

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA**  
**CARRERA DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**



**Monografía para optar al título de licenciatura en Bioanálisis Clínico**

**“Serogrupos sanguíneos ABO como factor de riesgo para la seropositividad a SARS CoV-2 durante el primer brote epidémico en León-Nicaragua, 2020”**

**Autores:**

Br. Meyling Judith Salinas Fuentes

Br. Sobeyda Mercedes Somarriba Benedith

Br. Indira María Urbina Ruiz

**Tutores:**

**Lic. Fredman González, MSc**

Dpto. de Microbiología y Parasitología

Profesor Asistente

**Dr. Filemón Bucardo PhD.**

Dpto. de Microbiología y Parasitología

Profesor Titular

**¡A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD!**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA**  
**CARRERA DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**



**Monografía para optar al título de licenciatura en Bioanálisis Clínico**

**“Serogrupos sanguíneos ABO como factor de riesgo para la seropositividad a SARS CoV-2 durante el primer brote epidémico en León-Nicaragua, 2020”**

**Autores:**

Br. Meyling Judith Salinas Fuentes

Br. Sobeyda Mercedes Somarriba Benedith

Br. Indira María Urbina Ruiz

**Tutores:**

**Lic. Fredman González, MSc**

Dpto. de Microbiología y Parasitología

Profesor Asistente

**Dr. Filemón Bucardo PhD.**

Dpto. de Microbiología y Parasitología

Profesor Titular

**¡A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD!**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por el don de la sabiduría y fortaleza para hacer frente a las adversidades de la vida.

A nuestra familia por motivarnos a seguir adelante, por ese apoyo incondicional y ser inspiración en nuestra vida.

A nuestros tutores Dr. Filemón Bucardo y MSc. Fredman González por habernos emitido sus conocimientos, la dedicación y la paciencia que tuvieron. También al MSc. Omar Zepeda por su asesoramiento y colaboración en esta investigación.

A nuestros docentes y alma mater UNAN-León por su aporte invaluable en nuestra formación.

A todas las personas que fueron participe para que fuese posible la realización y culminación de este anhelado sueño.

## Resumen

### **Serogrupos sanguíneos ABO como factor de riesgo para la seropositividad a SARS CoV-2 durante el primer brote epidémico en León-Nicaragua, 2020.**

Meyling J. Salinas F<sup>1</sup>, Sobeyda Somarriba B<sup>1</sup>, Indira M. Urbina R<sup>1</sup>, Fredman González<sup>2</sup>, Filemón Bucardo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Carrera de Bioanálisis Clínico. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León.

<sup>2</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León.

**Introducción:** El virus SARS CoV-2, es considerado todavía como una pandemia a nivel global, y por tanto un problema de salud pública. La morbimortalidad se ha presentado principalmente en personas con alguna condición de riesgo. El serogrupo sanguíneo ABO ha surgido como un posible factor de susceptibilidad y el desarrollo de una infección severa de COVID-19. **Objetivo:** El presente estudio compara la distribución de los serogrupos sanguíneos ABO con la presencia de anticuerpos que reconocen el dominio RBD del ligando viral del SARS-CoV-2 en pobladores de la ciudad de León, Nicaragua, durante la primera ola de contagios en el 2020. **Metodología:** Este estudio incluye 78 casos con serología-positiva de SARS-CoV-2 y 234 controles con serología-negativa (relación 1:3, match por sexo, edad y fecha de muestreo), evaluados mediante un ELISA que determina simultáneamente la presencia de IgG-IgM-IgA anti-RBD. Los participantes fueron seleccionados de forma aleatoria de la cohorte COVID-CHILDREN que se realiza en León. La distribución de serogrupos sanguíneos se determinó mediante hemoaglutinación. **Resultados:** La distribución de ABO fue similar entre casos (O=63%, A= 29%, B= 6% AB=1%) y controles (O=68%, A= 20%, B= 12% AB=1%). Este estudio encontró que las personas de tipo de sangre A tuvieron mayor riesgo de infectarse con SARS-CoV-2, durante el primer brote epidémico en comparación con los del tipo O (OR = 1.6,  $p = 0.06$ ). Además, las personas con tipo de sangre B tienen una probabilidad menor de riesgo en comparación con O (OR = 0.6,  $p = 0.16$ ).

