

Asociación del grupo sanguíneo ABO con susceptibilidad a COVID-19

Association of ABO blood group with COVID-19 susceptibility

Rafael Fernández-Botrán

Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Universidad de Louisville,
Louisville, Kentucky, Estados Unidos

*Autor al que se dirige la correspondencia: rafael@louisville.edu

Recibido: 09 de agosto 2020 / Revisión: 18 de agosto 2020 / Aceptado: 15 de octubre 2020

Resumen

La pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha infectado ya a más de 25 millones de personas, ocasionando más de 850,000 muertos y causando serios problemas en hospitales y sistemas de salud en todo el mundo. Una de las mayores dificultades que presenta la infección por SARS-CoV-2 es su gran variación en presentación clínica, que puede ir desde casos asintomáticos hasta síndromes de distrés respiratorio agudo, fallo múltiple de órganos y muerte. De aquí la importancia del estudio de factores demográficos, clínicos y genéticos que permitan la identificación de personas con mayor riesgo de adquirir la infección y sufrir manifestaciones graves de la enfermedad. Un número creciente de reportes en la literatura han sugerido que el grupo sanguíneo ABO está relacionado con el riesgo a COVID-19, coincidiendo en que personas con sangre del grupo A muestran el mayor riesgo, mientras que personas con sangre del grupo O el menor. Los objetivos de esta revisión son presentar un resumen de la evidencia existente en la literatura científica reciente y discutir estas observaciones en el contexto del conocimiento sobre la asociación de los grupos sanguíneos a varias infecciones y otras enfermedades, así como de los mecanismos potenciales involucrados. Finalmente, las implicaciones de la relación entre el grupo sanguíneo y susceptibilidad a COVID-19 son también discutidas con relación a la población guatemalteca.

Palabras claves: Coronavirus, COVID-19, Factores de riesgo, Grupo sanguíneo, SARS-CoV-2

Abstract

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has already infected more than 25 million people, resulting in more than 850,000 deaths and causing serious problems in hospitals and health systems worldwide. One of the biggest problems posed by the SARS-CoV-2 infection is its great variation in clinical presentation, which can range from asymptomatic cases to syndromes of acute respiratory distress, multiple organ failure, and death. Hence the importance of studying demographic, clinical and genetic factors that allow the identification of people at increased risk of suffering serious manifestations. A growing number of reports in the literature have suggested that the ABO blood group is related to the risk of COVID-19, demonstrating that people with type A blood have the highest risk, while people with type O blood the lowest. The objective of this review is to present a summary of the existing evidence in the recent scientific literature and to discuss these observations in the context of the knowledge of the association of blood groups to various infections and other diseases, as well as the potential mechanisms involved. Finally, the implications of the relationship between the blood groups and COVID-19 susceptibility are also discussed in relationship to the Guatemalan population.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, Risk factors, Blood groups, SARS-CoV-2



Introducción

La infección causada por el virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), conocida también como *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), ha afectado ya más de 25 millones de individuos y causado más de 850 mil muertes alrededor del mundo, incluyendo 73,912 casos y 2,740 muertes en Guatemala (Johns Hopkins University Medicine, 2020). Los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 presentan una gran variación en el cuadro presentación clínica (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). Aunque aproximadamente el 80% de las personas infectadas permanecen asintomáticas o desarrollan síntomas respiratorios leves a moderados (Wu & McGoogan, 2020). Cerca de 20% de pacientes desarrollan infección respiratoria severa y manifestaciones sistémicas, incluyendo síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico, síndrome de coagulación intravascular diseminada y síndrome de disfunción multiorgánica (Berlin et al., 2020; Yang et al., 2020). Aunque la patogénesis de estas manifestaciones sistémicas no ha sido completamente esclarecida, actualmente se considera que un proceso inflamatorio sistémico severo, involucrando una “tormenta de citocinas”, juega un rol esencial en todas ellas (Liu et al., 2020; Yang et al., 2020).

