enfermedad por COVID-19 del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII):*

*-Número de expediente: COV20/00491.*

*-Título: Evolución del perfil inflamatorio y estatus redox en pacientes con COVID-19: ¿Posibles dianas terapéuticas?*

*-Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III*

*-Resolución aprobada: 30/04/20*

*-Importe concedido: 91.000 euros*

*-Duración del proyecto: 1 año*



*A quienes no hace falta nombrar*





## AGRADECIMIENTOS

*Desde bien pequeño he tenido la ilusión de ser médico, doctor y el mejor profesional posible. El tiempo ha pasado, qué duda cabe. Ahora que me veo ante la culminación de una de mis aspiraciones, pienso en todo el mundo que ha formado y siempre formará parte de este camino.*

*En primer lugar, mil gracias a mis directores de tesis doctoral, la Dra. Peñarrubia y el Dr. Álvarez, por vuestra cercanía, facilidad y apoyo constante en los pasos dados a lo largo de esta investigación. Vuestros consejos, siempre acertados, se han transformado en excelentes resultados profesionales y personales.*

*La pandemia debida al COVID-19 supuso retos a toda la humanidad, mayores si cabe al personal sanitario. En este punto, centrándonos en el desarrollo de este proyecto, que trataba de mejorar el conocimiento sobre el SARS-CoV-2, no tendría espacio para agradecer a todas las personas que han aportado su granito de arena para que esta investigación se hiciese realidad. Al servicio de Hematología y Hemoterapia del HCUV, mi servicio, mi casa; donde el personal médico, de enfermería y técnico han sumado sus esfuerzos en este tema. Resaltar el apoyo de Carolina, por su interés y preocupación mostrados a lo largo de mi formación. También, a Nacho y Sonia, de la sección de Inmunohematología. A la Unidad de Apoyo a la Investigación del HCUV donde, especialmente Hugo y Pedro, en los momentos más complicados de la pandemia participasteis activamente en la recogida, almacenaje y análisis de muestras y resultados que, a la postre, han sido vitales en esta investigación. Al IBGM, donde el apoyo y predisposición mostrados, liderados por David Bernardo, han sido necesarios para alcanzar estos éxitos. No me olvido del resto de profesionales y servicios hospitalarios involucrados, permitiéndome resaltar al Servicio de Medicina Interna y Servicio de Anestesiología y Reanimación.*

*Por supuesto, gracias a los pacientes. Con la cesión de sus muestras sanguíneas, de forma desinteresada y en momentos realmente complicados, han aportado luz al mejor conocimiento de esta nueva enfermedad.*

*Gracias a mis amigos, esos que siempre han estado, están y estarán ahí creyendo en mis capacidades y con los que formo un equipo inseparable.*

*A mi imprescindible en la vida, a ti, Marta. Agradecerte tu apoyo incondicional como persona, compañera, amiga, confidente. Juntos sumamos. Sin tu ayuda y buenos consejos tanto profesionales como personales no hubiese sido posible la consecución de este logro, que, sin duda, es compartido. Básica, también, la confianza y ánimo depositados por tus padres.*

*¡Y mi familia, qué decir de mi familia! Si a alguien debo el estar escribiendo estas líneas es a aquellos que me transmitieron su vocación por la medicina y me han formado como persona. Mis padres, doctores en Medicina y enormemente ilusionados por verme crecer compartiendo su misma pasión.*

*Mamá, gracias por estimularme, formarme, enseñarme e inculcarme valores únicos desde que tuve uso de razón. Aspectos vitales que me han permitido superar los retos hasta ahora acontecidos.*

*Papá, has sido, eres y serás mi referencia como profesional y persona. Tu conocimiento, aprendizaje constante, devoción por la investigación y buena praxis médica han permitido que vea mi trabajo con ilusión y disfrute cada momento de lo que hago.*

*Jimena, hermanita, sin duda tenernos el uno al otro nos ha hecho más fuertes y mejores personas.*

*Por supuesto, gracias al conjunto de la familia, tíos, primos y resto de personas que han facilitado y ayudado en mi formación. Tampoco puedo olvidar a los que nos dejaron. Especialmente, quiero referirme a mis abuelos, tío Roberto, tía Conchita y tía Gloria, que siempre lucharon por mi futuro y, ahora, se enorgullecerían de poder vivir este momento conmigo.*

*La incertidumbre mueve el mundo*



# ÍNDICE

- ABREVIATURAS .....	3
- RESUMEN .....	5
<b>A) INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
I. Características clínico-biológicas de los coronavirus.....	13
II. Brotes y epidemias causadas por los coronavirus .....	21
III. Relación del grupo sanguíneo ABO con enfermedades e infecciones .....	32
<b>B) JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>C) HIPÓTESIS .....</b>	<b>47</b>
<b>D) OBJETIVOS .....</b>	<b>51</b>
<b>E) RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
<i>Artículo 1</i> .....	61
<i>Artículo 2</i> .....	77
<i>Artículo 3</i> .....	103
<i>Artículo 4</i> .....	111
<i>Artículo 5</i> .....	121
<b>F) CONCLUSIONES .....</b>	<b>139</b>
<b>G) RENDIMIENTO CIENTÍFICO .....</b>	<b>143</b>
<b>H) BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>155</b>



# ABREVIATURAS

- *3CLpro*: 3C-like protease
- *a.C.*: antes de Cristo
- *ACE2*: enzima convertidora de angiotensina 2
- *ADN*: ácido desoxirribonucleico
- *ARN*: ácido ribonucleico
- *CoV*: coronavirus
- *COVID-19*: coronavirus disease 19
- *DPP4*: dipeptidil peptidasa 4
- *E*: envoltura
- *EHA*: European Hematology Association
- *EHRN*: enfermedad hemolítica del recién nacido
- *FvW*: factor von Willebrand
- *Fy*: Duffy
- *Gal*: galactosa
- *HCoV*: human coronavirus
- *HGF*: Hepatocyte Growth Factor
- *ICAM-1*: intercellular adhesion molecule 1
- *IFN*: interferón
- *Ig*: inmunoglobulina
- *IL*: interleuquina
- *IP-10*: Interferon- $\gamma$ -Inducible Protein 10
- *Jk*: Kidd
- *K*: Kell

- *kDa*: kilodalton
- *Le*: Lewis
- *LMA*: leucemia mieloide aguda
- *Lu*: Lutheran
- *M*: membrana
- *MERS*: Middle East Respiratory Syndrome
- *Mpro*: main protease
- *N*: nucleocápside
- *Nsp3*: multi-domain non-structural protein 3
- *PTI*: púrpura trombocitopénica inmune
- *Rh*: Rhesus
- *S*: spike
- *SARS-CoV-2*: Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2
- *SCLHH*: Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia
- *SEHH*: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
- *SETS*: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular
- *SIDA*: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- *SNPs*: single nucleotide polymorphisms
- *TNF- $\alpha$* : factor de necrosis tumoral alfa
- *VIH*: virus de la inmunodeficiencia humana



# **RESUMEN**

**Tesis presentada por modalidad por compendio de publicaciones**

## ***INTRODUCCIÓN***

La aparición del SARS-CoV-2 en China en diciembre de 2019 junto con su expansión mundial, ha generado una necesidad de conocimiento acerca de esta nueva infección viral. En nuestro país, los datos nacionales oficiales a 25 de marzo de 2020 registraban 47.610 casos diagnosticados con 3.434 fallecidos, suponiendo una tasa de mortalidad del 7,21%.

Estudios iniciales asociaron una disregulación de la respuesta inmunitaria con hipersecreción de citoquinas, una linfopenia marcada, un estatus protrombótico y una endotelitis. Se empezaba a detallar también el mecanismo de replicación viral, pareciendo ser la ACE2, al igual que en el SARS-CoV, el receptor de la célula huésped empleado por el virus. Además, en ese momento el grupo sanguíneo ABO comenzó a relacionarse con la susceptibilidad y severidad a la infección. El grupo sanguíneo A asocia unas características intrínsecas protrombóticas e inflamatorias, aspectos superponibles a la presentación clínica de la nueva infección por SARS-CoV-2. Por otro lado, la poliespecificidad de los anticuerpos naturales a antígenos diversos en el ser humano es ampliamente conocida.

Sin embargo, pareciendo razonable una relación entre el sistema ABO y el nuevo SARS-CoV-2, el desconocimiento y necesidad de estudios específicos sobre esta interacción eran necesarios. Para ello, se requerían nuevas investigaciones que incluyesen un mayor tamaño muestral, el análisis de varios momentos evolutivos en el transcurso del ingreso hospitalario y el análisis de un amplio conjunto de biomarcadores relacionados con la respuesta inmunitaria.

## ***OBJETIVO***

Estudiar la respuesta inflamatoria-molecular de la infección por SARS-CoV-2 para identificar biomarcadores diagnósticos, pronósticos y evaluar la implicación del grupo sanguíneo ABO en la modulación de esta respuesta inflamatoria, la susceptibilidad y la gravedad de esta infección.

## **METODOLOGÍA**

Estudio prospectivo y consecutivo de 108 pacientes COVID-19 ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España) que fueron reclutados entre el 24 de marzo y el 11 de abril de 2020. Además, también se incluyeron 28 controles sanos. Mediante tecnología Luminex se analizó, por duplicado, el plasma de los controles y cada paciente al ingreso y a los 6 días de estancia hospitalaria para cuantificar 45 mediadores solubles (*kit 45-plex Human XL Cytokine Luminex Performance Panel (R&D)*). La determinación del grupo sanguíneo ABO se realizó en un analizador completamente automatizado (*Erytra® Automated System for Blood Typing*) usando tarjetas DG Gel®. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Clínica del Hospital (cod: PI 20-1717). Para los análisis estadísticos se emplearon tanto el paquete estadístico *Software IBM SPSS Statistics (SPSS) versión 25* como el paquete estadístico R versión 4.0.2 (*R Core Team; Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria*).

## **RESULTADOS**

- Artículo 1: Los pacientes con COVID-19 mostraron diferentes niveles en múltiples citoquinas en comparación con los pacientes control. La IP-10 identificó con precisión a pacientes que requirieron ingreso hospitalario [AUC: 0,962; IC95% (0,933–0,992);  $p < 0,001$ ]. Los resultados fueron validados en una cohorte independiente mediante análisis multivariante [OR: 25.573; 95%CI (8.127–80.469);  $p < 0,001$ ] y AUROC [AUC: 0.900; 95%CI (0.846–0.954);  $p < 0,001$ ]. Además, niveles plasmáticos de IP-10 superiores a 173,35 pg/mL identificaron el COVID-19 con mayor sensibilidad (86,20%) que la primera PCR de SARS-CoV-2.
- Artículo 2: Altos niveles de HGF se asociaron con pacientes críticos [OR: 3,51; IC95% (1,95–6,33);  $p < 0,001$ ]. Además, la elevación de la IL-1 $\alpha$  [OR: 1,36; IC95% (1,07–1,73;  $p = 0,01$ ] y niveles bajos de IL-27 [OR: 0,58; IC95% (0,39–0,85);  $p < 0,005$ ] aumentaron considerablemente el riesgo de terminar en el grupo severo. Este modelo fue especialmente sensible para predecir al paciente crítico [AUC: 0,794; especificidad: 69,74%; sensibilidad: 81,25%]. La elevación de la HGF y la IL-1 $\alpha$  también resultó significativa en el análisis de supervivencia ( $p = 0,033$  y  $p = 0,011$ , respectivamente).

- Artículo 3: Los pacientes del grupo sanguíneo A tuvieron un mayor índice de comorbilidad de Charlson ( $p=0,037$ ), mayor tasa de linfopenia ( $p=0,039$ ) y trombopenia ( $p=0,014$ ), así como mayor mortalidad hospitalaria ( $p=0,044$ ). El grupo sanguíneo A fue un factor independiente asociado con el índice de Charlson [B: 0,582, IC95% (0,02–1,14),  $p=0,041$ ].
- Artículo 4: La piedra angular del sistema ABO involucrada en la susceptibilidad y gravedad a la infección por SARS-CoV-2 son sus anticuerpos naturales anti-A y anti-B. Son capaces de interferir en la unión entre la proteína S del virus y la ACE2 (receptor de la célula huésped), lo que confiere protección a los pacientes con anticuerpos naturales (grupo sanguíneo O). Los títulos de anticuerpos naturales y el isotipo IgG pueden ser también determinantes en la susceptibilidad. Además, la población anciana está asociada a una peor evolución dado el descenso de anticuerpos y la regulación positiva de la expresión de ACE2 durante la senescencia.
- Artículo 5: El grupo sanguíneo O presentó un riesgo dos veces inferior de requerir ventilación mecánica o fallecer a los 28 días (*log rank*:  $p=0,042$ ). Al ingreso, todos los niveles de citoquinas estadísticamente significativos, excepto HGF, fueron más altos en los pacientes del grupo sanguíneo O, mientras que, a los 6 días de ingreso mostraron un descenso significativo, entre 20% y 40%. Por el contrario, el grupo A/B/AB presentó un mantenimiento de los niveles de citoquinas a lo largo del tiempo. HGF mostró una asociación significativa con el riesgo de intubación o mortalidad en el grupo sanguíneo no-O [OR: 4,229, IC95% (2,064–8,665),  $p<0,001$ ] y también fue el único biomarcador de mal pronóstico en pacientes del grupo sanguíneo O [OR: 8,852, IC95% (1,540–50,878),  $p=0,015$ ]. Al ingreso hospitalario, los mayores niveles de citoquinas en el grupo sanguíneo O asociaron un mejor pronóstico.

## **CONCLUSIONES**

En la infección por SARS-CoV-2, el estudio del perfil inflamatorio-molecular junto con la implicación del grupo sanguíneo ABO ha identificado marcadores diagnósticos (IP-10), pronósticos (HGF, IL-1 $\alpha$  e IL-27) y ahondado en el papel que juegan los anticuerpos del sistema ABO en la modulación de la respuesta inmune (grupo sanguíneo O asocia mayor elevación de citoquinas que condicionan un mejor pronóstico).

Las principales conclusiones derivadas de los diferentes trabajos de investigación realizados han sido las siguientes:

1. Se identificó la IP-10 como un marcador robusto en la detección precoz de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados.
2. Elevados niveles de HGF e IL-1, junto con el descenso de la IL-27 estaban fuertemente asociados con la gravedad de la enfermedad y fueron excelentes predictores de mal pronóstico. De hecho, IL-1 y HGF eran también biomarcadores de mortalidad.
3. En el contexto de una infección por SARS-CoV-2, el grupo sanguíneo A se asoció con un mayor índice de comorbilidad de Charlson así como con una mayor mortalidad a nivel hospitalario.
4. El grupo sanguíneo O asoció menores tasas de ingreso hospitalario y menor riesgo de intubación o mortalidad.
5. Los anticuerpos naturales anti-A y B del sistema ABO interfieren dificultando la unión entre la proteína S del SARS-CoV-2 y la ACE2 de la célula huésped, confiriendo una menor susceptibilidad y gravedad a los pacientes de grupo sanguíneo O.
6. El mejor pronóstico en el grupo sanguíneo O se asoció con niveles significativamente mayores de todas las citoquinas analizadas al ingreso (excepto la HGF) con un consiguiente descenso a los 6 días de estancia hospitalaria, no evidenciado en otros grupos sanguíneos.
7. La concentración plasmática de los anticuerpos, la relevancia del isotipo IgG en el grupo sanguíneo O y la regulación positiva de la expresión de la ACE2 junto con el descenso de las inmunoglobulinas en la senescencia, son otros determinantes en la severidad de la infección.

# ***INTRODUCCIÓN***



A lo largo de la historia han existido multitud de brotes, epidemias y pandemias que han supuesto un elevado número de casos y defunciones. Generalmente son zoonosis que han escalado al ser humano a través de ciertos animales que actúan como huéspedes intermedios, siendo capaces de adquirir al patógeno desde un reservorio natural[1]. Concretamente, la pandemia más devastadora en términos de mortalidad fue la Peste negra, producida por *Yersinia pestis* entre los años 1347 y 1351, causando más de 200 millones de muertes. La reciente pandemia por *coronavirus disease 19* (COVID-19) aparece ya entre las 10 más mortales de la historia[2] (Tabla 1). Coloca al *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) como el quinto patógeno causante de mortalidad debida a pandemias, sólo superado por la mencionada *Yersinia pestis*, Variola virus, Influenza virus y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)[3].

Tabla 1: Pandemias o epidemias a lo largo de la historia ordenadas según su mortalidad.