**Conclusión:** Los resultados de este estudio extienden el conocimiento previo sobre el rol de los serogrupos sanguíneos en la infección con SARS-CoV-2 y muestran que el riesgo de infección aumenta en individuos tipo B, hacia el tipo O y finalmente hacia el tipo sanguíneo A, el cual presenta el mayor riesgo.

## Contenido

I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	3
III. Planteamiento del problema.....	5
IV. Justificación.....	6
V. Objetivos.....	7
5.1 Objetivo General.....	7
5.2 Objetivos Específicos.....	7
VI. Marco Teórico.....	8
6.1 Inicio de la pandemia.....	8
6.2 Estructura del SARS-CoV-2.....	9
6.3 Replicación viral.....	12
6.4 Patogénesis.....	12
6.5 Transmisión del virus.....	13
6.6 Sintomatología.....	14
6.7 Comorbilidad y factores de riesgo asociados.....	14
6.8 Respuesta inmune del serogrupo sanguíneo ABO.....	15
6.9 Respuesta inmune del Rh.....	15
6.10 Serogrupos sanguíneos.....	16
6.11 Anticuerpos del sistema ABO.....	17
6.12 Factor Rh.....	17
6.13 Importancia del sistema ABO y factor Rh en SARS-CoV 2.....	17
6.14 Pruebas moleculares para detección SARS-CoV-2.....	18
6.15 Métodos de detección de anticuerpos para COVID-19.....	19
6.16 Principio del Método para detección de sistemas sanguíneos.....	20
6.17 Medidas de prevención.....	20
6.18 Vacunas contra SARS-CoV-2.....	21
VII. Material y método.....	23
7.1 Tipo de estudio.....	23
7.2 Área de estudio.....	23
7.3 Población de estudio.....	23

<b>7.4 Muestra</b> .....	23
<b>7.5 Casos</b> .....	23
<b>7.6 Controles</b> .....	24
<b>7.7 Criterios de inclusión</b> .....	24
<b>7.8 Fuente de información</b> .....	24
<b>7.9 Recolección de muestras</b> .....	24
<b>7.10 Análisis de Laboratorio</b> .....	24
<b>7.11 Análisis Estadísticos</b> .....	25
<b>7.12 Aspectos éticos</b> .....	26
<b>7.13 Operacionalización de las variables</b> .....	27
<b>VIII. Resultados</b> .....	31
<b>IX. Discusión</b> .....	35
<b>X. Conclusiones</b> .....	38
<b>XI. Recomendaciones</b> .....	39
<b>XII. Referencias</b> .....	40
<b>XIII. Anexos</b> .....	47

## I. Introducción

El virus SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*); es un virus ARN de sentido positivo, que pertenece a la familia *Coronaviridae* del género  $\beta$ , y es causante de la enfermedad COVID-19. La expansión de este virus ha logrado afectar más de 60 millones de personas y se ha reportado más de 6 millones de muertes por causa de la enfermedad a nivel mundial, lo cual va en incremento según la OMS (Organización Mundial de la Salud).<sup>(1,2)</sup>

Se reportó por primera vez en Wuhan, China en diciembre de 2019, y se propagó rápidamente a través del contacto físico con personas infectadas por pequeñas gotitas respiratorias.<sup>(3)</sup> Las personas infectadas presentan principalmente fiebre, fatiga y tos seca y otros síntomas poco comunes como congestión nasal, secreción nasal, faringalgia, mialgia y diarrea. En el caso de los niños los síntomas son relativamente leves.<sup>(4)</sup>