La severidad potencial de la enfermedad, aunada a la actual crisis hospitalaria y de recursos provocada por la pandemia, han puesto en evidencia la gran importancia que reviste la identificación y priorización de aquellos individuos con el mayor riesgo a desarrollar síntomas severos. Aunque la infección por SARS-CoV-2 puede afectar a todas las edades, se ha establecido que la edad avanzada y las comorbilidades preexistentes como la hipertensión, la diabetes y la enfermedad coronaria, son factores de riesgo importantes relacionados con un aumento en las tasas de mortalidad (N. Chen et al., 2020; H. Li et al., 2020; Zhou et al., 2020). Asimismo, su gran variación en presentación clínica ha generado gran interés en la investigación de factores genéticos que pudiesen estar involucrados en el desarrollo o susceptibilidad a COVID-19.

Un reporte inicial por médicos del área de Wuhan, China, el primer epicentro del COVID-19, sugirió hace unos meses que la susceptibilidad y quizás incluso la mortalidad a la infección por SARS-CoV-2, pudiesen estar influenciadas por el grupo sanguíneo ABO (Zhao et al., 2020). Desde entonces, varios reportes provenientes de China y Estados Unidos, así como

estudios de asociación genética provenientes de Europa, han confirmado la validez de dicha publicación. El objetivo de este artículo es presentar la evidencia existente en la literatura de COVID-19, poniéndola en el contexto del conocimiento existente sobre la asociación de grupos sanguíneos y varias enfermedades y la de sus implicaciones para Guatemala.

Primera evidencia de asociación del grupo sanguíneo ABO y susceptibilidad a COVID-19

El primer reporte sobre una potencial asociación entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad a COVID-19 fue realizado por un grupo de médicos y científicos en China, quienes analizaron datos sobre el grupo sanguíneo de 2,173 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 en tres hospitales en Wuhan y Shenzhen, comparándolos con la prevalencia general de los distintos grupos sanguíneos en la misma región (Zhao et al., 2020). Estos investigadores encontraron una sobrerrepresentación relativa del grupo A y una subrepresentación relativa del grupo O entre los pacientes infectados y fallecidos. Por ejemplo, mientras que en la región estudiada aproximadamente 31% de la población tiene sangre tipo A, pacientes con sangre de este tipo representaron aproximadamente 37% de los casos y 41% de las muertes. En contraste, mientras que 34% de personas en la misma región tienen sangre tipo O, los pacientes con este tipo de sangre representaron sólo 26% de los casos y muertes. Mediante un meta-análisis de los datos, los autores calcularon que personas con el grupo sanguíneo A tenían un riesgo significativamente mayor de infección por COVID-19, con una razón de probabilidades (O.R., *odds ratio*) de 1.28 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.02-1.43; $p = .02$). Las personas con el grupo sanguíneo O, sin embargo, tuvieron un riesgo significativamente menor de contraer la enfermedad en comparación con otras personas (no O), con un O.R. de 0.68 (IC95%: 0.60-0.75, $p < .001$). Estos resultados sugirieron que el riesgo de contraer COVID-19 estaría asociado al grupo sanguíneo ABO, con un mayor riesgo para personas del tipo A y un menor riesgo para personas de tipo O.

Otros estudios

Subsecuentemente al reporte anterior, otros estudios han parecido confirmar la asociación entre el grupo sanguíneo y COVID-19. Otro estudio retrospectivo

similar en el área de Wuhan, por J. Li y colaboradores (2020), encontró una distribución de aproximadamente 39, 25, 10 y 26% para pacientes con COVID-19 con grupos sanguíneos A, B, AB y O, respectivamente. De nuevo, la proporción de pacientes con sangre tipo A fue significativamente más alta comparada con el grupo control ($p = .017$), mientras que la proporción de pacientes con sangre tipo O fue significativamente menor frente al grupo control ($p < .01$). Las distribuciones observadas no fueron influenciadas por la edad ni el sexo de los pacientes. Este estudio no encontró diferencias estadísticas significativas entre el grupo sanguíneo y la tasa de mortalidad, lo cual indicaría que aunque el grupo sanguíneo pudiese estar asociado al riesgo de contraer la enfermedad, no lo estaría con el riesgo de muerte. Es de hacer notar, sin embargo, que dicho estudio fue realizado con un número reducido ($n = 265$) de pacientes.