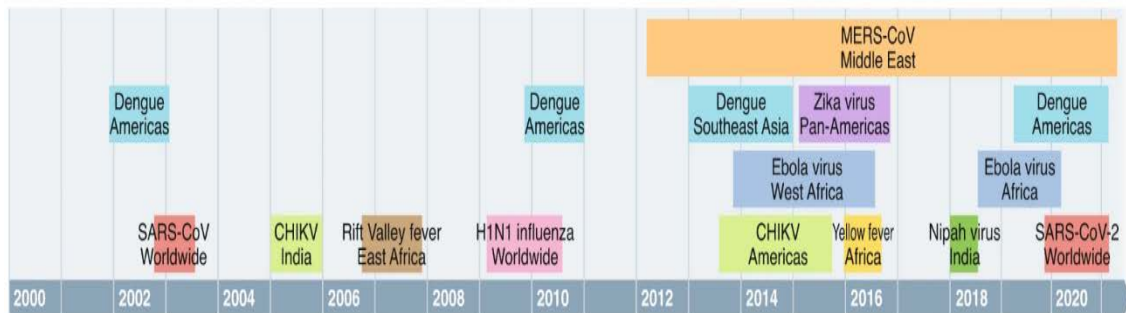
	<b>Pandemia</b>	<b>Años</b>	<b>Patógeno</b>	<b>Fallecimientos</b>
1	Peste Negra	1347-1351	<i>Yersinia pestis</i>	200 millones
2	Viruela	1520	Variola virus	56 millones
3	Gripe Española	1918-1919	Influenza virus A H1N1	40-50 millones
4	Plaga de Justiniano	541-542	<i>Yersinia pestis</i>	30-50 millones
5	SIDA	1981-Presente	VIH	25-35 millones
6	3ª Plaga Bubónica	1855	<i>Yersinia pestis</i>	12 millones
7	<b>COVID-19</b>	<b>2019-Presente</b>	<b>SARS-CoV-2</b>	<b>6,4 millones</b>
8	Peste Antonina	165-180	Desconocido	5 millones
9	Gran Plaga XVII	1600	<i>Yersinia pestis</i>	3 millones
10	Cólera	Siglo XIX	<i>Vibrio cholerae</i>	2 millones

SIDA; síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

A finales del siglo XX y culminado con los inicios del siglo XXI el mundo ha sufrido una revolución científico-tecnológica que ha favorecido el fácil contacto entre múltiples poblaciones. Es la llamada globalización. El desarrollo es evidente, sin embargo, se ha visto incrementada la propagación de infecciones a escala mundial originadas en reservorios de vida silvestre específicos de cada área geográfica[4,5].

La mayoría de estas infecciones son virales. En los últimos 20 años se han documentado más de diez epidemias o pandemias relevantes en poblaciones humanas producidas por

virus, tales como coronavirus (CoVs), alfavirus, mixovirus, filovirus, norovirus o flavivirus (*Figura 1*).



*Figura 1: Brotes de enfermedades virales a lo largo del siglo XXI[1].*

Los virus son entidades muy diversas. Una división importante es según su material genético, existiendo virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) o virus de ácido ribonucleico (ARN). Los primeros se dirigen hacia el núcleo de la célula diana, permitiendo la integración del ADN viral con el huésped. Provocan el secuestro de las enzimas de polimerasa, básicas para la replicación viral. Por el contrario, los virus ARN pueden omitir el proceso de transcripción. En este caso inyectan directamente el ARN en el citoplasma de la células huésped para la posterior transcripción y replicación de las proteínas virales[6]. La polimerasa de los virus ARN carece de la capacidad correctora existente en los virus ADN, generando altas tasas de error y menor fidelidad en su replicación. Presentan una mayor capacidad infecciosa, debido a su escaso tiempo de generación y alta tasa evolutiva. De hecho, la tasa de mutabilidad de los virus ARN es 5 veces superior con respecto a los virus ADN, alcanzando las 6 veces en comparación con la tasa de sus huéspedes celulares[7]. Cada año se identifican entre 2 y 3 nuevos virus, siendo la inmensa mayoría de ARN. Por ello, son considerados como los principales agentes etiológicos de los patógenos humanos. Se estima que sean los causantes de prácticamente la mitad de todas las enfermedades contagiosas emergentes[8].

Como hemos expuesto, los CoVs han sido responsables de 3 brotes, epidemias o pandemias en la historia, todas ellas en el siglo XXI, además de ser responsables de una gran parte de las infecciones respiratorias estacionarias de carácter leve. A continuación, analizaremos más en detalle los diferentes CoVs, focalizando los aspectos clínico-epidemiológicos de aquellos que causan infección en el ser humano.



# I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE LOS CORONAVIRUS.

## a) Clasificación

Los Coronavirus (CoVs) pertenecen al reino *Orthornavirae*, filo *Pisuviricota*, clase *Pisoniviricetes*, orden *Nidovirales*, suborden *Cornidovirineae*, familia *Coronaviridae* y subfamilia *Orthocoronavirinae*. Se incluyen en la clase IV de la clasificación de Baltimore ya que son un grupo de virus ARN, monocatenarios, envueltos y de sentido positivo. Presentan el mayor genoma viral de ARN con 30.000 bases.

Hasta mediado el año 2022 se han registrado 52 especies agrupadas en cuatro géneros: 26 especies de *Alphacoronavirus*, 14 especies de *Betacoronavirus*, 7 especies de *Gammacoronavirus* y 5 especies de *Deltacoronavirus*[9] (Figura 2).

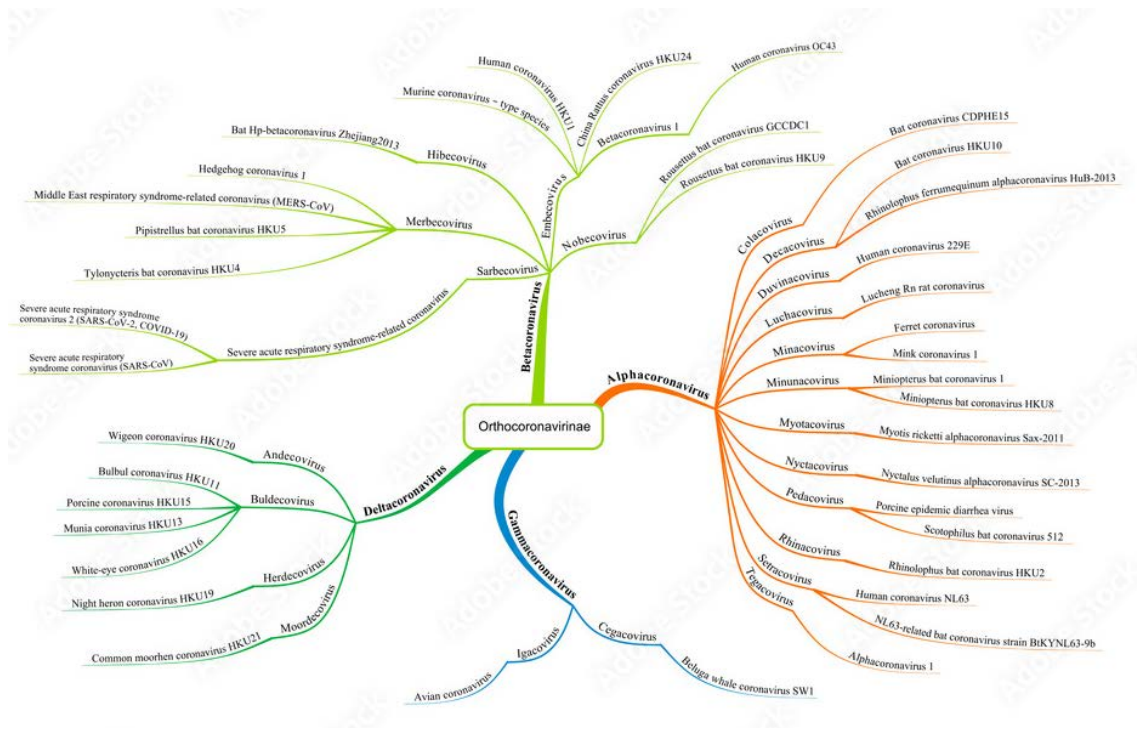


Figura 2: Género, linajes y especies de CoVs[10].

## b) Historia natural

Diversos estudios fijan la primera documentación de virus relacionados con los CoVs en el siglo IX antes de Cristo (a.C.), por medio de unos ancestros virales. Posteriormente mediante brotes y mutaciones aparecieron los cuatro géneros actualmente conocidos. En la década de 1990, el origen de los CoVs fue datado en torno al año 2400 a 3300 a.C[11].

En el siglo XVIII se documentaron los primeros indicios acerca de un contacto entre el coronavirus bovino y el ser humano. Sin embargo, no es hasta la última década del siglo XIX cuando fue datada la primera infección por CoV en el ser humano (HCoV), a pesar de no presentar una documentación microbiológica[12,13].

Debemos alcanzar la década de los 50 del siglo XX para obtener la confirmación microbiológica en el ser humano. Se trató de un CoV del género de los *Betacoronavirus*, específicamente el HCoV-OC43, relacionado estrechamente con especies de murciélagos. Fue detectado en las cavidades nasales y desde entonces han sido identificadas otras seis nuevas especies de CoVs capaces de producir infección en el ser humano[5,12,13].

#### **c) Reservorio e infecciones en especies animales**

El reservorio natural de los CoVs se encuentra en especies animales, incluyendo principalmente camellos, ganado, gatos y murciélagos. Por otro lado, existen huéspedes intermediarios capaces de transportar el virus hasta el ser humano. Suelen ser ganado y animales de compañía, como cerdos, vacas, pollos, perros y gatos. Además de actuar como intermediario, estos animales pueden desarrollar infecciones activas por CoVs, las cuales pueden acompañarse de una elevada gravedad[4].

#### **d) Infecciones en el ser humano**

Mientras que los CoVs de los géneros *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* infectan en gran medida a las aves y menormente a mamíferos, los *Alphacoronavirus* y *Betacoronavirus* son los únicos capaces de causar infección en el ser humano[14]. Únicamente se han identificado 7 especies de HCoV (*Tabla 2*).

Antes del siglo XXI y el brote de SARS-CoV, se pensaba que los CoVs causaban leves infecciones respiratorias en seres humanos. Estos correspondían al *Alphacoronavirus* HCoV-229E y al *Betacoronavirus* HCoV-OC43 identificados a mitad del siglo XX. Pasado el brote de SARS-CoV se identificaron el HCoV-NL63 y el HCoV-HKU1[5]. Las epidemias y pandemias provocadas por nuevos coronavirus humanos como fueron el MERS-CoV en 2012 y el reciente SARS-CoV-2 en 2019 han centrado los esfuerzos en la identificación, caracterización y tratamiento de estos virus.

Tabla 2: Clasificación de los Coronavirus causantes de infección en el ser humano[14].

Género	Linaje	Especie	Año	Reservorio
<i>Alpha-CoV</i>	<i>Duvinacovirus</i>	HCoV-229E	1966	Murciélago
	<i>Setracovirus</i>	HCoV-NL63	2003	Civeta / Murciélago
<i>Beta-CoV</i>	A; <i>Embecovirus</i>	HCoV-OC43	1967	Ganado
	B; <i>Sarbecovirus</i>	SARS-CoV	2002	Civeta / Murciélago
	A; <i>Embecovirus</i>	HCoV-HKU1	2005	Ratones
	C; <i>Merbecovirus</i>	MERS-CoV	2012	Camello / Murciélago
	B; <i>Sarbecovirus</i>	SARS-CoV-2	2019	Civeta / Murciélago

### e) Estructura y mecanismo de acción del virus

Al igual que el resto de virus animales, los CoVs presentan envoltura y nucleocápside. En su estructura se hallan cuatro glucoproteínas principales: glucoproteína Spike (S), de membrana (M), de envoltura (E) y de la nucleocápside (N). Además, algunos tipos de CoV presentan una proteína adicional llamada esterasa-hemaglutinina (*Figura 3*).

La **proteína S**, de entre 180 y 220 kilodaltons (kDa), forma las espículas, espigas o peplómeros responsables de la adhesión a la célula huésped. Presenta una alta N-glicosilación que, junto con una secuencia de señal N-terminal, usa para la internalización viral[5]. Presenta dos dominios fundamentales: el dominio S1 (incluye en su estructura el dominio de unión al receptor) y el dominio S2 (corresponde al tallo de la molécula)[4].

La **proteína M** es la proteína estructural más abundante del virus. Es una proteína pequeña, en torno a 25–30 kDa, con tres dominios transmembrana. Parece la responsable de dar forma al virus y contactar con la nucleocápside. Tiene un pequeño dominio externo glicosilado N-terminal y un dominio interno C-terminal mucho mayor[4].

La **proteína E** se encuentra en pequeñas cantidades dentro del virión. Es la proteína de menor tamaño, presentando en torno a 10 kDa. La mayoría de los datos sugieren que es una proteína transmembrana. Al igual que la proteína M, tiene un dominio externo N-terminal y uno interno C-terminal. Facilita el ensamblaje y la liberación del virus mediante su actividad como canal iónico. Por ello, los virus recombinantes que carecen de proteína E son menos agresivos[4].

La **proteína N** constituye la única proteína presente en la nucleocápside. Está compuesta por dos dominios separados, uno N-terminal y otro C-terminal, ambos capaces de unirse al ARN. La proteína N también está muy fosforilada, hecho que desencadena un cambio estructural capaz de mejorar la afinidad por el ARN viral frente al no viral[4]. La proteína N se une a la proteína *multi-domain non-structural protein 3* (Nsp3) y a la proteína M. Estas interacciones proteicas pueden ayudar a unir el genoma viral al complejo replicasa-transcriptasa para empaquetar el genoma encapsulado en partículas virales[15].

La **esterasa-hemaglutinina** es una proteína adicional de superficie de escaso tamaño. Está presente en algunos miembros del subgrupo A del género de los *Betacoronavirus* (también llamado subgénero *Embecovirus*)[5]. Esta proteína se une a los ácidos siálicos en las glicoproteínas de superficie y contiene actividad acetil-esterasa. Parece que estas características mejoran la internalización celular mediada por la proteína S y la propagación viral a través de las mucosas[4].

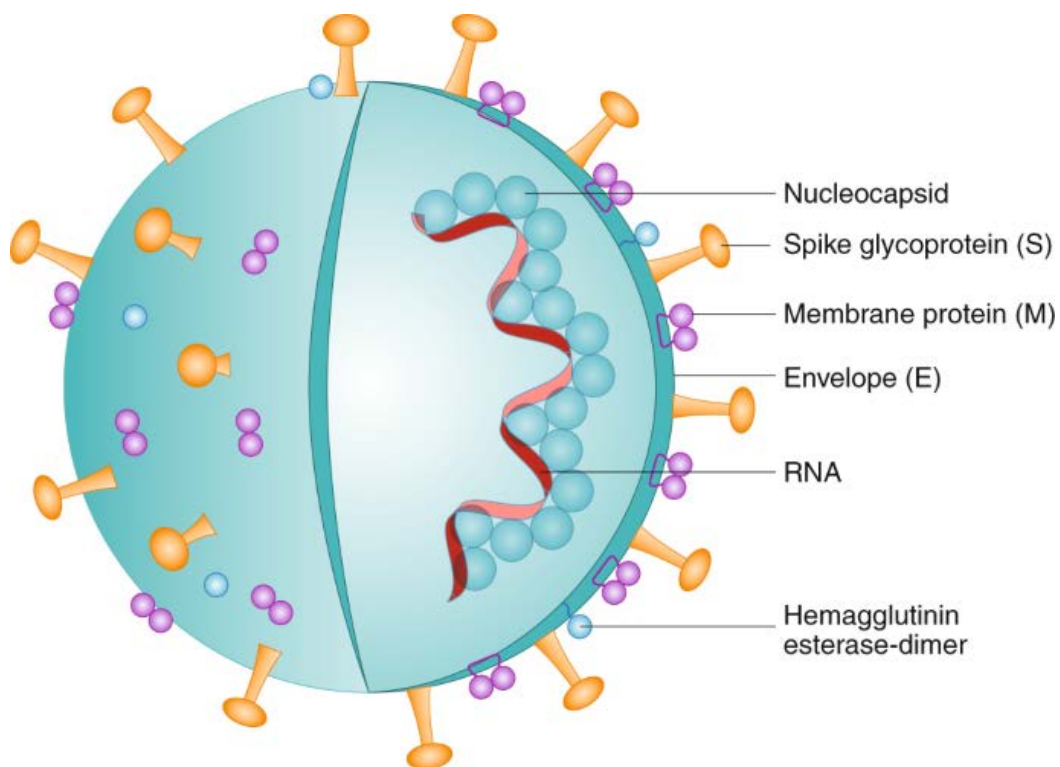


Figura 3: Representación esquemática de la estructura de los Coronavirus[16].

El inicio de la **fase de replicación viral** precisa la internalización del CoV en la célula huésped. Para ello, la glucoproteína S se adhiere a su receptor de membrana por medio de dominios de unión. Existen diversos receptores celulares para cada CoV[5].

Tras su internalización pierde su envoltura y el genoma de ARN monocatenario se libera al citoplasma. Este genoma presenta una metilación en su extremo 5' y una cola poliadenilada en el extremo 3', asemejándolo al ARN mensajero eucariota y facilitando la adherencia de los ribosomas citoplasmáticos para su posterior traducción a proteínas. La alta tasa de mutaciones, secundaria a la escasa capacidad correctora de su polimerasa, les permite adaptarse fácilmente a los cambios ambientales[17].