Entre factores de riesgo y sensibilidad de esta enfermedad, se ha reportado mayor incidencia en el adulto mayor y personas con enfermedades crónicas.<sup>(5)</sup> Además, algunos estudios sugieren que la susceptibilidad e incluso la mortalidad a la infección por SARS-CoV-2, pudiesen estar influenciadas por el serogrupo sanguíneo ABO. En pacientes con síntomas leves y severos de la enfermedad se ha encontrado que la población con el tipo de sangre A es más sensible al virus.<sup>(6,7)</sup>

Actualmente se explora el papel del serogrupo sanguíneo ABO (serotipos A, B, AB y O) en la infección con SARS-CoV-2. La posible interacción y/o unión entre el RBD (Dominio de Unión al Receptor, por sus siglas en inglés) del virus SARS-CoV-2 al serogrupo sanguíneo A expresado en las células epiteliales respiratorias, podría explicar mayor susceptibilidad y la enfermedad severa en personas A-positivo a la infección por SARS-CoV-2. Otra hipótesis que se ha explorado es la unión específica de la proteína S del SARS-CoV-2 a los anticuerpos anti-A

humanos, que luego podrían bloquear la interacción entre el virus y el receptor ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2), indicando que los individuos B-positivos tienen menos riesgo de sufrir consecuencias severas en comparación con individuos A-positivos.<sup>(8-10)</sup>

Este estudio investiga factores de riesgo como la presencia de antígenos sanguíneos ABO y la seropositividad a SARS-CoV-2 a través de un diseño de casos control en pobladores de la ciudad de León-Nicaragua durante la primera ola de la pandemia en 2020.

## II. Antecedentes

El síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS CoV-2) clínicamente se caracteriza por ser una infección respiratoria aguda, que afecta principalmente a las personas de la tercera edad y con comorbilidades como hipertensión, diabetes y riesgo coronario; además se ha informado que los serogrupos sanguíneos ABO se han asociado con la susceptibilidad al SARS-CoV-2.<sup>(11)</sup>

En el 2003 Cheng et al, estudió la relación entre serogrupo sanguíneo ABO y el desarrollo de la infección por SARS-CoV-1 en un grupo de trabajadores de la salud que estuvieron expuestos a un paciente índice de SARS y que no llevaban ningún tipo de protección personal. Observaron que los participantes del serogrupo O tenían menos probabilidades de infectarse en comparación con los participantes que no eran O (OR, 0,18; intervalo de confianza del 95 %, 0,04-0,81). Además, hubo una mayor probabilidad en los participantes del serogrupo B (OR, 1,46), pero no era estadísticamente significativa.<sup>(12)</sup>

Zhao et al, durante el brote epidémico de COVID-19 en Wuhan realizaron un estudio que incluía un total de 1.775 pacientes con COVID-19, incluidos 206 casos muertos, en el Hospital Jinyintan Wuhan. Ellos observaron por primera vez que las personas con el serogrupo sanguíneo A tienen un riesgo significativamente mayor de adquirir COVID-19 en comparación con los serogrupos sanguíneos que no son A, mientras que el serogrupo sanguíneo O tiene un riesgo significativamente menor de infección en comparación con los serogrupos sanguíneos que no son O.<sup>(6)</sup>

Datos similares al estudio anterior fueron reportados por Juyi Li et al, donde encontraron que la proporción del serogrupo sanguíneo A en pacientes infectados con SARS-CoV-2 fue significativamente mayor que la de los controles sanos (39,3 % vs. 32,3 %, P = 0,017) mientras que la proporción del grupo sanguíneo O en pacientes infectados con SARS-CoV-2 fue significativamente menor que en controles sanos.<sup>(5)</sup>