Posteriormente, estudios provenientes también de China han analizado la asociación del grupo sanguíneo ABO con la severidad clínica por COVID-19. Por ejemplo, Zeng y colaboradores (2020) estudiaron pacientes con síntomas leves y severos de la enfermedad, encontrando una mayor prevalencia del tipo A en ambos grupos (36 y 39%, respectivamente) en comparación a una población de referencia. Las razones de probabilidades (O.R.) en este estudio fueron de 1.40 (IC95%: 1.01-1.96) y 1.63 (IC95%: 1.10-2.42) para los grupos con síntomas leves y severos, respectivamente. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el tipo de sangre y el riesgo a tener manifestaciones graves de la enfermedad, como síndrome de distrés respiratorio agudo, daño renal agudo o muerte. Sin embargo, otro estudio retrospectivo de 101 casos de muerte por COVID-19, también proveniente de China, reportó una diferencia significativa en la proporción de pacientes fallecidos con sangre de tipo A frente a un grupo control (J. Chen et al., 2020). Estos resultados son consistentes con un mayor riesgo de personas con sangre de tipo A y menor del tipo O, a contraer COVID-19, pero aún queda por determinar si el grupo sanguíneo está realmente asociado a una mayor severidad y mortalidad de la enfermedad.

Un informe más reciente, esta vez proveniente de los Estados Unidos e incluyendo a 1,559 individuos con pruebas de COVID-19 (62% de los cuales dieron resultados positivos) en el Hospital Presbiteriano de Nueva York, encontró una mayor proporción de sangre tipo A y menor de tipo O, en aquellos individuos que dieron resultados positivos en comparación a los negativos (Zietz & Tatonetti, 2020). Interesantemente,

esta relación resultó estadísticamente significativa sólo para individuos con tipos de sangre Rh positivo (Rh+). Asimismo, los autores reportaron una asociación, por primera vez, con los grupos B y AB. Los investigadores explican en su reporte que el efecto del grupo sanguíneo no estuvo influenciado por otros factores de riesgo, como la edad, el sexo, hipertensión, diabetes, sobrepeso, o enfermedades cardiovasculares o pulmonares crónicas preexistentes. Sin embargo, este estudio no encontró una asociación significativa del tipo de sangre con la necesidad de intubación respiratoria o la mortalidad en los pacientes con COVID-19.

Estudios de asociación genética

Recientemente, un estudio parece haber confirmado la asociación del grupo sanguíneo ABO con susceptibilidad a COVID-19 (Ellinghaus et al., 2020). Este estudio, empleó la técnica conocida como “Estudio de Asociación del Genoma Completo (*Genome-Wide Association Study* - GWAS)”, que es una metodología que analiza variaciones en todo el genoma humano con el objetivo de encontrar asociaciones (polimorfismos) con alguna enfermedad específica. El estudio en cuestión involucró a 1,980 pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 en siete hospitales en Italia y España y grupos control de ambos países. Los autores encontraron asociaciones significativas ($p < 5 \times 10^{-8}$) con dos loci, 3p21.31 y 9q34.2, el segundo de los cuales corresponde al grupo sanguíneo ABO. En la cohorte estudiada, el grupo sanguíneo A demostró tener un riesgo mayor que otros grupos (O.R.: 1.45; IC95%: 1.2-1.75, $p = 1.48 \times 10^{-4}$), mientras que el grupo O demostró tener un efecto protector comparado con los otros (O.R.: 0.65; IC95%: 0.53-0.79, $p = 1.06 \times 10^{-5}$), resultados que son consistentes con los de los estudios mencionados anteriormente. Con respecto al locus 3p21.31, éste incluye a los genes *SLC6A20*, *LZT-FL1*, *FYC01*, *CCR9*, *CXCR6* y *XCRI*.