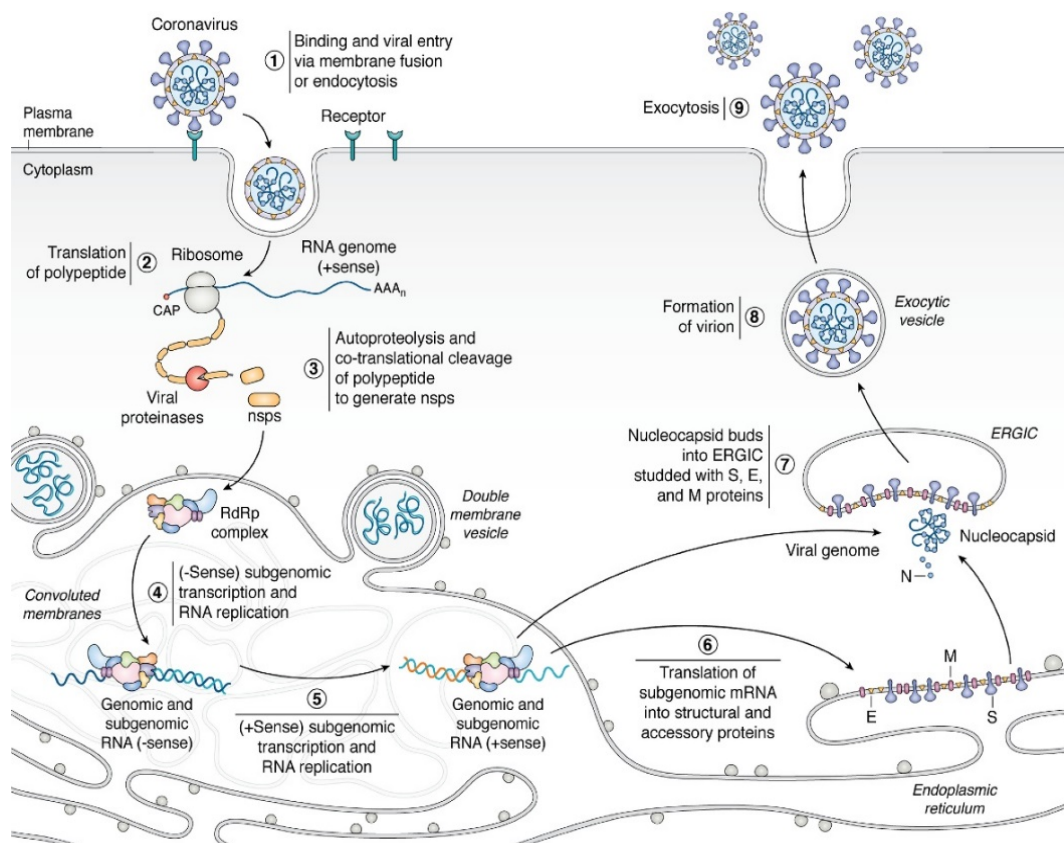
La primera proteína sintetizada es una **replicasa**. De esta manera, el genoma de ARN viral se replica a cadena negativa para posteriormente formar copias positivas que se traducen en una larga poliproteína. Esta enorme proteína necesita ser escindida por medio de una proteasa viral.

**Nsp3**, también denominada *main protease* (Mpro) o *3C-like protease* (3CLpro) es la principal proteasa de los CoVs, siendo un componente esencial del complejo de replicación/transcripción. Corta la poliproteína para dar lugar a las proteínas víricas, proceso llamado maduración de la poliproteína[18]. Esta estrategia vírica permite al virus codificar un alto número de proteínas con un escaso número de transcritos, mejorando la tasa de fallos durante la ejecución de la ARN polimerasa[19]. Nsp3 es la proteína más grande codificada por los CoVs, superando los 200 kDa de masa molecular. Presenta varios dominios que difieren ligeramente según los distintos CoVs, aunque ocho son comunes: el dominio 1 (similar a la ubiquitina), el dominio ácido rico en glutámico (también conocido como región hipervariable), un macrodominio o "dominio X", la ubiquitina, la proteasa tipo papaína 2, dominio externo Nsp3 o "dominio de dedo de zinc" y los dominios Y1 y CoV-Y (de funciones todavía desconocidas)[15]. Actualmente, esta proteasa es diana para nuevos fármacos que impidan una replicación viral eficaz[20].

Finalizada la fase de replicación y transcripción, comienza la traducción para la formación de las proteínas virales. Las glicoproteínas estructurales S, E y M se traducen para posteriormente alcanzar el retículo endoplásmico. Avanzan en la vía secretora hasta el compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC). En las membranas del ERGIC los genomas virales encapsulados en la proteína N forman los nuevos viriones maduros[21]. Estos viriones son transportados mediante vesículas y liberados por exocitosis.

Además, algunos CoVs presentan la capacidad de unir células infectadas y libres de infección formando células multinucleadas gigantes. Este mecanismo se produce por medio de la proteína S libre no ensamblada en los viriones maduros, favoreciendo la rápida propagación viral y la ineficacia de anticuerpos o fármacos contra el virus[4].

En la *Figura 4* puede apreciarse el ciclo de vida de los CoVs con las fases de entrada celular, replicación, transcripción, traducción, ensamblaje y liberación viral.



*Figura 4: Ciclo de vida viral de los Coronavirus[21].*

## f) Presentación clínica

Los CoVs, hasta la aparición del primer brote por SARS-CoV en 2003, se consideraban virus de carácter endémico y estacional en el ser humano. Según series, son los causantes de entre el 15 y 30 % de los “resfriados o catarros comunes”. Ocupan el segundo lugar a nivel mundial de incidencia en las infecciones de vías respiratorias anuales estacionarias. Únicamente los rinovirus, responsables de la mitad de estas infecciones leves, presentan mayor incidencia. Por detrás aparecen otros como el virus de la gripe, virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial, adenovirus o enterovirus[5,14].

Sus síntomas se basan en malestar general, congestión o goteo nasal, dolor de garganta, tos, cefalea leve, febrícula o fiebre no muy elevada. Es rara la tos con expectoración, la disnea o el dolor torácico, así como la fiebre elevada. La duración de los síntomas es variable, aunque suele no exceder los 3-4 días. Al igual que otras infecciones, causan una mayor severidad y morbimortalidad en pacientes de riesgo como son los recién nacidos, ancianos o pacientes inmunosuprimidos[8].

La enorme variabilidad genética es un factor fundamental en la presentación clínica de los CoVs y otros virus respiratorios[14]. Por ejemplo, mientras que la divergencia en los HCoV-229E aislados en todo el mundo es ínfima, la encontrada en el HCoV-OC43 es enormemente amplia según los diferentes años, mostrando una elevada variabilidad genética[4]. Además, el espectro de los CoVs se ha sugerido, aunque sin ninguna evidencia clara, como el desencadenante de enfermedades (especialmente autoinmunes) como la esclerosis múltiple. Por último, la especie HCoV-NL63 se ha asociado con la laringotraqueítis aguda[4,5].

Esta presentación generalmente leve y causante de los cuadros catarrales comunes ha sido diferente en los brotes surgidos por nuevos CoVs como el SARS-CoV, el MERS-CoV y evidentemente el SARS-CoV-2. De estos brotes, epidemias y pandemias junto con sus peculiaridades hablaremos detalladamente más adelante.

#### **g) Diagnóstico**

La RT-PCR constituye el método diagnóstico de elección para los CoVs. A nivel asistencial, existen ensayos de RT-PCR en tiempo real para detectar una batería de virus respiratorios en muestras de exudados nasofaríngeo. Por ejemplo, el panel respiratorio (PR-*FilmArray*) es un equipo comercial automatizado de PCR múltiple capaz de detectar simultáneamente la infección de 20 patógenos respiratorios. Además de los coronavirus humanos HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1; incluye otros 13 virus y 3 bacterias (*Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*)[22].

Ensayos serológicos son importantes cuando el ARN es difícil de aislar o no está presente, así como para estudios epidemiológicos[4]. Dada la presentación generalmente leve y autolimitada de la infección (hasta la aparición del SARS-CoV-2), a nivel clínico el



diagnóstico de coronavirus se volvía innecesario. Los test diagnósticos suelen realizarse exclusivamente en pacientes hospitalizados ya que, en la población general, la enfermedad sigue su curso natural hasta su remisión en pocos días. Sin duda, en el ambiente hospitalario es importante la correcta identificación del microorganismo para permitir un tratamiento específico, así como descartar co-infecciones que puedan comprometer fundamentalmente a pacientes de alto riesgo[4,22,23]. Tras la aparición de la pandemia por COVID-19, este hecho ha cobrado especial relevancia en pacientes hospitalizados o ambulatorios de alto riesgo como son los inmunodeprimidos.

## h) Tratamiento

El tratamiento fundamental es sintomático (hidratación abundante y antipiréticos si se acompaña de síndrome febril) y de soporte en casos de complicación, esperando la resolución del cuadro viral. Únicamente los interferones (IFN) eran parcialmente efectivos in-vitro contra los CoVs. Esta efectividad podía verse reforzada con la adición de ribavirina[5]. Los brotes de SARS y MERS favorecieron la investigación de nuevos antivirales adecuados, aunque no ha sido hasta la reciente pandemia por SARS-CoV-2 cuando se ha enfatizado la necesidad de desarrollar terapias específicas contra diferentes dianas involucradas en el ciclo celular del CoV[24]. Muchos de ellos están aún en fase de estudio y otros restringidos a personas de alto riesgo (*Figura 5*).

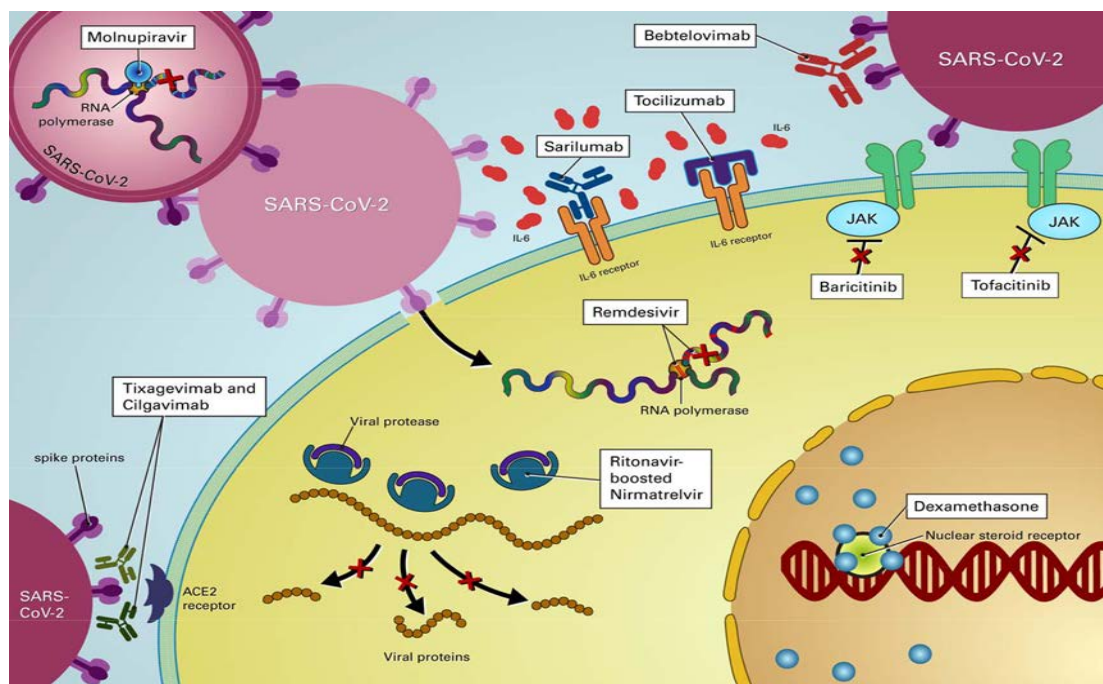


Figura 5: Principales agentes terapéuticos para prevenir y tratar el SARS-CoV-2[24].



## II. BROTES Y EPIDEMIAS CAUSADAS POR LOS CORONAVIRUS.

El salto de los CoV animales al ser humano desde un huésped intermedio o un reservorio natural es infrecuente. Aunque los CoV que infectan a los seres humanos se identificaron a mediados del siglo XX, su importancia clínica no ha sido reconocida hasta los brotes acontecidos en las últimas 2 décadas con la aparición del SARS-CoV, MERS-CoV y el reciente SARS-CoV-2. A continuación describiremos el origen, importancia y repercusión de estos brotes que han causado una importante morbimortalidad.

### a) Síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus (SARS-CoV)

El SARS es una enfermedad respiratoria aguda causada por un tipo de CoV humano. La especie SARS-CoV pertenece a los *Sarbecovirus*, uno de los 5 linajes incluidos en el género de los *Betacoronavirus*.

El caso índice de este brote fue un profesor de Nefrología de 64 años de la Universidad de Zhongshan, que llegó a Hong Kong el 21 de febrero de 2003 procedente del sur de China. Allí se hospedó en la habitación 911 del hotel Metropole durante poco más de 48 horas. Días después tuvo que ser ingresado en el Hospital Kwong Wah de Hong Kong con el supuesto diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, presentando una mala evolución clínica y falleciendo días después. De manera progresiva, hasta 16 personas que habían presentado contacto estrecho en el hotel comenzaron con sintomatología respiratoria (*Figura 6*)[5].

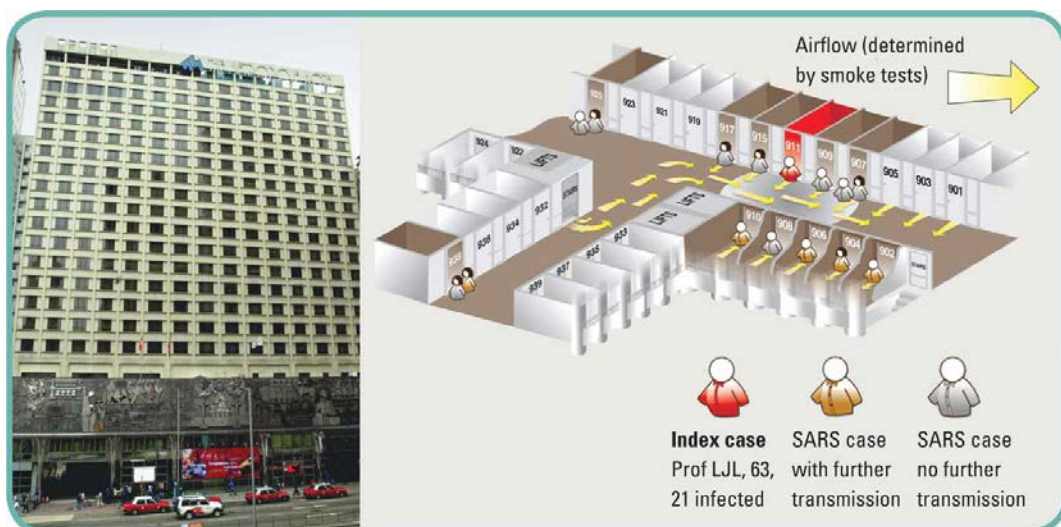


Figura 6: Hotel Metropole y esquematización del inicio del brote de SARS-CoV[25].

La mayoría de los contactos eran extranjeros que se encontraban por motivos de ocio o trabajo en China (*Figura 7*). Tres de ellos eran turistas procedentes de Singapur y que a su vuelta llevaron la enfermedad consigo. Dos más eran turistas canadienses de edad avanzada; uno falleció en Toronto tras comenzar con clínica respiratoria, contagiando previamente a varios familiares y trabajadores hospitalarios. Un hombre de negocios estadounidense inició la cadena de contagios en Hanoi, dónde fue atendido en el Hospital Francés. Dos estadounidenses más regresaron a su país con SARS. Por último, dos huéspedes permanecieron en Hong Kong al precisar hospitalización[26].



*Figura 7: Expansión del SARS-CoV desde el Hotel Metropole de Hong Kong[27].*

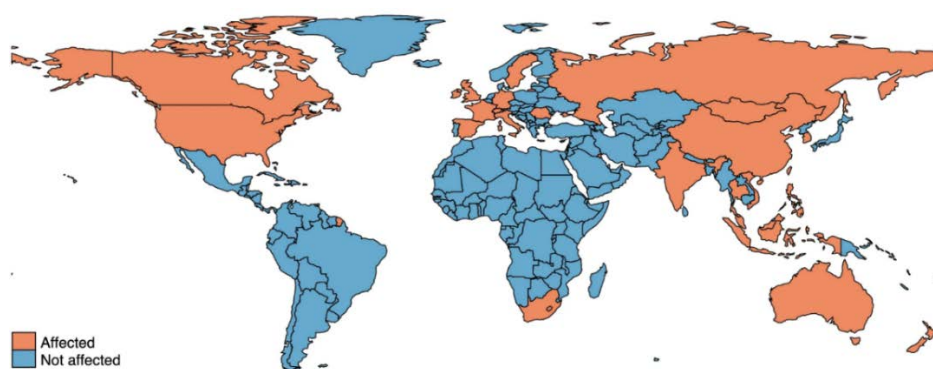
La naturaleza altamente contagiosa del SARS se reveló a consecuencia del amplio brote acontecido en el Hospital Príncipe de Gales de Hong Kong. Allí, un huésped del hotel Metropole estuvo ingresado con clínica respiratoria atribuida a una neumonía adquirida en la comunidad. En las 2 semanas posteriores, 138 personas (en su mayoría trabajadores del hospital) comenzaron con síntomas respiratorios hasta finalmente ser diagnosticados de infección por SARS-CoV. En este caso se evidenció una propagación claramente incrementada debida al uso de nebulizadores de chorro común para la administración de broncodilatadores al paciente junto con una ventilación deficitaria[4,5].