Un estudio realizado Italia y España demostró también que existe un mayor riesgo de desarrollar una infección por COVID-19 en el serogrupo sanguíneo A que en otros serogrupos sanguíneos (OR = 1,45; IC del 95 %, 1,20 a 1,75; P =  $1,48 \times 10^{-4}$ ) y un efecto protector en el serogrupo sanguíneo O en comparación con otros serogrupos sanguíneos (OR = 0,65; IC del 95 %, 0,53 a 0,79; P =  $1,06 \times 10^{-5}$ ).<sup>(13)</sup>

Un estudio realizado por Abdollahi et al, demostró que los pacientes con serogrupo sanguíneo AB tienen una mayor tasa de infección por SARS-CoV-2 (OR = 2.02; IC 95%: 1.17-3.51) y una menor tasa en pacientes del serogrupo sanguíneo O (OR = 0.68; IC 95%: 0.5-0.92).<sup>(14)</sup>

En Bangladesh, Mahmud y colaboradores realizaron un estudio, donde se demostró que la prevalencia del serogrupo sanguíneo A fue mayor entre los pacientes con COVID-19. Aunque los serogrupos sanguíneos ABO no se asociaron con la severidad de la enfermedad COVID-19. Además, los pacientes con el serogrupo sanguíneo A tenían una seroconversión tardía.<sup>(15)</sup>

Latz et al, reportaron que no encontraron ninguna correlación entre el estado del serogrupo A y COVID-19; sin embargo, los individuos del serogrupo O tenían un riesgo menor de COVID-19 y los individuos del serogrupo B y AB tenían un riesgo mayor.<sup>(16)</sup>

### **III. Planteamiento del problema**

¿Cuál es la distribución de los serogrupos sanguíneos ABO y la presencia de anticuerpos anti-RBD de la proteína “spike” del SARS CoV-2 en pobladores de la ciudad de León, Nicaragua durante el primer brote epidémico en 2020?

#### **IV. Justificación**

La infección por coronavirus ha cobrado la vida de ~6 millones de personas alrededor del mundo, en Nicaragua se han reportado 227 muertes y 14,108 personas han sufrido la enfermedad hasta abril del 2022.<sup>(17)</sup> Esta enfermedad ha afectado principalmente pacientes con enfermedades crónicas y la edad se ha observado como un factor de riesgo; sin embargo, existen otros factores asociados que predisponen a las personas a infectarse y que necesitan mayor estudio.

Algunos informes han sugerido que antígenos del sistema sanguíneo ABO pueden ser marcadores biológicos de susceptibilidad hacia el COVID-19.<sup>(10)</sup> La caracterización de estos antígenos aporta al entendimiento, manejo clínico, tratamiento y pronóstico de pacientes infectados con SARS-CoV-2.

El presente estudio investiga la distribución de antígenos ABO en pacientes seropositivos a COVID-19, analizados a través de estudios serológicos optimizados en el laboratorio de microbiología, utilizando antígenos recombinantes de la proteína de la espícula de la variante pandémica Wuhan 2019, contribuyendo significativamente al estudio de esta mortal enfermedad en Nicaragua, donde los recursos diagnósticos son limitados. Así mismo aportará información valiosa sobre la repercusión de esta enfermedad ya que existen pocos estudios en nuestro país, proporcionando material bibliográfico de referencia para futuras investigaciones y presentará datos relevantes y únicos sobre marcadores de susceptibilidad a COVID-19 en nuestra población donde esta asociación no ha sido evaluada anteriormente.

## **V. Objetivos**

### **5.1 Objetivo General**

Comparar la distribución de los serogrupos sanguíneos ABO con la presencia de anticuerpos anti-RBD de la proteína “spike” del SARS CoV-2 en pobladores de la ciudad de León-Nicaragua, durante el primer brote epidémico en 2020.