Aunque se desconocen los mecanismos potenciales que pudiesen explicar el efecto de estos genes en la infección por COVID-19, es interesante observar que el *SLC6A20* codifica una proteína transportadora de sodio-prolina que interactúa con la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), el receptor del SARS-CoV-2 (Kuba et al., 2010). Además, los tres últimos genes codifican receptores de quimiocinas, que pudiesen estar involucradas en la respuesta inmunológica contra el virus. Por ejemplo, el receptor CCR9 se reporta que modula la respuesta inflamatoria alérgica en las vías respiratorias, regulando el reclutamiento inicial de

eosinófilos y linfocitos (López-Pacheco et al., 2016), mientras que el receptor CXCR6 regula la localización de linfocitos T CD8 de memoria en los pulmones (Wein et al., 2019).

Interesantemente, los autores del estudio anterior sugieren que el locus 3p21.31 está posiblemente involucrado en la susceptibilidad a COVID-19, ya que el alelo de riesgo se encontró más frecuentemente en pacientes que necesitaron ventilación mecánica comparados con los que sólo necesitaron oxígeno suplementario. En contraste, no se encontraron diferencias significativas en la distribución de grupos sanguíneos entre pacientes que necesitaron ventilación mecánica y los que necesitaron oxígeno suplementario únicamente. Estos resultados, aunque no definitivos, parecen ser consistentes con los de estudios anteriores que no detectaron una asociación entre el grupo sanguíneo y la severidad o mortalidad por COVID-19 (Tabla 1).

Mecanismos potenciales de susceptibilidad asociados al grupo sanguíneo

Aunque los resultados sobre la asociación de los grupos sanguíneos ABO y la susceptibilidad a COVID-19 son obviamente nuevos, las asociaciones entre grupos sanguíneos y distintas enfermedades

han sido estudiadas desde principios del siglo pasado. Una revisión de la asociación de grupos sanguíneos y susceptibilidad a enfermedades está fuera del enfoque de este artículo, pero los lectores son referidos a dos excelentes artículos para mayor información (Anstee, 2010; Ewald & Summer, 2016).

La asociación de distintos grupos sanguíneos con la resistencia o susceptibilidad a varios patógenos y riesgo de otras enfermedades ha quedado establecida, no sólo para antígenos del grupo ABO, sino para muchos otros sistemas de grupos sanguíneos, como Rh, Lewis, Duffy y muchos más (Anstee, 2010; Ewald & Summer, 2016). Los antígenos de grupos sanguíneos, carbohidratos por lo general, son casi siempre el resultado de cambios genéticos, ocasionados por inserciones, eliminaciones, polimorfismos de nucleótido simple en un gen único. Sin embargo, a través de la historia distintos patógenos han actuado como presión selectiva, influenciando la expresión de grupos sanguíneos en varias poblaciones.

Algunos ejemplos son la protección del grupo O hacia malaria severa por *Plasmodium falciparum* (Fry et al., 2008; Rowe et al., 2007); la pérdida de expresión del antígeno Duffy en eritrocitos de personas de origen africano asociada a resistencia a la malaria por *Plasmodium vivax* (Miller et al., 1976); o la baja prevalencia del grupo O en habitantes del delta del Ganges (el antígeno

Tabla 1

Evidencia de Asociación entre el grupo sanguíneo ABO y Susceptibilidad a COVID-19

No. pacientes (Localidad)	Riesgo de infección por COVID-19 (O.R.)**	Riesgo a severidad y/o muerte	Referencia
2,173 (China)	>A (1.28); <O (0.67)	N.C.*	Zhao et al., 2020
265 (China)	>A (N.C.); <O (N.C.)	No significativo	J. Li et al., 2020
234 (China)	>A (1.40, casos leves) >A (1.63, casos severos)	No significativo	Zeng et al., 2020
101 (China)	>A (N.C.)	Significativo	J. Chen et al., 2020
1,559 (EEUU)	>A Rh+; <O Rh+	No significativo	Zietz & Tatonetti, 2020
1,980 (Italia, España)	>A (1.45); <O (0.65)	No	The Severe Covid-19 GWAS Group, 2020

Nota. *N.C.: No calculado **O.R.: Razón de probabilidades (odds ratio); grupo A en comparación con grupos no-A; grupo O en comparación con grupos no-O.

O está asociado a un mayor riesgo de infecciones severas por *Vibrio cholerae*) (Harris et al., 2005).