Otro foco que provocó una situación de alta gravedad sucedió en el conjunto residencial de los Jardines Amoy, localizados en el distrito de Mong Kok (el mismo del ya nombrado Hotel Metropole). Allí, a raíz de una visita de una persona que había estado días antes en el hotel, se contagiaron 300 personas del bloque residencial. Al parecer presentaba diarrea, síntoma que actualmente asociamos con la infección por CoV[26].

Otra importante cadena se inició en Singapur a consecuencia de la atención recibida por uno de los huéspedes del Hotel Metropole a su regreso. Uno de los médicos que atendió a dicho paciente asistió a un congreso en Nueva York unos días después. En Estados Unidos comienza a presentar las primeras manifestaciones de la enfermedad, observando una clara similitud con la clínica evidenciada días antes en su paciente de Singapur. Avisó a las autoridades de salud para reportar la posible infección[26].

Además, el seguimiento estrecho de las cadenas de contagio permitió identificar la alta variabilidad interpersonal en su transmisibilidad. Así pues, ciertas cadenas no asociaron un alto número de casos y, sin embargo, otras, presentaron múltiples transmisiones a raíz de uno o escasos casos. Estos últimos son los llamados “supertransmisores”[5,14].

Esto desembocó en la propagación del virus a 29 países y regiones (*Figura 8*). Meses después, en julio de 2003 se consiguió el control de la pandemia. Hasta esa fecha los casos totales notificados fueron 8098, incluyendo 774 muertes, suponiendo una tasa de mortalidad del 9,56%. No se notificaron nuevas infecciones posteriormente, declarándose el final de la pandemia de SARS-CoV en 2004[4,5].



*Figura 8: Países afectados al menos por un caso de infección por SARS-CoV[28].*

El SARS pareció haberse propagado por contacto humano estrecho mediante transmisión por gotas. El SARS-CoV también se encontró en las secreciones respiratorias, heces, orina de individuos infectados. La enfermedad fue más mortal en los ancianos, con una tasa de mortalidad superior al 40% en mayores de 60 años[14].

Posteriores investigaciones han identificado que la enfermedad surgió en algún momento de noviembre del 2002, en la ciudad de Foshan, provincia china de Guandong. Al parecer

los primeros casos de SARS-CoV en aquella región se confundieron con la Influenza o Gripe Aviar, también causante de infecciones respiratorias graves[5].

Se realizaron investigaciones para la identificación del huésped intermediario, no aportando un resultado definitivo. Tres de los primeros pacientes estuvieron directa o indirectamente en contacto con civetas de palma (*Paradoxurus hermaphroditus*) (Figura 9). Sin embargo, análisis posteriores descartaron que virus similares al SARS-CoV hubiesen estado circulando entre las civetas en los mercados durante mucho tiempo. Por el contrario, otros CoV si fueron aislados en murciélagos de herradura. De esta manera los murciélagos podrían actuar como un reservorio natural de un predecesor cercano del SARS-CoV y la transmisión de animal a humano haber sucedido a través de la civeta de palma[5,11].



Figura 9: Civeta de palma (*Paradoxurus hermaphroditus*).

#### **b) Síndrome respiratorio de Oriente Medio por Coronavirus (MERS-CoV)**

El SARS es una enfermedad respiratoria aguda causada por un tipo de CoV humano. La especie MERS-CoV pertenece a los *Merbecovirus*, uno de los 5 linajes incluidos en el género de los *Betacoronavirus*.

Justamente 10 años después del brote por SARS-CoV se documenta un nuevo CoV altamente infeccioso que afecta al ser humano. El caso índice corresponde a un viajero que se encuentra en Arabia Saudita en abril del 2012 y tiene que ser atendido en un hospital con clínica respiratoria, falleciendo días después. Al igual que con el brote de SARS aparecen múltiples casos de iguales características en el entorno hospitalario tras el contacto estrecho con el paciente[29].

A diferencia del brote de SARS, no existió un contagio masivo con afectación a círculos amplios de personas. De hecho, el común denominador fue el contacto con sujetos enfermos en un ambiente hospitalario[4,5]. Al inicio de la epidemia, existió un foco con un alto número de individuos infectados en un corto periodo de tiempo a raíz de un problema de ventilación en la habitación del caso índice. Por tanto, aunque inicialmente se temiese por la asociación a una propagación mayor, la tasa posterior de infecciones esgrime que no pueda transmitirse eficientemente de un individuo a otro, a menos que el contacto sea muy estrecho[4,30].

A pesar de su menor tasa de contagio en comparación al SARS-CoV, debido a los frecuentes viajes aéreos y contactos estrechos entre personas, el virus se ha propagado desde el Oriente Medio a 27 países en total (Figura 10). La mayoría de los casos han continuado apareciendo en Oriente Medio y son residuales los casos notificados en otras localizaciones[5,30].

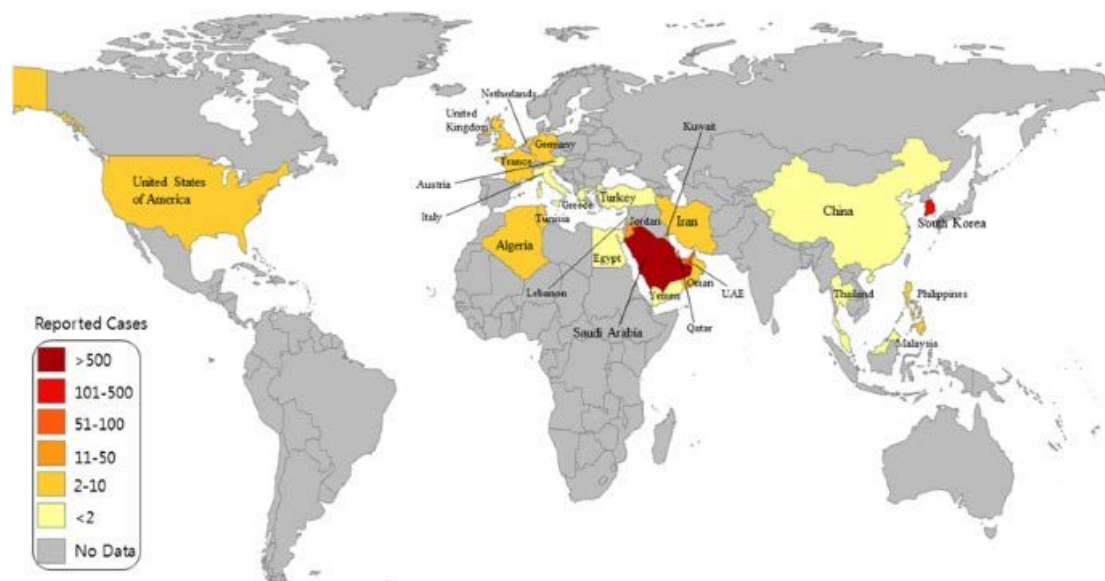
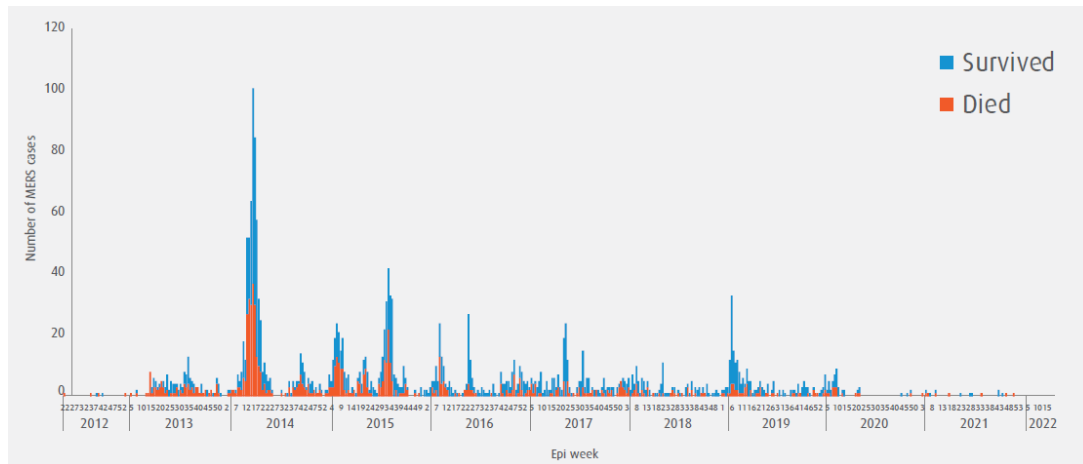


Figura 10: Países afectados por la infección por MERS-CoV entre 2012 y 2015[30].

El virus causante fue inicialmente denominado HCoV-EMC/2012, más tarde renombrado como Coronavirus del *Middle East Respiratory Syndrome*, MERS-CoV. Actualmente, el virus no ha sido erradicado. Por ejemplo, en los primeros 4 meses del 2022 se han notificado 3 nuevos casos, incluyendo el fallecimiento de uno de ellos[31]. Durante los 10 años de actividad del MERS-CoV, se han notificado globalmente un total de 2591 casos confirmados, con 894 muertes asociadas y, por tanto, vinculando una tasa de

letalidad del 34,5% (*Figura 11*). La mayoría de estos casos se informaron en Arabia Saudita, con 2184 casos y 813 muertes relacionadas[31]. En comparación al SARS-CoV evidenciamos una menor tasa de contagios anual, pero una tasa de letalidad más de 3 veces superior, si bien es cierto que la mayoría de los casos reportados acontecen en lugares con menor desarrollo científico-tecnológico, que repercute también en la calidad asistencial hospitalaria[5].



*Figura 11: Incidencia y mortalidad por MERS-CoV desde su inicio[31].*

En este caso, los murciélagos del África subsahariana podrían actuar nuevamente como un reservorio natural, siendo los responsables de la importación del virus al camello arábigo o dromedario (*Camelus Dromedarios*) (*Figura 12*) de la Península Arábiga que actuaría como huésped intermedio con el ser humano[5,29].



*Figura 12: Camello arábigo o dromedario (Camelus Dromedarios).*



### c) Síndrome respiratorio agudo severo 2 por Coronavirus (SARS-CoV-2)

El SARS-CoV-2, es la segunda y última especie identificada hasta la actualidad perteneciente a los *Sarbecovirus*, uno de los 5 linajes incluidos en el género de los *Betacoronavirus*. La primera especie de este linaje es el SARS-CoV, ya comentado anteriormente.

La nueva década del siglo XXI comenzó con la aparición de un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, que actualmente continúa suponiendo un importante problema de salud a nivel mundial. El lugar en el que se produjo el salto al ser humano desde el huésped intermedio fue en el mercado de mariscos de Huanan (Wuhan, provincia de Hubei, China) donde se comercializan animales de ganado (*Figura 13*)[5,32]. El caso índice fue Wei Guixian, una vendedora de camarones de 57 años que comenzó con síntomas de resfriado común en el mercado de mariscos el 10 de diciembre de 2019. Posteriormente sufrió un empeoramiento clínico que requirió tratamiento[5]. Se calificó, al igual que los brotes de SARS-CoV y MERS-CoV, como una neumonía inusual el 12 de diciembre de 2019[32]. Un mes después se recuperó recibiendo tratamiento sintomático y de soporte[5].

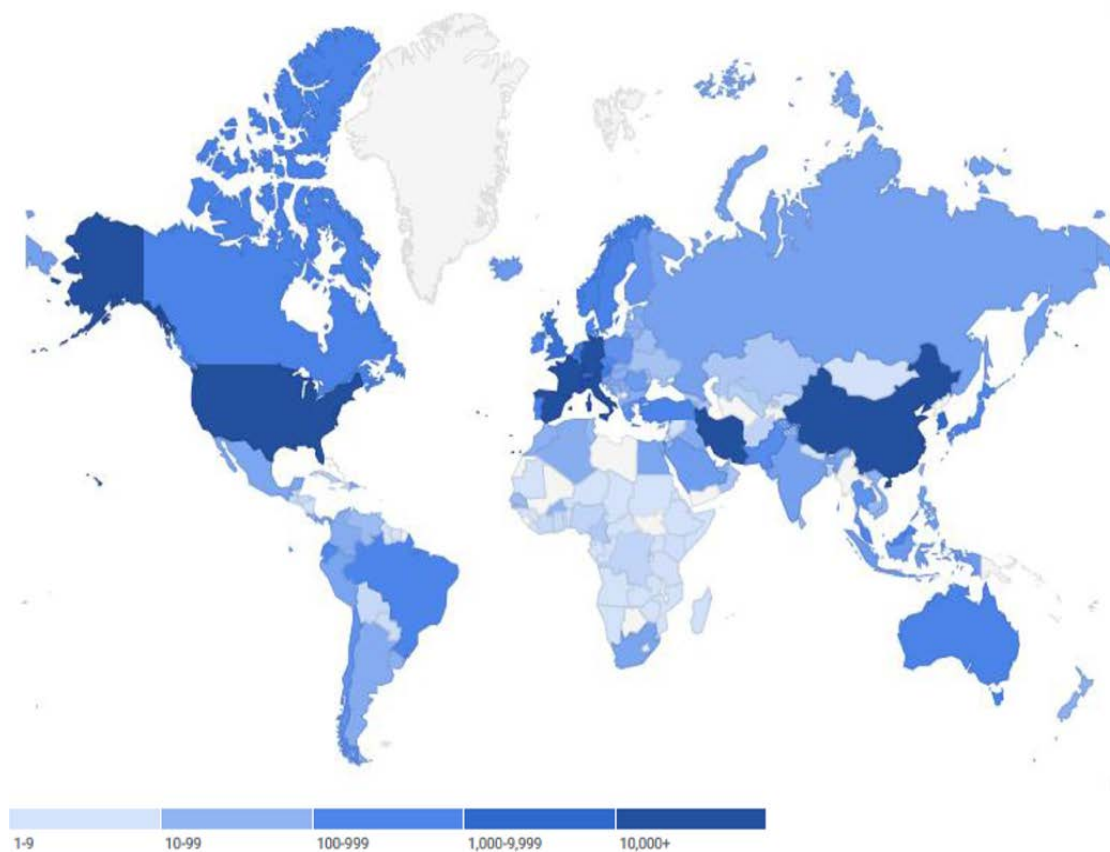


*Figura 13: Mercado de Wuhan donde se originó la pandemia por COVID-19.*

El 31 de diciembre de 2019 se anunciaron formalmente 27 casos de neumonía viral, siendo 7 graves. Influenzavirus y otros CoV o virus respiratorios fueron descartados en los casos reportados. El gobierno chino declaró, el 7 de enero de 2020, el aislamiento de un nuevo tipo de coronavirus (nuevo coronavirus, nCoV) que fue nombrado como SARS-CoV-2 o *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) por la OMS el 12 de enero[33].

En esas primeras semanas del año aparecía referenciada científicamente por primera vez la existencia de una neumonía de causa desconocida en China[32]. Similar a la epidemia de SARS-CoV en 2003, la propagación desenfrenada e imparable del COVID-19 se originó durante el 'Festival de Primavera de China'. Se trata de uno de los festivales tradicionales más famosos del país, durante el cual casi 3000 millones de personas viajaron por todo el país entre el 10 de enero y el 18 de febrero. Existió un rápido aumento de los casos en esas fechas y es que, además, Wuhan presenta una población de 10 millones de habitantes y es un eje central en la red de transportes[4,5].

La irrupción de múltiples casos en China junto con informes de los trabajadores sanitarios en Wuhan confirmó la existencia de una alta transmisión de persona a persona[34]. El primer caso fuera de china se informó en Tailandia el 13 de enero de 2020 que, sin embargo, correspondía con un turista chino[5]. Progresivamente, se propagó a 210 países de todo el mundo (*Figura 14*), causando una enorme morbimortalidad y requiriendo unas medidas estrictas para un mejor control de casos basadas en las medidas preventivas (incluyendo aislamiento social y confinamiento en la mayoría de países del mundo)[35].



*Figura 14: Casos reportados de COVID-19 a finales de marzo de 2020[35].*



La enfermedad por COVID-19 ha continuado propagándose e infectando sin freno desde su aparición. A 16 de julio de 2022, el último informe de la Organización Mundial de la Salud aporta una incidencia global acumulada que alcanza los 559.397.345 casos notificados y 6.374.580 muertes, asociadas con una tasa de letalidad de 1,14% [2].

En España, a fecha del 29 de julio de 2022 han sido 13.226.579 los casos totales confirmados, incluyendo 110.719 fallecimientos, y asociando una tasa de mortalidad del 0,84%. Supone un 26% menos de mortalidad comparada con la tasa mundial [36]. Especialmente vulnerable es la población de edad avanzada. Sin embargo, en nuestro país únicamente el 21,21% de los casos han acontecido en población de edad igual o mayor de 60 años (2.868.728 casos totales), alcanzando el máximo el 10 de enero de 2022 con 21.986 casos nuevos (Figura 15). A pesar de esta baja proporción son los pacientes que mayor morbimortalidad y necesidad de atención sanitaria hospitalaria han requerido [36].