### **5.2 Objetivos Específicos**

1. Caracterizar socio demográficamente y el comportamiento de prevención a Covid-19 de la población en estudio.
2. Determinar la presencia de anticuerpos anti-RBD del SARS CoV-2 en pobladores de la ciudad León.
3. Identificar el serogrupo sanguíneo ABO en personas seropositivas y seronegativas a SARS-CoV-2.

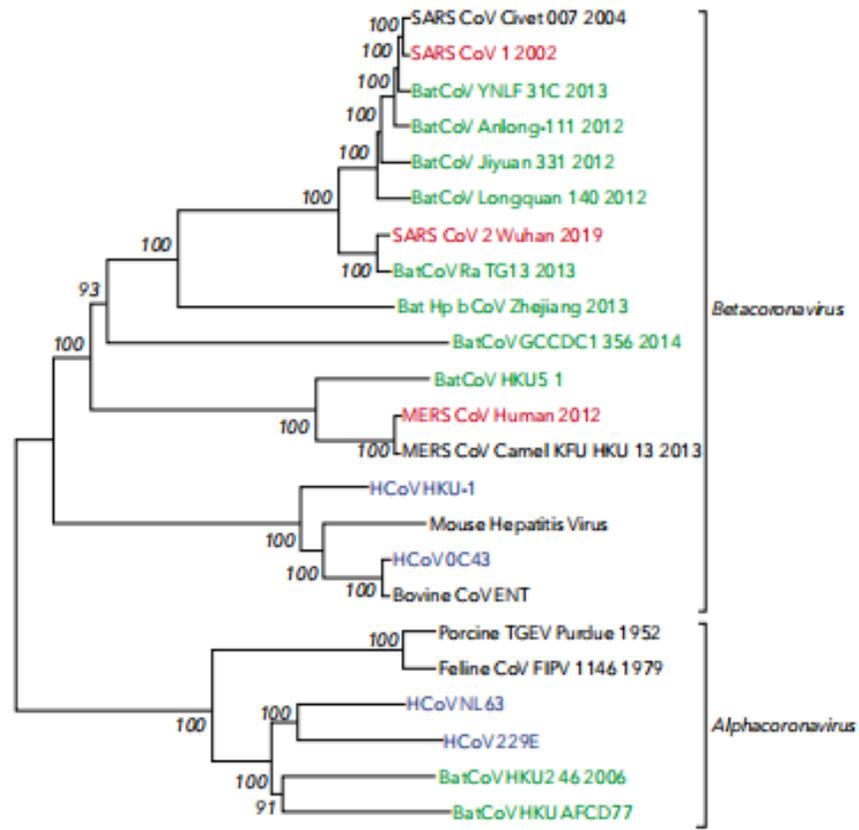
## VI. Marco Teórico

### 6.1 Inicio de la pandemia

En el siglo 21 la pandemia del COVID-19 ha generado una crisis severamente económica, social y de salud, nunca antes vista. Se inició en China a fines de diciembre 2019, en la provincia de Hubei (ciudad Wuhan) donde se reportó un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con siete pacientes graves. Inicialmente fue identificado como un brote asociado a un mercado de mariscos donde también se vendían otros tipos de animales exóticos. Posteriormente se identificó a través de cultivos virales y análisis molecular que el agente causante de la neumonía era un nuevo coronavirus, el cual fue denominado originalmente como 2019-nCov, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo renombró como SARS-CoV-2 y la OMS llamó COVID-19 a la enfermedad que causa. Este coronavirus es el séptimo miembro de la familia *Coronaviridae* que infecta a seres humanos.<sup>(18)</sup>

Desde el primer caso reportado en China en diciembre del 2019. El 13 de enero se reportó el primer caso en Tailandia, el 19 de enero en Corea del Sur, y luego en numerosos países de mundo. Por lo tanto, la OMS la declara como una nueva pandemia mundial en marzo del 2020. En China todavía no se conoce el origen del virus, aunque se atribuye al pangolín, mamífero usado como alimento.<sup>(19)</sup>