Los mecanismos responsables de la asociación de grupos sanguíneos con distintas enfermedades no están completamente definidos, mucho menos en particular, para COVID-19. Los antígenos de grupos sanguíneos pueden ser utilizados como receptores por una variedad de virus, bacterias y parásitos o ser imitados por otros. Además, muchos antígenos de grupos sanguíneos toman parte en interacciones a nivel de adhesión celular, incluyendo eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células endoteliales (Ewald & Summer, 2016). Es importante resaltar que los antígenos de grupos sanguíneos no son sólo expresados por eritrocitos, sino también por todas esas otras células, en varios tejidos y aún en proteínas plasmáticas y fluidos corporales (Green, 1989). En el caso de los grupos ABO, además de los antígenos expresados en la superficie de las células o proteínas, las personas con un grupo sanguíneo determinado tienen, por lo general, anticuerpos que reaccionan contra otros grupos, como anti-A o anti-B. Estos anticuerpos se conocen también como isohemaglutininas. Por ejemplo, un individuo con sangre tipo A tendrá anticuerpos contra los antígenos de sangre tipo B; un individuo tipo B contra el tipo A; un individuo tipo O contra ambos y un individuo tipo AB, contra ninguno. Estos son los mismos anticuerpos responsables de muchas reacciones transfusionales, o aún rechazos de trasplantes o abortos espontáneos. Teniendo en cuenta que varios patógenos se disfrazan imitando nuestros propios antígenos para evadir detección y destrucción por el sistema inmune, si un patógeno expresara antígenos similares al tipo de sangre A, las personas con tipo B u O tendrían anticuerpos contra los antígenos tipo A y por lo tanto, serían menos susceptibles. En contraste, los individuos con sangre tipo A o AB, que carecen de anticuerpos anti-A, sufrirían de una mayor susceptibilidad.

Si éste es el mecanismo en el caso de la mayor susceptibilidad de personas con sangre tipo A a COVID-19, queda aún por investigarse. En este respecto, se ha reportado que anticuerpos anti-A son capaces de bloquear la interacción entre el receptor viral, ACE2, y la proteína S del SARS-CoV-1 si ésta última es sintetizada por células que expresan antígenos tipo A (Guillon et al., 2008). Esto es importante pues el SARS-CoV-2 usa también ACE2 como su receptor. Además, este estudio sugiere que las envolturas de viriones de SARS-CoV-1 (y potencialmente también SARS-CoV-2) podrían incorporar antígenos A o B, dependiendo si fueron producidos en pacientes con di-

chos tipos de sangre, y que la presencia de anticuerpos anti-A y/o anti-B pudiese ser protectora. Por lo tanto, la menor susceptibilidad a infección por SARS-CoV-2 en pacientes con sangre tipo O pudiese ser debida a la presencia de anticuerpos anti-A y anti-B en estas personas. Estos estudios también sugieren la posibilidad que los patrones de infección entre distintas personas pudiesen estar influenciados por los tipos de sangre del portador y la persona infectada (Breiman et al., 2020).

Otro posible mecanismo que podría estar involucrado en la asociación entre el grupo A y el mayor riesgo a la infección por SARS-CoV-2 es a través de su relación con el sistema de coagulación. Personas con sangre de tipos diferentes al O (A, B o AB), sufren de una mayor incidencia de desórdenes vasculares, incluyendo isquemia cerebral arterial, tromboembolismo venoso, enfermedad vascular periférica, angina e infarto del miocardio (Franchini et al., 2012; Limbruno & Franchini, 2013). Se ha establecido que el mecanismo está relacionado a una mayor vida media y concentraciones más altas en circulación del factor de Von Willebrand y el factor VIII del sistema de coagulación en personas con sangre tipo A, B o AB, en comparación con el tipo O (Ewald & Summer, 2016). Se sabe que la infección severa por COVID-19 está relacionada con un estado de hipercoagulabilidad y mayor riesgo a desarrollar microtrombos en la circulación y coagulación intravascular diseminada (Becker, 2020). De aquí que pacientes con sangre tipo A podrían tener un riesgo mayor de desarrollar problemas relacionados con hipercoagulación. La Tabla 2 resume los mecanismos potenciales por medio de los cuales podría explicarse la susceptibilidad o resistencia de personas con ciertos grupos sanguíneos a COVID-19.