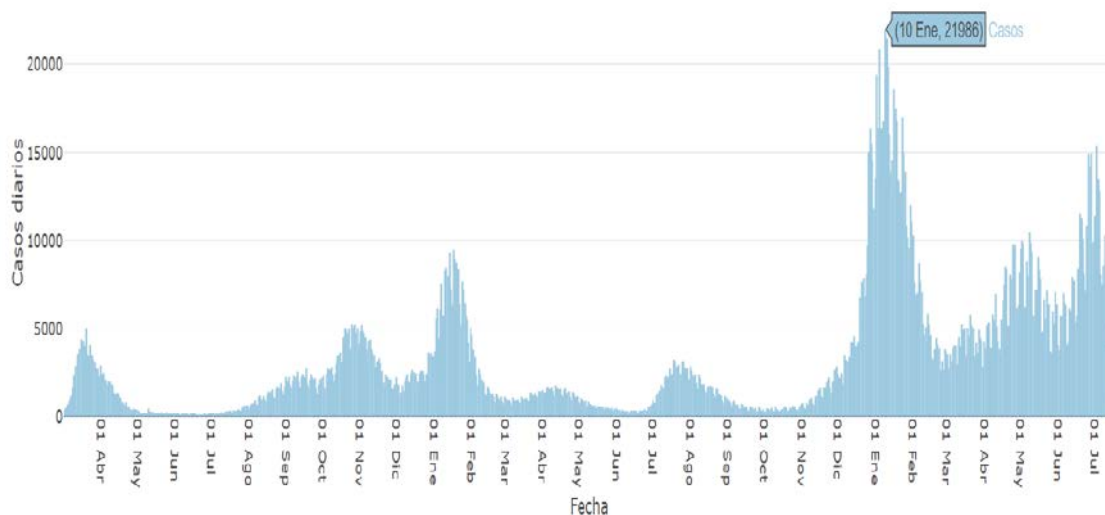


Figura 15: Curva epidémica de casos de COVID-19 en  $\geq 60$  años en España [36].

Al igual que en el SARS-CoV y MERS-CoV, se demostró tempranamente que los murciélagos son el huésped reservorio del SARS-CoV-2. Sin embargo, no se conoce con exactitud cuál podría ser el huésped intermedio, si bien pudiera ser, nuevamente, las civetas encontradas frecuentemente en los mercados asiáticos [4,14].

En este tercer brote debido a una infección por CoV, se cifró una incubación media de aproximadamente 5 días. Los síntomas más comunes incluían fiebre, debilidad, dolor de garganta y tos. Más de la mitad de los pacientes padecían disnea y astenia importantes [5].

Además, algunos comenzaron a desarrollar neumonía grave o distrés respiratorio con necesidad de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Igualmente comenzó a asociarse en casos graves una coagulopatía con incremento de eventos trombóticos[37], una endotelitis que asemejaba lo descrito en pacientes sépticos[38], así como una liberación descontrolada[39] y persistente de mediadores de la inflamación con la consiguiente disregulación inmune[16].

Por tanto, el espectro clínico era muy amplio y a la vez desconocido[40]. A pesar de asemejar similitudes con el SARS-CoV y el MERS-CoV (*Tabla 3*), la rápida propagación inicial y la ausencia de inmunidad natural o adquirida contra el virus generaron una necesidad mundial de enfocar recursos para conocer con exactitud el nuevo virus, buscando describir profundamente su perfil clínico, su fisiopatología y con ello desarrollar fármacos y vacunas eficaces.

*Tabla 3:* Descripción epidemiológica de los CoVs causantes de brotes, pandemias o epidemias en el ser humano a lo largo de la historia.

	<b>SARS-CoV</b>	<b>MERS-CoV</b>	<b>SARS-CoV-2</b>
Género	<i>Betacoronavirus</i>		
Linaje	<b>B: Sarbecovirus</b>	<b>C: Merbecovirus</b>	<b>B: Sarbecovirus</b>
Reservorio natural	Murciélago		
Huésped intermedio	Civeta	Dromedario	Civeta
Origen	Hong Kong (China)	Península Arábiga	Wuhan (China)
Año	2003	2012	2019
Casos mundiales	8098	2591	559.397.345
Fallecimientos	774	894	6.374.580
Tasa de mortalidad	9,56%	34,5%	1,14%
Área de transmisión	Global	Regional	Global
Países afectados	29	27	210
Potencial pandémico	Intermedio	Limitado	Alto
Contención	Sí	Parcial	No
Último caso	Julio de 2003	Brotes activos actualmente	

Pasadas escasas semanas de pandemia en nuestro país, comenzaba a describirse la mayor susceptibilidad y severidad en pacientes que asociaban comorbilidades o estaban inmunodeprimidos[40]. Además, en la liberación de mediadores se empezaban a incluir algunos proinflamatorios como la Interleuquina 6 (IL-6), la Interleuquina 1 (IL-1) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )[39].

Por otro lado, se empezaba a conocer mejor el mecanismo de replicación viral, pareciendo ser la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) el receptor de la célula huésped empleado por el virus su internalización[41]. Este mecanismo, de nuevo, era comparable a la actuación del SARS-CoV, aunque diferente al receptor usado por MERS-CoV, virus que utiliza el receptor humano dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) para su entrada celular (Figura 16)[5].

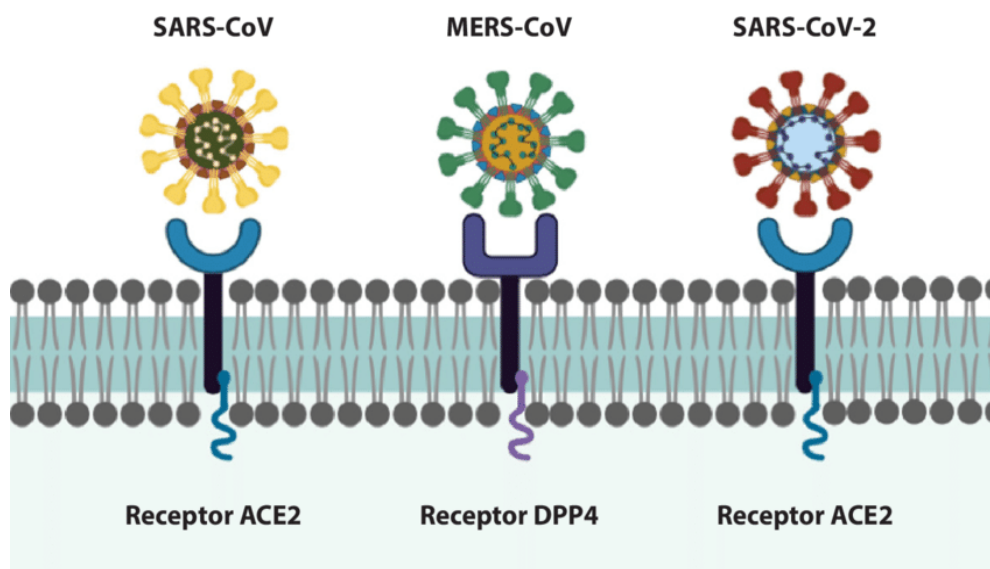


Figura 16: Receptor de la célula huésped empleado por cada CoV[42].

En este contexto, los estudios y proyectos iniciales pretendían describir, conocer y detallar factores de riesgo, *scores* pronósticos, así como entender la respuesta inmuno-mediada y dependiente de la ACE2 y sus interacciones con el virus y los mediadores celulares. Es además en ese momento cuando se sugiere la interacción entre los anticuerpos anti-A y anti-B del sistema ABO con el SARS-CoV-2 y la ACE2, pudiendo ser el grupo sanguíneo otro factor a tener en cuenta en la susceptibilidad y gravedad en el COVID-19[43].

### **III. RELACIÓN DEL GRUPO SANGUÍNEO ABO CON ENFERMEDADES E INFECCIONES.**

#### **a) Historia del grupo sanguíneo ABO**

La primera documentación sobre el uso de la terapia transfusional data de 1492 en Roma (Italia). El Papa Inocencio VIII sufrió un infarto cerebral y entró en coma. Se llevó a cabo una transfusión sanguínea empleando métodos rudimentarios. No se obtuvo mejoría y acabó falleciendo.

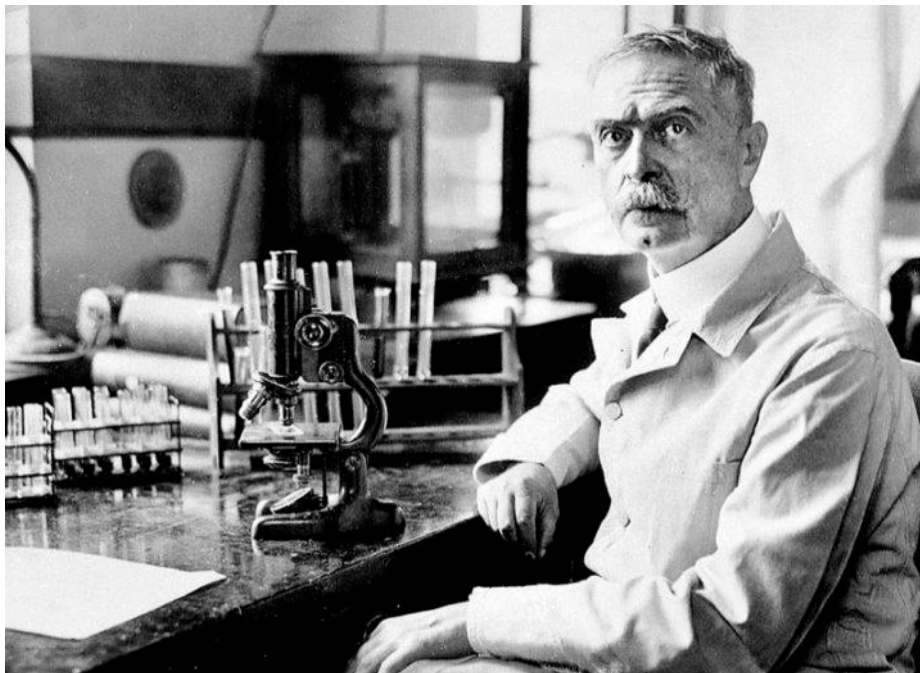
A mediados del siglo XVII se empiezan a notificar las primeras transfusiones sanguíneas de animales a humanos. Sin embargo, en el año 1678 la Sociedad de Médicos de París prohibió esta práctica debido a las importantes reacciones transfusionales y la elevada mortalidad asociada[44].

Un siglo después, Philip Syng Physick, un médico estadounidense, realizó la primera transfusión de sangre humana en el año 1795 en Filadelfia, aunque no publicó los detalles. Pocos años después, en el año 1818, James Blundell, un obstetra británico, publicó el éxito de la primera transfusión de sangre humana a una paciente que presentó una hemorragia postparto[45]. Entre 1825 y 1830 notificó otras diez transfusiones, cinco de las cuales resultaron beneficiosas[46].

A pesar del auge de la terapia transfusional y la mejoría de sus resultados, no se conocían las razones por las cuáles ciertos pacientes presentaban reacciones fatales que podían incluso ocasionarles la muerte. No es hasta el comienzo del siglo XX cuando se da respuesta a estos aspectos y se descubre el grupo sanguíneo ABO.

Karl Landsteiner (*Figura 17*) nació el 14 de junio de 1868 en Viena (Austria). Se licenció y doctoró en Medicina en su ciudad natal. Pronto comenzó a trabajar en los Laboratorios de Química Médica de Zúrich para posteriormente regresar como profesor de Anatomía Patológica a la Universidad de Viena. Uno de sus campos de investigación fue el estudio de la genética de la sangre humana, que inicialmente comparó con la de los simios. Años después, en humanos, constató como al mezclar la sangre de dos personas, en ocasiones los glóbulos rojos se aglutinaban formando grumos visibles[47]. Analizó la sangre de 22

personas (incluyendo la suya y la de cinco colaboradores de su laboratorio) separando el suero de la sangre total, lavando los glóbulos rojos y sumergiéndolos en una solución de suero salino fisiológico. Ensayó cada suero con los diferentes glóbulos rojos obtenidos y tabuló los resultados. De esta manera descubrió el grupo sanguíneo ABO en el año 1901[44]. En ese momento describió los tres tipos de hematíes más prevalentes y que denominó grupo A, grupo B y grupo C (actualmente grupo O)[48]. Dos años más tarde, dos discípulos suyos, Alfredo de Castello y Adriano Sturli, analizaron 155 muestras (121 pacientes y 34 controles sanos) y descubrieron el cuarto grupo, al que llamaron AB[44].



*Figura 17: Karl Landsteiner, descubridor del grupo sanguíneo ABO[49].*

Durante los años siguiente se fue caracterizando en mayor profundidad el sistema ABO, describiendo la importancia, tanto de los antígenos eritrocitarios como de los anticuerpos naturales en la sangre de aquellas personas carentes de antígeno[50]. Así pues, en 1911, Ottenberg acuñó el término “donante universal” para referirse al grupo O, ya que, carecía de antígenos eritrocitarios.

Paralelamente se promovieron investigaciones orientadas a conocer el patrón hereditario de los grupos sanguíneos. En 1910, E. von Dungern y L. Hirsfeld descubrieron que sigue la herencia mendeliana, asociando un patrón dominante para los tipos A y B[44].

Karl Landsteiner se trasladó a Nueva York en el año 1922. Allí desarrolló su actividad como médico investigador en el *Rockefeller Institute for Medical Research*. Continuó estudiando la sangre humana y en 1927, junto a Philip Levine, describió tres nuevos antígenos eritrocitarios (M, N y P), realizando estudios inmunizando conejos[47]. En 1940, junto con Alexander Salomon Wiener, descubrió otro antígeno al que bautizó como factor Rh, por haberse hallado en el suero de conejos inmunizados con sangre procedente de un mono de la India, el macaco Rhesus[51].

Las investigaciones de Karl Landsteiner han sido fundamentales para un desarrollo precoz de la inmunohematología, permitiendo también el comienzo de la terapia transfusional a principios del siglo XX. La primera transfusión siguiendo la compatibilidad propuesta por Landsteiner fue realizada en procedimiento quirúrgico por el cirujano americano George Washington Crile en el hospital St Alexis en Cleveland (Ohio) en el año 1906. Sin embargo, la primera comunicación científica (*Figura 18*) aparece un año más tarde, por el también cirujano Reuben Ottenberg en el Hospital Monte Sinaí de Nueva York[52].

***Clinical Experiences in Transfusion.*—In October, 1907, the author had the opportunity to perform transfusion in two desperate cases of secondary anæmia. While the immediate results were very satisfactory, both cases terminated fatally from continuation of the original diseases.**

**CASE I.**—The first case was one of hemorrhages of obscure etiology. The patient, a German girl of twenty-five years, a trapeze performer, was admitted to the German Hospital, on the medical service of Dr. Morjé, Sept. 26, 1907.

*Figura 18: Primera transfusión sanguínea publicada siguiendo el sistema ABO[52].*

Pasados 7 años, el doctor Luis Agote realiza en Argentina, en el año 1914, la primera transfusión de sangre usando citrato sódico como anticoagulante y, de nuevo, en el Hospital Monte Sinaí de Nueva York, en el año 1916, es cuando el cirujano Richard Lewisohn utilizó con éxito el citrato sódico como anticoagulante para conservar las muestras refrigeradas durante dos o tres semanas. De esta manera, empiezan a funcionar los primeros bancos de sangre para el almacenamiento de hemoderivados. Este hecho fue

especialmente relevante y permitió salvar miles de vidas durante la Primera Guerra Mundial[44,47].

Por todo ello, Landsteiner recibió el Premio Nobel de Medicina en 1930. Además, el 14 de junio fue la fecha elegida para celebrar el Día Mundial del Donante de Sangre, en conmemoración al nacimiento de Karl Landsteiner.

A pesar de no tener el mismo reconocimiento científico, el checo Jan Janský descubrió simultáneamente los grupos sanguíneos en 1907. Su clasificación uso números romanos para describir a los 4 grupos sanguíneos (grupos I, II, III y IV). Esta nomenclatura fue de especial importancia en los países de Europa Oriental y la antigua Unión Soviética. En aquella época, el descubrimiento pasó casi inadvertido, pero en 1921 una comisión médica reconoció su importancia[53].

Posteriormente se han ido identificando el resto de antígenos eritrocitarios, siendo encuadrados en diversos sistemas (*Tabla 4*). Además, los avances genéticos han favorecido el descubrimiento de un sinnúmero de *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) asociados a los antígenos eritrocitarios, que varían especialmente en función de la raza o el sexo. En el año 2018, la *International Society of Blood Transfusion* documenta más de 350 antígenos eritrocitarios repartidos en más de 40 sistemas antigénicos[54].

*Tabla 4:* Primeros 10 sistemas antigénicos descritos.

Sistema antigénico	Año	Descubrimiento
<b>ABO</b>	1901	Personas sanas
<b>MN</b>	1927	Ratones inyectados con hematíes humanos
<b>P</b>		
<b>Rhesus (Rh)</b>	1940	Pacientes transfundidos
<b>Lutheran (Lu)</b>	1945	
<b>Lewis (Le)</b>	1946	Personas sanas
<b>Kell (K)</b>	1946	Pacientes transfundidos o por la EHRN
<b>Duffy (Fy)</b>	1950	
<b>Kidd (Jk)</b>	1951	

EHRN; enfermedad hemolítica del recién nacido.

## b) Características antigénicas del sistema ABO:

El sistema ABO está compuesto por 3 antígenos: antígeno H, antígeno A y antígeno B. Estos antígenos aparecen por primera vez en la membrana de los hematíes entre la quinta y sexta semana del embrión, aunque no completan su maduración hasta después del nacimiento. Entre los 2 y 4 años de edad, los antígenos A y B están completamente desarrollados y permanecen constantes durante toda la vida[55].

En la membrana del hematíe se encuentra una sustancia lipídica denominada ceramida. Posteriormente se unen 4 azúcares a la ceramida, dando lugar a la llamada sustancia precursora. A esta estructura se le unen nuevos azúcares que le dan la especificidad a cada antígeno ABO[55]. El antígeno H se forma en un primer paso con la adición de L-fucosa a la galactosa terminal (Gal) de la sustancia precursora. Este paso está mediado por la enzima transferasa H ( $\alpha$ 1,2 fucosiltransferasa).

A continuación, puede añadirse un nuevo azúcar al extremo terminal del antígeno H. Así pues, con la adición de N-acetilgalactosamina como sustancia azucarada se produce la formación del antígeno A (Grupo A). En el caso del antígeno B, la sustancia azucarada es una galactosa (Grupo B). Aquellas personas que producen ambos tipos de antígenos corresponden al grupo sanguíneo AB. Por el contrario, las personas con grupo sanguíneo O presentan únicamente el antígeno H en la membrana del hematíe, ya que producen una transferasa inactiva (Figura 19)[56].

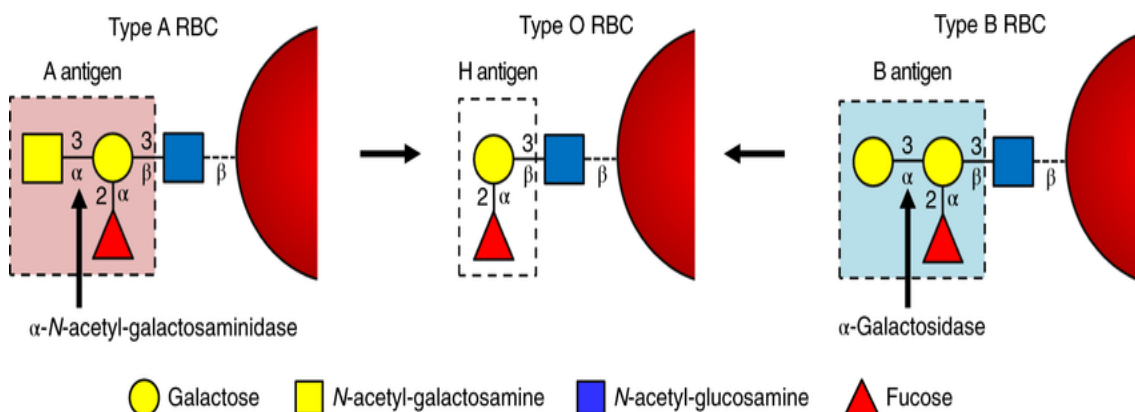


Figura 19: Estructura esquematizada de los antígenos A, H y B[56].

Además, existen subtipos o variantes de los antígenos H, A y B. Se diferencian fundamentalmente por la cantidad de antígeno existente en la membrana del hematíe.



Destacan los subgrupos del grupo A donde la cantidad antigénica es decreciente según el orden: A1, A2, A3, Ax, Aend, Am y Ael. La proporción de cada uno varía en función de la población, por ejemplo, en población caucásica aproximadamente el 80% de las personas del grupo sanguíneo A y AB poseen el subgrupo A1[55].

Otro aspecto relevante es la distribución en el organismo de los antígenos del sistema ABO. No sólo se expresan en el eritrocito, sino que se expresan en otras células y tejidos como las células epidérmicas, células del líquido amniótico, células sinusoidales del bazo y espermatozoides, al igual que en las paredes celulares del endotelio de los capilares, venas y arterias[57].

Por otro lado, el 80% de la población es secretora de los antígenos ABH, terminología empleada en aquellas personas que secretan antígeno H con o sin A y/o B en las secreciones: saliva, líquido seminal, lágrimas, sudor, orina, jugos digestivos, bilis, leche materna, líquido pleural, líquido pericárdico y peritoneal, líquido amniótico, y en los líquidos de hidroceles y quistes de ovario[55]. Quizás, el líquido cefalorraquídeo es únicamente el fluido donde no se ha podido encontrar evidencia de los antígenos ABH. El genotipo secretor (Se/Se o Se/se) es controlado por los alelos Se y se del gen secretor Se. La cantidad de antígeno soluble en secreciones de la misma persona, varía ampliamente. Las personas no secretoras, con genotipo (se/se) no producen antígeno H soluble[57]. En personas no secretoras, los antígenos A y B se demuestran únicamente en las capas profundas de la mucosa gástrica, mientras que los secretores también los expresan en glándulas. Por tanto, células del endotelio vascular biliares son ricas en antígenos ABH, en cambio, otras células como los hepatocitos están totalmente libres. Estas distribuciones cobran especial importancia clínica en los trasplantes, donde juegan un papel importante en el rechazo. Incluso, los antígenos A y B se han hallado en la superficie de linfocitos y plaquetas[55].

Teniendo en cuenta esta diversidad y heterogeneidad, debemos hablar de la proporción de cada grupo sanguíneo refiriéndonos a una población de referencia (*Figura 20*). En la población caucásica, los grupos O y A son los más frecuentes (45 y 40%, respectivamente), seguidos del grupo B (11%) y del grupo AB (4%). En cambio, el grupo B se sobreexpresa en poblaciones negras y asiáticas (20 y 27%, respectivamente)[57].

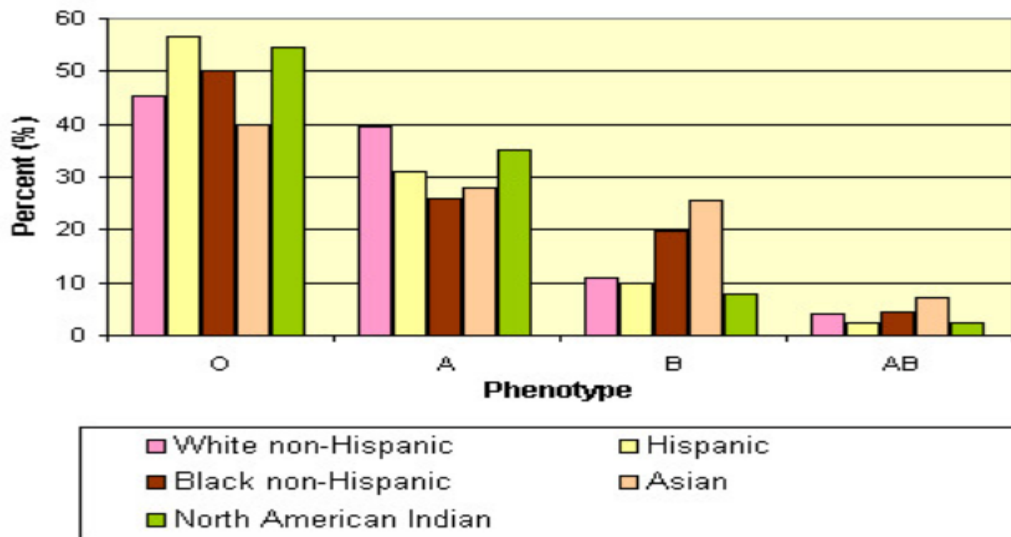


Figura 20: Distribución del grupo sanguíneo ABO según la raza.

**c) Anticuerpos naturales del sistema ABO:**

Los anticuerpos naturales anti-A y anti-B se encuentran libres en la circulación sanguínea de aquellas personas que presentan ausencia del antígeno eritrocitario correspondiente. Así pues, las personas de grupo O presentan ambos anticuerpos y las personas de grupo AB no tienen anticuerpos naturales[58]. Estos anticuerpos no presentan una única especificidad hacia los antígenos A y B del sistema ABO, sino que presentan una alta poliespecificidad y reactividad a otros múltiples antígenos, de carácter azucarado, existentes en nuestro organismo[59]. Predominantemente son de isotipo IgM, presentando una concentración plasmática similar los diferentes grupos sanguíneos. Sin embargo, a veces los anticuerpos naturales anti-A y anti-B son isotipo IgG, característica especialmente relacionada con el grupo O. Hay divergencias entre estudios, aunque, los anticuerpos IgG pueden aparecer hasta en un 90% de las personas grupo O y, por el contrario, únicamente se detectan en torno a un 20% de la población del grupo A y en menos del 10% del grupo B[60].

La importancia clínica de este hecho es evidente en el riesgo de desarrollo de EHRN ya que la IgG atraviesa la placenta y la IgM no tiene esa capacidad[61]. Por tanto, los niños de grupo sanguíneo A o B cuya madre es grupo O, presentan un mayor riesgo de aparición en el desarrollo de EHRN[55,58]. Las divergencias en base al isotipo de los anticuerpos naturales y su afinidad y polirreactividad con múltiples antígenos es todavía desconocida. Podría ser relevante en la susceptibilidad y severidad a diversas enfermedades.

#### **d) Relación con enfermedades e infecciones:**

La razón fundamental para el estudio del grupo sanguíneo en la práctica clínica habitual es poder asegurar una terapia transfusional óptima, evitando al máximo la aparición de reacciones transfusionales o incompatibilidades de grupo. Sin embargo, el sistema ABO se ha relacionado con la susceptibilidad y severidad en diversas enfermedades o infecciones (Tabla 5). Así pues, de manera clásica, infecciones por parásitos como el *Plasmodium falciparum*, algunas bacterias, diversos tumores y algunas enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide o la enfermedad de von Willebrand se han asociado a fenotipos específicos del grupo sanguíneo[55,58].

El grupo A está relacionado con la hipercoagulabilidad, la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), múltiples tumores y las infecciones por *Giardia lamblia* o *Neisseria meningitidis*. La hipercoagulabilidad viene determinada por un aumento de los niveles de factor VIII, V y IX de la coagulación; aumentando el riesgo de trombosis, los eventos cardiovasculares y asociando consecuentemente una mayor comorbilidad[55,62]. En cuanto al desarrollo de tumores malignos, el grupo A se ha relacionado especialmente con un aumento en la aparición de los cánceres de colon y gástrico (alcanzando incluso un 20% más de incidencia que en otros grupos sanguíneos), aunque también se ha asociado a otros de origen abdominal[55,57,63].

Por el contrario, el grupo sanguíneo O muestra niveles disminuidos de factor de von Willebrand (FVW) y factor VIII de coagulación. Por ello, estas personas asocian un menor riesgo trombótico, aunque un aumento en la aparición de Enfermedad de von Willebrand[62]. No se ha asociado con el desarrollo tumoral, a pesar de existir un aumento en la aparición de úlceras gástricas o duodenales. La artritis reumatoide también ha sido relacionada de manera clásica con este grupo sanguíneo, así como las infecciones ocasionadas por *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* o *Vibrio cholerae*[55].

El grupo B parece ser más susceptible a infecciones por *Escherichia coli*, especialmente de origen urinario[64]. Por otro lado, las personas con fenotipo no secretor parecen asociar mayor susceptibilidad a infecciones causadas por *Candida albicans*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*[55].

Tabla 5: Enfermedades asociadas a los diferentes fenotipos del sistema ABO:

Fenotipo	Enfermedad
<b>Grupo A</b>	Tumores de colon, estómago, recto, ovario, útero, cérvix o vejiga
	Púrpura trombocitopénica inmune
	Trombosis y eventos cardiovasculares: menor factor VIII, V y IX
	Infecciones por <i>Giardia lamblia</i> o <i>Neisseria meningitidis</i>
<b>Grupo O</b>	Úlceras gástricas o duodenales
	Enfermedad de von Willebrand: menor FVW y factor VIII
	Artritis reumatoide
	Infecciones por <i>Salmonella</i> o <i>Vibrio cholerae</i>
<b>Grupo B</b>	Infecciones por <i>Escherichia coli</i>
<b>No secretores</b>	Infecciones por <i>Candida albicans</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> o <i>Haemophilus influenzae</i>

FVW; Factor de von Willebrand

Otro aspecto importante es la variación en la expresión cuantitativa de los antígenos del sistema ABO en las enfermedades oncohematológicas. Por ejemplo, la leucemia mieloide aguda (LMA) asocia una expresión débil de los antígenos eritrocitarios como resultado de una actividad disminuida de las enzimas transferasas, hecho que generalmente se normaliza con la remisión de la enfermedad[65,66]. Por tanto, se ha relacionado la pérdida o disminución de la expresión antigénica ABH con una mayor agresividad tumoral y un peor pronóstico[55].

Los mecanismos subyacentes a estas implicaciones clínicas no han sido claramente identificados dada la enorme heterogeneidad antigénica, los diferentes isotipos de inmunoglobulinas y la poliespecificidad y reactividad de los anticuerpos naturales del sistema ABO[59]. En la susceptibilidad tumoral se han formulado diversas hipótesis:

La primera posibilidad está relacionada con la actividad enzimática de las glicosiltransferasas del sistema ABO, ya que, también participan en la modificación de la adhesión intercelular, señalización de la membrana celular y la inmunovigilancia de células malignas. Por tanto, se sugiere que la alteración de estas enzimas y antígenos de superficie pueda promover la progresión y diseminación carcinomatosa[63]. De una

manera similar, las glicosiltransferasas pueden modular los niveles del FvW circulante en el plasma, lo que resulta en un mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso[62]. Además, el FvW es un modulador importante de la angiogénesis y la apoptosis. Teniendo en cuenta estas aportaciones, tanto el riesgo trombótico como tumoral podrían estar relacionados y depender, en cierta medida, de la actividad de las enzimas glicosiltransferasas[63].

Una segunda explicación posible se basa en la alteración del estado inflamatorio del huésped relacionado con su grupo sanguíneo ABO. Algunos estudios describieron una asociación entre diversos SNPs del locus del gen ABO y los niveles plasmáticos de mediadores de la inflamación como son: *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1), TNF- $\alpha$ , Selectina P y Selectina E[67,68]. Todas estas moléculas son importantes mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica y esenciales para el reclutamiento de células inmunitarias. Estos datos pueden ofrecer una base biológica para establecer la relación entre el grupo sanguíneo ABO y la supervivencia de las células cancerosas[63].

Con respecto a la susceptibilidad a diferentes infecciones tampoco es profundamente conocida la implicación y mecanismo subyacente del grupo sanguíneo ABO. Como hemos expuesto previamente, el grupo sanguíneo A asocia unas características protrombóticas que generan mayor riesgo cardiovascular[62]. Está demostrada una mayor gravedad, necesidad de ingreso hospitalario y peor evolución en pacientes de mayor comorbilidad que asocian un proceso agudo infeccioso[62].

Por otro lado, hemos descrito e incidido en la poliespecificidad de los anticuerpos naturales a antígenos diversos[59]. En el caso de las infecciones por SARS-CoV, se describió, al inicio del siglo XX, la presencia de residuos terminales azucarados en la proteína S del virus (la cuál usa como unión al receptor celular de la célula huésped) que podrían ser reconocidos por los anticuerpos anti-A y anti-B del sistema ABO, dificultando la unión entre el receptor ACE2 y el virus[69]. En el SARS-CoV-2 se ha descrito la relación con una hipercoagulabilidad[70], liberación de mediadores proinflamatorios[71] y endotelitis[70]. Todas estas características clínicas son las descritas de manera más incidente en pacientes de grupo sanguíneo A y evidenciando un carácter protector en el grupo sanguíneo O.

Sin embargo, pareciendo razonable una relación entre el sistema ABO y el nuevo SARS-CoV-2, el desconocimiento y necesidad de estudios específicos sobre esta interacción son necesarios. Teniendo en cuenta la hiperinflamación hasta ahora reportada en la enfermedad por COVID-19[71], cobra mayor importancia la interacción del grupo sanguíneo ABO, ya que, podría ser capaz de modular la aún desconocida respuesta inflamatoria-molecular. Incluso, el estudio de la respuesta inflamatoria relacionando la importancia del sistema ABO en el COVID-19 puede ser fundamental para plantear marcadores diagnósticos y pronósticos, así como nuevas dianas terapéuticas moleculares.

# ***JUSTIFICACIÓN***





La aparición del SARS-CoV-2 en China en diciembre de 2019 junto con su expansión mundial, ha generado una necesidad imperante de conocimiento acerca de esta nueva infección viral. La llegada del virus a España tuvo lugar a finales de febrero de 2020, siendo notificados los primeros casos a principios de marzo. Rápidamente el alto número de contagios, pacientes con necesidad de ingreso hospitalario y la elevada mortalidad fue palpable en nuestro país. Además, el enorme desconocimiento acerca del manejo clínico y las escasas opciones terapéuticas limitaban la recuperación de numerosos pacientes.

En estos términos, el 14 de marzo de 2020 se decretó un confinamiento en nuestro país con el fin de limitar los contactos interpersonales, disminuir el número de nuevos casos, reducir la presión asistencial para tratar eficazmente a los casos más graves e intentar frenar el avance del virus. A pesar de estas medidas, los datos nacionales oficiales a 25 de marzo de 2020 registraban 47.610 casos diagnosticados con 3.434 fallecidos, suponiendo una tasa de mortalidad del 7,21%. Castilla y León alcanzaba el 4.8% de la mortalidad nacional.