Conclusiones

La evidencia presentada hasta ahora, respalda la interpretación que existe una asociación entre el grupo sanguíneo ABO y COVID-19, con un mayor riesgo para personas con sangre tipo A y un menor riesgo para el tipo O. Estos resultados son consistentes también con reportes de una asociación negativa del tipo O y susceptibilidad a infección por SARS-CoV-1 (Cheng et al., 2005). Sin embargo, aún son necesarios más estudios para establecer si en realidad existe una asociación del grupo sanguíneo (mayor para el tipo A) con la severidad y mortalidad por COVID-19 y para comprobar si además existen asociaciones con los tipos B y AB y el grupo Rh.

Tabla 2

Posibles mecanismos de la asociación del grupo sanguíneo ABO y susceptibilidad o resistencia a COVID-19

Grupo sanguíneo	Efecto	Mecanismo (Referencia)
O	Resistencia	Isohemaglutininas anti-A y B; potencial bloqueo de la unión del virus SARS-CoV-2 con su receptor ACE-2 (demostrado sólo para el SARS-CoV-1) (Guillon et al., 2008)
A	Susceptibilidad	Niveles más elevados de los factores de coagulación, Von Willebrand y VIII asociados a mayor coagulabilidad de la sangre (Ewald & Summer, 2016; Franchini et al., 2012)

Conclusiones e implicaciones para la población guatemalteca

En conclusión, una variedad de estudios ha coincidido en una asociación entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad a COVID-19. Personas con sangre tipo A, poseen una mayor susceptibilidad a la infección, mientras que con personas del tipo O parecen tener el menor riesgo, comparado con los otros grupos sanguíneos. El grado de riesgo, sin embargo, parece ser de un nivel moderado y no implica que individuos con sangre tipo O sean resistentes. Aunque una mayoría de la población guatemalteca, sobre todo la indígena, es de tipo O (Tejada et al., 1961), esto no significaría que, como población, vaya a ser menos afectada. Es muy posible que otros factores de riesgo, particularmente comorbilidades como la hipertensión, la diabetes, el sobrepeso o enfermedades circulatorias, así como la falta de acceso a servicios médicos, jueguen un papel más decisivo en el riesgo a la infección y sobre todo, a desarrollar una enfermedad más severa. Estudios a nivel nacional serán necesarios para determinar el rol que el grupo sanguíneo juega en el riesgo a la infección por COVID-19 y su severidad en Guatemala.

Referencias

- Anstee, D. J. (2010). The relationship between blood groups and disease. *Blood*, *115*(23), 4635-4643. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261859>
- Becker, R. C. (2020). COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *50*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
- Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>
- Breiman, A., Ruvén-Clouet, N., & Le Pendu, J. (2020). Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2. *PLoS Pathogens*, *16*(5), e1008556. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008556>
- Chen, J., Fan, H., Zhang, L., Huang, B., Zhu, M., Zhou, Y., ... Zhang, H. (2020). Retrospective analysis of clinical features in 101 death cases with COVID-19. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033068>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... Zhang, X. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*, *395*(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng, Y., Cheng, G., Chui, C. H., Lau, F. Y., Chan, P. K. S., Ng, M. H. L., ... Wong, R. S. M. (2005). ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *Journal of the American Medical Association*, *293*(12), 1450-1451. <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1450-c>
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species *Severe acute respiratory virus syndrome-related coronavirus*: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, *5*, 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