Estudios iniciales asociaron una disregulación de la respuesta inmunitaria, una linfopenia marcada, un estatus protrombótico y una endotelitis. El proceso inflamatorio asociaba una hipersecreción de citoquinas que, junto con la linfopenia aguda, se correlacionaba directamente con la severidad de la enfermedad. En concreto, algunas moléculas proinflamatorias como la IL-1, IL-6 o IFN- $\gamma$  aparecían aumentadas significativamente en pacientes de mayor severidad. Estos datos se asociaban a un peor pronóstico de la enfermedad, particularmente en pacientes de edad avanzada o con enfermedades previas. De hecho, se sugirió que los pacientes con COVID-19 severo sufrían un proceso de hiperinflamación que parecía agravarse con la evolución de la enfermedad.

Por otro lado, se empezaba a detallar el mecanismo de replicación viral, pareciendo ser la ACE2 el receptor de la célula huésped empleado por el virus lograr su internalización[41]. Este mecanismo era comparable a la actuación del SARS-CoV.

En este contexto y dada la elevada tasa de pacientes infectados, nuevos estudios pretendían describir, conocer y detallar los factores clínico-biológicos relacionados con una mayor susceptibilidad o gravedad a la infección, mediante la creación de *scores* pronósticos. Así pues, pronto se relacionaron pacientes comórbidos, inmunodeprimidos

o de edad avanzada con un mayor riesgo de sufrir una infección severa por SARS-CoV-2. Por tanto, el mejor entendimiento de la respuesta inmuno-mediada, dependiente de la ACE2 y sus interacciones con el virus se presumía necesaria. Es, en ese momento, cuando el grupo sanguíneo ABO comienza a relacionarse con la susceptibilidad y severidad a la infección, dado que estudios en SARS-CoV sugirieron una interacción entre los anticuerpos anti-A y anti-B del sistema ABO, la ACE2 y el propio virus.

El grupo sanguíneo A asocia unas características intrínsecas protrombóticas que generan mayor riesgo cardiovascular[62]. Por otro lado, la poliespecificidad de los anticuerpos naturales a antígenos diversos en el ser humano es ampliamente conocida[59]. La triada de hipercoagulabilidad[70], liberación de mediadores proinflamatorios[71] y endotelitis[70] descrita en el SARS-CoV-2 es la misma que se desarrolla de manera más prevalente en la población de grupo sanguíneo A y evidencia un carácter protector en el grupo sanguíneo O.

Sin embargo, pareciendo razonable una relación entre el sistema ABO y el nuevo SARS-CoV-2, el desconocimiento y necesidad de estudios específicos sobre esta interacción eran necesarios. Teniendo en cuenta la hiperinflamación, hasta ese momento notificada en la enfermedad por COVID-19[71], cobra mayor importancia la interacción del grupo sanguíneo ABO, ya que, podría ser capaz de modular la aún desconocida respuesta inflamatoria-molecular. Incluso, el estudio de la respuesta inflamatoria implicando la interacción del sistema ABO, podrían ser fundamentales para plantear nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos, así como dianas terapéuticas moleculares.

Para ello, a diferencia de los estudios realizados hasta marzo de 2020, eran necesarios nuevos proyectos que incluyesen un mayor tamaño muestral, el análisis de varios momentos evolutivos en el transcurso del ingreso hospitalario y el análisis de un amplio conjunto de biomarcadores relacionados con la respuesta inmunitaria. De esta manera, podría plantearse un estudio sólido que detalle y proporcione útiles biomarcadores diagnósticos, pronósticos y ahonde en la implicación del grupo sanguíneo ABO en la modulación de la respuesta inflamatoria y su importancia como factor pronóstico en la enfermedad por COVID-19.

# ***HIPÓTESIS***



El estudio de la respuesta inflamatoria-molecular en diversos momentos evolutivos de la infección por SARS-CoV-2 mediante un kit de 45 mediadores relacionados con la respuesta inmunitaria, junto con la importancia del grupo sanguíneo ABO, podría ser de enorme utilidad en la identificación de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y en la mejor caracterización y descripción de la implicación del sistema ABO en la susceptibilidad y severidad de la COVID-19.



## ***OBJETIVOS***





Mediante la determinación de 45 mediadores de la respuesta inflamatoria, el grupo sanguíneo ABO y la inclusión de variables clínico-biológicas en una muestra de 108 pacientes COVID-19 y 28 controles sanos, planteamos los siguientes objetivos tratando de obtener una profunda caracterización de la respuesta inmunitaria en la infección por SARS-CoV-2 y la implicación del sistema ABO en la susceptibilidad y pronóstico, modulando dicha disregulación inmune:

1. Evaluar los diferentes mediadores de la respuesta inflamatoria, comparando los pacientes COVID-19 y los controles sanos, con el fin de identificar biomarcadores de diagnóstico precoz de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes ingresados. Validar los resultados en una cohorte independiente.
2. Caracterizar la respuesta inflamatoria según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 para identificar biomarcadores precoces de pronóstico, en términos de gravedad y mortalidad.
3. Evaluar las diferencias en base a la comorbilidad, medida por el índice de Charlson, según el grupo sanguíneo ABO en la enfermedad por COVID-19.
4. Describir el papel del grupo sanguíneo ABO en la fisiopatología subyacente a la infección por SARS-CoV-2. Analizar exhaustivamente el papel de los antígenos y anticuerpos naturales del sistema ABO, la importancia del isotipo de inmunoglobulina y su concentración plasmática, así como la compleja interrelación entre anticuerpos, el virus y la ACE2.
5. Diferenciar el perfil de citoquinas según el grupo sanguíneo ABO en la enfermedad por COVID-19 para profundizar y ahondar en la posible implicación del sistema ABO en la modulación de la respuesta inflamatoria, la susceptibilidad y la gravedad de esta infección.



## ***RESULTADOS***



- **ARTÍCULO 1: EVALUATION OF CYTOKINES AS ROBUST DIAGNOSTIC BIOMARKERS FOR COVID-19 DETECTION.**

Autores: **Álvaro Tamayo Velasco**, María Jesús Peñarrubia-Ponce, Francisco Javier Álvarez, Hugo Gonzalo-Benito, Ignacio de la Fuente, Marta Martín-Fernández, José María Eiros, Pedro Martínez-Paz, José Pablo Miramontes-González, Aida Fiz-López, Elisa Arribas-Rodríguez, Paloma Cal-Sabater, Rocío Aller, Carlos Dueñas, María Heredia-Rodríguez, Eduardo Tamayo, David Bernardo, Esther Gómez-Sánchez.

Revista: **Journal of Personalized Medicine**

Fecha: julio de 2021

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
<b>3,508</b>	<b>Q2</b>	69/172	Medicine, General & Internal

Índices de calidad: artículo original que cuenta con 1563 visitas y 9 citas. Además, ha sido recomendado por los editores como una de las investigaciones más relevantes en su campo. Ha permitido el desarrollo de una patente focalizada en el diagnóstico precoz del COVID-19. En el momento de su publicación la revista se encontraba en el D1 de su área.

- **ARTÍCULO 2: HGF, IL-1 $\alpha$  AND IL-27 ARE ROBUST BIOMARKERS IN EARLY SEVERITY STRATIFICATION OF COVID-19 PATIENTS.**

Autores: **Álvaro Tamayo Velasco**, Pedro Martínez-Paz, María Jesús Peñarrubia, Ignacio de la Fuente, Sonia Pérez-González, Itziar Fernández, Carlos Dueñas, Esther Gómez-Sánchez, Mario Lorenzo-López, Estefanía Gómez-Pesquera, María Heredia-Rodríguez, Irene Carnicero-Frutos, María Fe Muñoz-Moreno, David Bernardo, Francisco Javier Álvarez, Eduardo Tamayo, Hugo Gonzalo-Benito.

Revista: **Journal of Clinical Medicine**

Fecha: mayo de 2021

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
<b>4,964</b>	<b>Q2</b>	54/172	Medicine, General & Internal

Índices de calidad: artículo original que cuenta con 1116 visitas y 19 citas. En el momento de su publicación la revista se encontraba en el Q1 de su área.

- **ARTÍCULO 3: ASSOCIATION OF BLOOD GROUP A WITH HOSPITAL COMORBIDITY IN PATIENTS INFECTED BY SARS-COV-2.**

Autores: **Álvaro Tamayo-Velasco**, María Teresa Jiménez-García, Alba Sánchez-Rodríguez, Milagros Hijas-Villaizán, Juana Carretero-Gómez, José Pablo Miramontes-González.

Revista: **Medicina Clínica (Barc)**

Fecha: junio de 2021

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
<b>3,200</b>	<b>Q2</b>	75/172	Medicine, General & Internal

Índices de calidad: artículo original breve que cuenta con 1 cita. Fue comunicado como póster en el congreso nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) en el año 2020.

- **ARTÍCULO 4: ABO BLOOD SYSTEM AND COVID-19 SUSCEPTIBILITY: ANTI-A AND ANTI-B ANTIBODIES ARE THE KEY POINTS.**

Autores: **Álvaro Tamayo-Velasco**, María Jesús Peñarrubia-Ponce, Francisco Javier Álvarez, Ignacio de la Fuente, Sonia Pérez-González, David Andaluz-Ojeda.

Revista: **Frontiers in Medicine**

Fecha: abril de 2022

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
<b>5,058</b>	<b>Q2</b>	52/172	Medicine, General & Internal

Índices de calidad: artículo de revisión que cuenta con 7112 visitas, 360 descargas y 1 cita. A pesar de su reciente publicación ha sido ampliamente difundido apareciendo referenciado en 3 noticias de periódico y alcanzando un Am Score de 43. En el momento de su publicación la revista se encontraba en el Q1 de su área.

- **ARTÍCULO 5: CAN THE CYTOKINE PROFILE ACCORDING TO ABO BLOOD GROUPS BE RELATED TO WORSE OUTCOME IN COVID-19 PATIENTS? YES, THEY CAN.**

Autores: **Álvaro Tamayo-Velasco**, María Jesús Peñarrubia-Ponce, Francisco Javier Álvarez, Hugo Gonzalo-Benito, Ignacio de la Fuente, Lucía Rico, María Teresa Jiménez-García, Alba Sánchez-Rodríguez, Milagros Hijas-Villaizan, Marta Martín-Fernández, Carlos Dueñas, Esther Gómez-Sánchez, María Heredia-Rodríguez, Óscar Gorgojo-Galindo, Itziar Fernández, Lourdes del Río, Irene Carnicero-Frutos, María Fe Muñoz-Moreno, Eduardo Tamayo, David Bernardo, Pedro Martínez-Paz.

Revista: **Frontiers in Immunology**

Fecha: octubre de 2021

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
<b>8,786</b>	<b>Q1</b>	33/161	Immunology

Índices de calidad: artículo original que cuenta con 3184 visitas, 609 descargas y 5 citas. La evolución de esta investigación ha sido presentada en diversos congresos: comunicación oral en el congreso regional de la Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia (SCLHH) en marzo de 2021, comunicación oral en el congreso europeo de la *European Hematology Association* (EHA) en junio de 2021, comunicación oral en el congreso nacional de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS) en junio de 2021 y comunicación oral en el congreso nacional de la SEHH en octubre de 2021. Además, obtuvo el premio a mejor comunicación en el área de inmunohematología en el congreso nacional de la SETS.





***ARTÍCULO 1***

DOI: 10.3390/jpm11070681



































## ***ARTÍCULO 2***

DOI: 10.3390/jcm10092017

























































## ***ARTÍCULO 3***

DOI: 10.1016/j.medcli.2021.06.017

















## ***ARTÍCULO 4***

DOI: 10.3389/fmed.2022.882477





















## ***ARTÍCULO 5***

DOI: 10.3389/fimmu.2021.726283







































## ***CONCLUSIONES***





Las principales conclusiones derivadas de cada uno de los trabajos de investigación realizados han sido las siguientes:

1. Se identificó la *Interferon- $\gamma$ -Inducible Protein 10* (IP-10) como un marcador robusto en la detección precoz de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados.
2. Elevados niveles de *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) e IL-1, junto con el descenso de la IL-27 estaban fuertemente asociados con la gravedad de la enfermedad y fueron excelentes predictores de mal pronóstico. De hecho, IL-1 y HGF eran también biomarcadores de mortalidad.
3. En el contexto de una infección por SARS-CoV-2, el grupo sanguíneo A se asoció con un mayor índice de comorbilidad de Charlson, así como con una mayor mortalidad a nivel hospitalario.
4. El grupo sanguíneo O asoció menores tasas de ingreso hospitalario y menor riesgo de intubación o mortalidad.
5. Los anticuerpos naturales anti-A y B del sistema ABO interfieren dificultando la unión entre la proteína S del SARS-CoV-2 y la ACE2 de la célula huésped, confiriendo una menor susceptibilidad y gravedad a los pacientes de grupo sanguíneo O.
6. El mejor pronóstico en el grupo sanguíneo O se asoció con niveles significativamente mayores de todas las citoquinas analizadas al ingreso (excepto la HGF) con un consiguiente descenso a los 6 días de estancia hospitalaria, no evidenciado en otros grupos sanguíneos.
7. La concentración plasmática de los anticuerpos, la relevancia del isotipo IgG en el grupo sanguíneo O y la regulación positiva de la expresión de la ACE2 junto con el descenso de las inmunoglobulinas en la senescencia, son otros determinantes en la severidad de la infección.



# ***RENDIMIENTO CIENTÍFICO***



## PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN

### 1. CYTOKINE AND INTERLEUKIN PROFILE IN PATIENTS WITH HEADACHE AND COVID-19: A PILOT, CASE-CONTROL, STUDY ON 104 PATIENTS.

Javier Trigo-López; David García-Azorín; Álvaro Sierra-Mencía; **Álvaro Tamayo-Velasco**; Pedro Martínez-Paz; Eduardo Tamayo; Ángel Luis Guerrero; Hugo Gonzalo-Benito.

J Headache Pain. 2021. Jun 4;22(1):51. doi: 10.1186/s10194-021-01268-w.

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
8,588	Q1 (D1)	20/212	Clinical Neurology

**Artículo original**

### 2. LIPID PEROXIDATION AS A HALLMARK OF SEVERITY IN COVID-19 PATIENTS.

Marta Martín-Fernández, Rocío Aller, María Heredia-Rodríguez, Esther Gómez-Sánchez, Pedro Martínez-Paz, Hugo Gonzalo-Benito, Laura Sánchez-de Prada, Óscar Gorgojo, Irene Carnicero-Frutos, Eduardo Tamayo, **Álvaro Tamayo-Velasco**.

Redox Biol. 2021 Nov 6;48:102181. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181

FACTOR DE IMPACTO (2020)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
10,787	Q1 (D1)	27/296	Biochemistry & Mol. Biology

**Artículo original. Autor preferente**

### 3. NOVEL GENES AND SEX DIFFERENCES IN COVID-19 SEVERITY.

Cruz R, Almeida SD, Heredia ML, ... **Tamayo-Velasco Á**, ... Flores C, Lapunzina P, Carracedo Á.

Hum Mol Genet. 2022 Jun 16;ddac132. doi: 10.1093/hmg/ddac132

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
5,121	Q1	36/175	Genetics & Heredity

**Artículo original.**

**4. PREDICTIVE MODELING OF POOR OUTCOME IN SEVERE COVID-19: A SINGLE-CENTER OBSERVATIONAL STUDY BASED ON CLINICAL, CYTOKINE AND LABORATORY PROFILES.**

Óscar Gorgojo-Galindo, Marta Martín-Fernández, María Jesús Peñarrubia-Ponce, Francisco Javier Álvarez, Christian Ortega-Loubon, Hugo Gonzalo-Benito, Pedro Martínez-Paz, José Pablo Miramontes-González, Esther Gómez-Sánchez, Rodrigo Poves-Álvarez, Pablo Jorge-Monjas, Eduardo Tamayo, María Heredia-Rodríguez and **Álvaro Tamayo-Velasco.**

J. Clin. Med. 2021. Nov 20;10(22):5431. doi: 10.3390/jcm10225431

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
<b>4,964</b>	<b>Q2</b>	54/172	Medicine, General & Internal

**Artículo original. Autor preferente**

**5. FULL CHARACTERIZATION OF THROMBOTIC EVENTS IN ALL HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS IN A SPANISH TERTIARY HOSPITAL DURING THE FIRST 18 MONTHS OF THE PANDEMIC.**

**Tamayo-Velasco Á,** Bombín-Canal C, Cebeira MJ, Sánchez-De Prada L, Miramontes-González JP, Martín-Fernández M, Peñarrubia-Ponce MJ.

J. Clin. Med. 2022 Jun 15;11(12):3443. doi: 10.3390/jcm11123443

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
<b>4,964</b>	<b>Q2</b>	54/172	Medicine, General & Internal

**Artículo original. Autor preferente**

**6. TIME EVOLUTION OF CYTOKINE PROFILES ASSOCIATED WITH MORTALITY IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS.**

Laura Sánchez-de Prada, Óscar Gorgojo-Galindo, Inmaculada Fierro-Lorenzo, Ana María Martínez-García, Guillermo Sarmentero-López De Quintana, Rocío Gutiérrez-Bustillo, María Teresa Pelaez-Jareño, Elisa Álvarez-Fuente, Esther Gómez-Sánchez, Eduardo Tamayo, **Álvaro Tamayo-Velasco,** Marta Martín-Fernández.

Front. Immunol. 2022 Sep (aceptado)

FACTOR DE IMPACTO (2021)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
<b>8,786</b>	<b>Q1</b>	33/161	Immunology

**Artículo original.**

## COMUNICACIONES EN CONGRESOS

### - INTERNACIONALES

#### 1. DESCRIPTION OF THE INFLAMMATORY PROFILE WITH 45 CYTOKINES ACCORDING TO ABO BLOOD GROUP IN COVID-19 AND ITS IMPLICATIONS ON SEVERITY AND MORTALITY

**Tamayo Velasco A**, De la Fuente Garciani I, Jiménez García MT, Sanchez Rodríguez A, Hijas Villaizán M, Caballero Berrocal JC, Pérez Martínez C, Acevedo García R, García Bacelar A, Bourgeois García M, Golvano Guerrero EM, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, García de Coca A, Cuello García R, Pérez González S, Gómez García L, Martín Fernández M, Gonzalo Benito H, Peñarrubia Ponce MJ.

**European Hematology Association, EHA2021**, Virtual Congress, June 9-17, 2021.

**Comunicación oral**

### - NACIONALES

#### 2. INFLUENCIA DEL GRUPO SANGUÍNEO SOBRE LA GRAVEDAD Y MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON COVID-19

**Tamayo Velasco A**, Jiménez García MT, Sanchez Rodríguez A, Hijas Villaizán M, Caballero Berrocal JC, Pérez Martínez C, Acevedo García R, García Bacelar A, Bourgeois García M, Golvano Guerrero EM, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, García de Coca A, Cuello García R, De la Fuente Garciani I, Pérez González S, Gómez García L, Martín Fernández M, Gonzalo Benito H, Peñarrubia Ponce MJ.

**Congreso Nacional SEHH**, 26-30 octubre de 2020, virtual.

**Póster**

**3. ALTOS NIVELES DE CITOQUINAS EN PACIENTES COVID-19 DEL GRUPO SANGUÍNEO O SE RELACIONAN CON UNA MENOR SEVERIDAD Y MORTALIDAD**

**Tamayo Velasco A**, De la Fuente Garciani I, Jiménez García MT, Sanchez Rodríguez A, Hijas Villaizan M, Caballero Berrocal JC, Pérez Martínez C, Acevedo García R, García Bacelar A, Bourgeois García M, Golvano Guerrero EM, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, García de Coca A, Cuello García R, Pérez González S, Gómez García L, Martín Fernández M, Gonzalo Benito H, Peñarrubia Ponce MJ.

**Congreso anual de SCLHH**, 28,29 y 30 de abril de 2021.

**Comunicación oral.**

**4. ESTUDIO DE 45 CITOQUINAS SEGÚN GRUPO ABO Y SU INFLUENCIA EN LA SEVERIDAD POR COVID-19**

**Tamayo Velasco A**, De la Fuente Garciani I, Jiménez García MT, Sánchez Rodríguez A, Hijas Villaizan M, Pérez Martínez C, Pérez González S, Martín Fernández M, Gonzalo Benito H, Peñarrubia Ponce MJ.

**Congreso multidisciplinar COVID-19**, 12-16 de abril de 2021.

**Póster**

**5. PACIENTES COVID-19 DEL GRUPO SANGUÍNEO O PRESENTAN NIVELES ELEVADOS DE CITOCINAS INFLAMATORIAS ASOCIANDO MENOR SEVERIDAD Y MORTALIDAD**

**Tamayo Velasco A**, De la Fuente Garciani I, Jiménez García MT, Sanchez Rodríguez A, Hijas Villaizan M, Caballero Berrocal JC, Pérez Martínez C, Acevedo García R, García Bacelar A, Bourgeois García M, Golvano Guerrero EM, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, García de Coca A, Cuello García R, Pérez González S, Gómez García L, Martín Fernández M, Gonzalo Benito H, Peñarrubia Ponce MJ.

**Congreso Nacional de la SETS**, formato virtual, 15-20 de junio de 2021.

**Comunicación oral. Premio mejor comunicación oral en Inmunohematología.**



**6. ELEVADOS NIVELES DE CITOQUINAS PLASMÁTICAS EN GRUPO SANGUÍNEO O Y SU DESCENSO SIGNIFICATIVO TRAS SEIS DÍAS DE INGRESO ASOCIAN MEJOR PRONÓSTICO EN COVID-19**

**Tamayo Velasco A**, De la Fuente Garciani I, Jiménez García MT, Sanchez Rodríguez A, Hijas Villaizan M, Caballero Berrocal JC, Pérez Martínez C, Acevedo García R, García Bacelar A, Bourgeois García M, Golvano Guerrero EM, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, García de Coca A, Cuello García R, Pérez González S, Gómez García L, Martín Fernández M, Martínez Paz P, Gonzalo H, Peñarrubia Ponce MJ.

**Congreso Nacional SEHH**, Pamplona, 14-16 de octubre de 2021.

**Comunicación oral.**

**7. AMPLIA CARACTERIZACIÓN DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS MAYORES DURANTE 18 MESES DE SEGUIMIENTO EN COVID-19**

**Tamayo Velasco A**, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, De la Fuente Graciani I, Pérez González S, Caballero Berrocal JC, Pérez Martínez C, García Bacelar A, Herrera Robles KA, Bourgeois García M, Golvano Guerrero EM, García de Coca A, Cuello García R, Gómez García L, Martín Fernández M, Peñarrubia Ponce MJ.

**Congreso anual de SCLHH**, 1 y 2 de abril de 2022.

**Póster**



## PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS

### 1. PREMIO AL MEJOR TRABAJO EN EL ÁREA DE TRANSFUSIÓN, HEMOVIGILANCIA E INMUNOHEMATOLOGÍA

**31 CONGRESO SETS** – Formato virtual del 15 al 20 de junio de 2021.

Comunicación titulada: “Pacientes COVID-19 del grupo sanguíneo O presentan niveles elevados de citocinas inflamatorias asociando menor severidad y mortalidad”.

Autores: *Alvaro Tamayo Velasco, Ignacio De La Fuente Graciani, Sonia Pérez González, Carolina Bombín Canal, Marta Martín Fernández, Pedro Martínez Paz, Hugo Gonzalo Benito, Rosa María Acevedo García, Carmen Pérez Martínez, Ana García Bacelar, Ana Campano García, Oscar Gorgojo Galindo, Monique Bourgeois García, María José Cebeira Moro, Eva Golvano Guerrero, Alfonso García De Coca, Rebeca Cuello García, Juan Carlos Caballero Berrocal, Lara María Gómez García, Irene Carnicero Frutos, Lucía Rico López, Alba Sánchez Rodríguez, María Teresa Jiménez García, Milagros Hijas, Kenneth Alexander Herrera Robles, María Jesús Peñarrubia Ponce.*



# PATENTES

## 1. METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF A CORONAVIRUS INFECTION

**Solicitante:** Universidad de Valladolid, Iecscyl, IBSAL-Gerencia Regional de Salud de Castilla y León - Universidad de Valladolid

**Organismo:** Oficina Europea de Patentes

**Número de solicitud:** EP21382219.0

**Estados asignados:** Europa

**Fecha de presentación:** 18 de marzo de 2021



# ***BIBLIOGRAFÍA***





1. Meganck RM, Baric RS. Developing therapeutic approaches for twenty-first-century emerging infectious viral diseases. *Nat Med.* 2021;27:401–10.
2. CSR. COVID-19 situation updates for week 28 (10–16 July 2022) [Internet]. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cited 2022 Jul 29]. Available from: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/covid-19/covid-19-situation-updates-for-week-28-1016-july-2022.html>
3. de 2020 18 de Marzo. De la peste negra al coronavirus: cuáles fueron las pandemias más letales de la historia [Internet]. infobae. [cited 2022 Jul 30]. Available from: <https://www.infobae.com/america/mundo/2020/03/18/de-la-pestre-negra-al-coronavirus-cuales-fueron-las-pandemias-mas-letales-de-la-historia/>
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P, editors. *Coronaviruses: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer; 2015 [cited 2022 Jul 12]. p. 1–23. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)
5. Chakrabarty I, Khan M, Mahanta S, Chopra H, Dhawan M, Choudhary OP, et al. Comparative overview of emerging RNA viruses: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and current treatment. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;79:103985.
6. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14:642–62.
7. Duffy S, Shackelton LA, Holmes EC. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat Rev Genet.* 2008;9:267–76.
8. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 2008;451:990–3.
9. Taxonomy [Internet]. [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
10. Coronavirus taxonomy diagram with 2019-ncov virus classification - vector design with Subfamily Orthocoronavirinae and Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus and Deltacoronavirus Genera vector de Stock [Internet]. Adobe Stock. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://stock.adobe.com/es/images/coronavirus-taxonomy-diagram-with-2019-ncov-virus-classification-vector-design-with-subfamily-orthocoronavirinae-and-alphacoronavirus-betacoronavirus-gammacoronavirus-and-deltacoronavirus-genera/337756127>
11. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of

Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology*. American Society for Microbiology; 2012;86:3995–4008.

12. Bidokhti MRM, Trávén M, Krishna NK, Munir M, Belák S, Alenius S, et al. Evolutionary dynamics of bovine coronaviruses: natural selection pattern of the spike gene implies adaptive evolution of the strains. *Journal of General Virology*. Microbiology Society; 94:2036–49.

13. Vijaykrishna D, Smith GJD, Zhang JX, Peiris JSM, Chen H, Guan Y. Evolutionary Insights into the Ecology of Coronaviruses. *Journal of Virology*. American Society for Microbiology; 2007;81:4012–20.

14. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions. *Diseases*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2016;4:26.

15. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res*. 2018;149:58–74.

16. Florindo HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, Acúrcio RC, Carreira B, Yeini E, et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat Nanotechnol*. Nature Publishing Group; 2020;15:630–45.

17. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005;309:1864–8.

18. Heilmann E, Costacurta F, Geley S, Mogadashi SA, Volland A, Rupp B, et al. A VSV-based assay quantifies coronavirus Mpro/3CLpro/Nsp5 main protease activity and chemical inhibition. *Commun Biol*. Nature Publishing Group; 2022;5:1–12.

19. Hofer U. Fooling the coronavirus proofreading machinery. *Nat Rev Microbiol*. Nature Publishing Group; 2013;11:662–3.

20. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2020;368:409–12.

21. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020;295:12910–34.

22. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, Meyers L, Nilsson K, Jones DE, et al. FilmArray, an Automated Nested Multiplex PCR System for Multi-Pathogen Detection: Development and Application to Respiratory Tract Infection. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2011;6:e26047.

23. Marcone DN, Carballal G, Ricarte C, Echavarría M. Diagnóstico de virus respiratorios utilizando un sistema automatizado de PCR múltiples (FilmArray) y su comparación con métodos convencionales. *Revista Argentina de Microbiología*. Elsevier; 2015;47:29–35.

24. El Chaer F, Auletta JJ, Chemaly RF. How I Treat and Prevent COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies and Recipients of Cellular Therapies. *Blood*. 2022;blood.2022016089.
25. Normile D. The Metropole, Superspreaders, and Other Mysteries. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2013;339:1272–3.
26. SARS, la neumonía misteriosa - Revista ¿Cómo ves? - Dirección General de Divulgación de la Ciencia de la UNAM [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: <https://www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/55/sars-la-neumonia-misteriosa>
27. Nicolas Ugarte. Coronavirus [Internet]. 16:43:49 UTC [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://es.slideshare.net/nicolasuga/coronavirus-229747100>
28. Huang J, Teoh JY-C, Wong SH, Wong MCS. The potential impact of previous exposure to SARS or MERS on control of the COVID-19 pandemic. *Eur J Epidemiol*. 2020;35:1099–103.
29. Bratanich A. MERS-CoV: transmisión y el papel de nuevas especies hospederas. *Revista Argentina de Microbiología*. Elsevier; 2015;47:279–81.
30. Durai P, Batool M, Shah M, Choi S. Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. *Exp Mol Med*. 2015;47:e181.
31. CSR. MERS outbreaks [Internet]. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
32. Seven days in medicine: 8-14 Jan 2020. *BMJ*. 2020;368:m132.
33. Nuevo coronavirus 2019 [Internet]. [cited 2022 Jul 30]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
34. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33.
35. Drain PK, Garrett N. SARS-CoV-2 pandemic expanding in sub-Saharan Africa: Considerations for COVID-19 in people living with HIV. *eClinicalMedicine* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2022 Jul 30];22. Available from: <https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370%2820%2930086-9/fulltext>
36. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Situación actual Coronavirus [Internet]. [cited 2022 Jul 29]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

37. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e438–40.
38. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–8.
39. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27:992-1000.e3.
40. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
41. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.* 2005;24:1634–43.
42. Figure 1. Graphical representation of SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2... [Internet]. ResearchGate. [cited 2022 Jul 29]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Graphical-representation-of-SARS-CoV-MERS-CoV-SARS-CoV-2-and-its-cellular-receptor-The\\_fig1\\_339769534](https://www.researchgate.net/figure/Graphical-representation-of-SARS-CoV-MERS-CoV-SARS-CoV-2-and-its-cellular-receptor-The_fig1_339769534)
43. 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. *Clin Infect Dis.* 2021;73:328–31.
44. History of Blood Transfusion Medicine - BloodBook, Blood Information for Life [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <http://www.bloodbook.com/trans-history.html>
45. Blundell J. Experiments on the Transfusion of Blood by the Syringe. *Med Chir Trans.* 1818;9:56–92.
46. Baskett TF. James Blundell: the first transfusion of human blood. *Resuscitation.* 2002;52:229–33.
47. Biografia de Karl Landsteiner [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/l/landsteiner.htm>
48. Landsteiner K, Levine P. ON INDIVIDUAL DIFFERENCES IN HUMAN BLOOD. *J Exp Med.* 1928;47:757–75.
49. Kennedy J. Karl Landsteiner Doodle celebrates discoverer of blood groups [Internet]. Silicon Republic. 2016 [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.siliconrepublic.com/trending/karl-landsteiner-google-doodle>
50. Landsteiner K. INDIVIDUAL DIFFERENCES IN HUMAN BLOOD. *Science.* 1931;73:403–9.

51. Landsteiner K, Wiener AS. STUDIES ON AN AGGLUTINOGEN (Rh) IN HUMAN BLOOD REACTING WITH ANTI-RHESUS SERA AND WITH HUMAN ISOANTIBODIES. *J Exp Med.* 1941;74:309–20.
52. Ottenberg R. II. Transfusion and Arterial Anastomosis. *Ann Surg.* 1908;47:486–505.
53. Erb IH. BLOOD GROUP CLASSIFICATIONS (A). *Can Med Assoc J.* 1940;42:418–21.
54. ISBT. Discover the history of Blood Transfusion [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.isbtweb.org/about/history.html>
55. García CAA. Sistema de grupo sanguíneo ABO. *Medicina y Laboratorio.* 2009;15:329–47.
56. Rahfeld P, Sim L, Moon H, Constantinescu I, Morgan-Lang C, Hallam SJ, et al. An enzymatic pathway in the human gut microbiome that converts A to universal O type blood. *Nat Microbiol.* 2019;4:1475–85.
57. Hosoi E. Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *J Med Invest.* 2008;55:174–82.
58. Dean L. Blood group antigens are surface markers on the red blood cell membrane [Internet]. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); 2005 [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2264/>
59. Thorpe SJ, Bailey SW. Demonstration of autoreactivity by a human monoclonal IgG anti-Rh D antibody. *Br J Haematol.* 1993;83:311–8.
60. Stussi G, Huggel K, Lutz HU, Schanz U, Rieben R, Seebach JD. Isotype-specific detection of ABO blood group antibodies using a novel flow cytometric method. *Br J Haematol.* 2005;130:954–63.
61. Brouwers HA, Overbeeke MA, van Ertbruggen I, Schaasberg W, Alsbach GP, van der Heiden C, et al. What is the best predictor of the severity of ABO-haemolytic disease of the newborn? *Lancet.* 1988;2:641–4.
62. Franchini M, Favalaro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* Taylor & Francis; 2012;49:137–49.
63. Li X, Xu H, Ding Z, Jin Q, Gao P. Association between ABO blood group and HCV-related hepatocellular carcinoma risk in China. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5587.
64. Yi W, Shao J, Zhu L, Li M, Singh M, Lu Y, et al. Escherichia coli O86 O-antigen biosynthetic gene cluster and stepwise enzymatic synthesis of human blood group B antigen tetrasaccharide. *J Am Chem Soc.* 2005;127:2040–1.
65. Nambiar RK, Narayanan G, Prakash NP, Vijayalakshmi K. Blood group change in acute myeloid leukemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017;30:74–5.

66. Zhang W, Liu J, Zhang W, Zhuang Y. The potential association of the transcription levels of the ABO gene with the disease phases in AML patients. *Transfus Apher Sci.* 2017;56:719–22.
67. Paterson AD, Lopes-Virella MF, Waggott D, Boright AP, Hosseini SM, Carter RE, et al. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1958–67.
68. Barbalic M, Dupuis J, Dehghan A, Bis JC, Hoogeveen RC, Schnabel RB, et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Hum Mol Genet.* 2010;19:1863–72.
69. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain J-G, Chou C-F, Ruvoën-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;18:1085–93.
70. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62.
71. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.