- Ewald, D. R., & Summer, S. C. J. (2016). Blood type biochemistry and human disease. *WIREs Biology and Medicine*, 8(6), 517-535. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1355>
- Franchini, M., Favaloro, E. J., Targher, G., & Lippi, G. (2012). ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 49, 137-149. <https://doi.org/10.3109/10408363.2012.708647>
- Fry, A. E., Griffiths, M. J., Auburn, S., Diakite, M., Forton, J. T., Green A, ... Kwiatkowski, D. P. (2008). Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Human Molecular Genetics*, 17(4), 567-576. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm331>
- Green, C. (1989). The ABO, Lewis and related blood group antigens; a review of structure and biosynthesis. *FEMS Microbiology and Immunology*, 1, 321-330. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1989.tb02417.x>
- Guillon, P., Clément, M., Sébille, V., Rivain, J.-G., Chou, C.-F., Ruvoën-Clouet, N., ... Le Pendu, J. (2008). Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*, 18(12), 1085-1093. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwn093>
- Harris, J. B., Khan, A. I., LaRocque, R. C., Dorer, D. J., Chowdhury, F., Faruque, A. S. G., ... Calderwood, S. B. (2005). Blood group, immunity, and risk of infection with *Vibrio cholerae* in an area of endemicity. *Infection and Immunity*, 73(11), 7422-7427. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.11.7422-7427.2005>
- Johns Hopkins University Medicine. (2020). COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Recuperado el 31 de agosto de 2020, de <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kuba, K., Imai, Y., Ohto-Nakanishi, T., & Penninger, J. M. (2010). Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacology and Therapy*, 128(1), 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003>
- Li, H., Liu, Z., & Ge, J. (2020). Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV2 in the first five months. *Journal of Cell and Molecular Medicine*, 24(12), 6558-6570. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15364>
- Li, J., Wang, X., Chen, J., Cai, Y., Deng, A., & Yang, M. (2020). Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV2 pneumonia. *British Journal of Haematology*, 190(1), 24-27. <https://doi.org/10.1111/bjh.16797>
- Limbruno, G. M., & Franchini, M. (2013). Beyond immunohaematology: The role of the ABO group in human diseases. *Blood Transfusion*, 11, 491-499. <https://doi.org/10.2450/2013.0152-13>
- Liu, J., Li, S., Lui, J., Liang, B., Wang, X., Li, W., ... Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2-infected patients. *EBioMedicine*, 55, 102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
- López-Pacheco, C., Soldevilla, G., Du Pont, G., Hernández-Pando, R., & García-Zepeda, E. A. (2016). CCR9 is a key regulator of early phases of allergic airway inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2016, 3635809. <https://doi.org/10.1155/2016/3635809>
- Miller, L. H., Mason, S. J., Clyde, D.F., & McGinniss, M. H. (1976). The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks: The Duffy blood group genotype FyFy. *New England Journal of Medicine*, 295(6), 302-304. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608052950602>
- Rowe, J. A., Handel, I. G., Thera, M. A., Deans, A. M., Lyke, K. E., Koné, A., ... Moulds, J. M. (2007). Blood group O protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria through the mechanism of reduced resetting. *Proceeding of the Nationall Academy of Sciences USA*, 104(44), 17471-17476. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705390104>
- Tejada, C., Sánchez, M., Guzmán, M. A., Bregni, E., & Scrimshaw, N. S. (1961). Distribution of blood antigens among Guatemalan indians. *Human Biology*, 33(4), 319-334.
- Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L., Buti, M., Albillos, A., Invernizzi, P., Fernández, J., ... Karlsen, T. H. (2020). Genomewide association

- study of severe Covid-19 with respiratory failure. *New England Journal of Medicine*, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
- Wein, A. N., McMaster, S. R., Takamura, S., Dunbar, P. R., Cartwright, E. K., Hayward, S. L., ... Kohlmeier, J. E. (2019). CXCR6 regulates localization of tissue-resident memory CD8 T cells to the airways. *Journal of Experimental Medicine*, 216(12), 2748-2762. <https://doi.org/10.1084/jem.20181308>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center of Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia J, Liu, H., ... Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Zeng, X., Fan, H., Lu, D., Huang, F., Meng, X., Li, Z., ... Hu, X. (2020). Association between ABO blood groups and clinical outcome of coronavirus disease 2019: Evidence from two cohorts. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20063107>
- Zhao, J., Yang, Y., Huang, H., Li, D., Gu, D., Lu, X., ... Wang, P. G. (2020). Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Lui, Y., Liu, Z., ... Cao, O. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zietz, M., & Tatonetti, N. P. (2020). Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation and death. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058073>