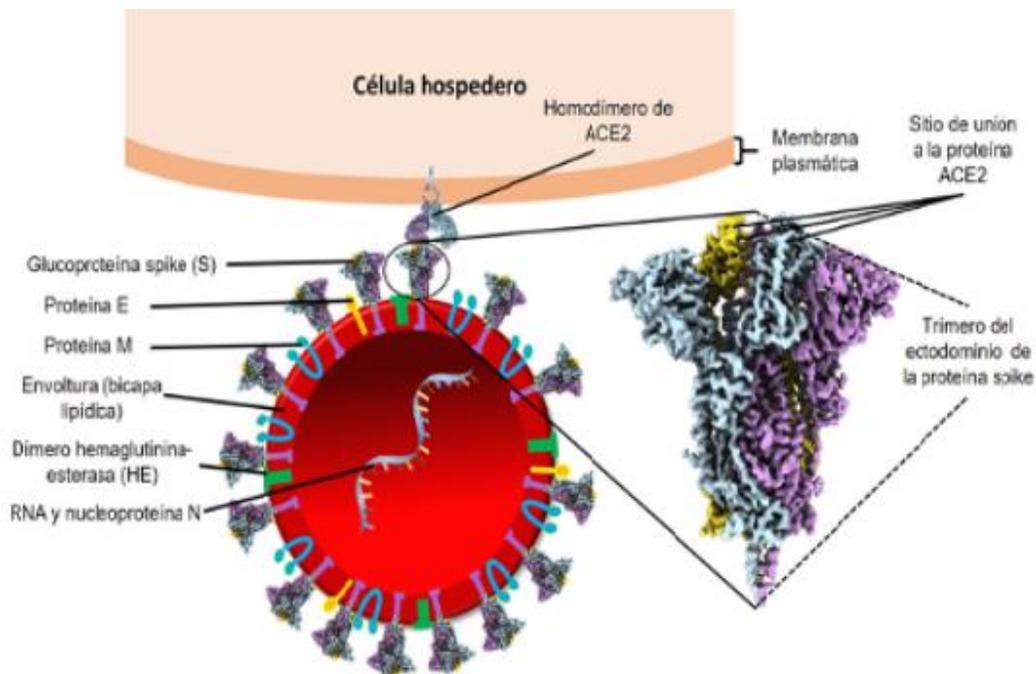
Se reconocen cuatro géneros de coronavirus: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* Siendo los dos primeros quienes infectan a los humanos, provocando enfermedades que van desde un resfrío leve hasta infecciones severas como el MERS y el SARS causantes de miles de muertes. De los siete coronavirus que afectan a humanos (HCoV), cuatro son endémicos en todo el mundo y generan síntomas de resfrío, siendo los tipos 229E y OC43 los responsables del resfrío común, mientras que los tipos NL63 y HKU1 también se le asocian a problemas respiratorios.<sup>(20,21)</sup> Ver figura 1.



**Figura 1-** Árbol filogenético de los coronavirus de importancia médica y otros coronavirus animales. Los coronavirus humanos (HCoV) adquiridos en la comunidad se muestran en azul, los coronavirus zoonóticos en rojo, los coronavirus encontrados en murciélago en verde y otros coronavirus de animales en negro. Este árbol divide a los CoV en 2 familias:  $\alpha$  y  $\beta$ . En este último, encontramos mayor distribución de variantes genéticas de CoV. El nuevo CoV pandémico del 2019 está estrechamente relacionado a los CoV de animales, con una secuencia genética similar al SARS CoV-1 2002 y el MERS CoV Human 2012. <sup>(22)</sup>

## 6.2 Estructura del SARS-CoV-2

Los coronavirus son una familia de virus con una envoltura proteica esférica, que varía en tamaño de 80 a 120 nm. Su información genética está codificada en ARN monocatenario. Su genoma consta de seis a diez marcos de lectura abiertos (ORF, del inglés, *Open Reading Frame*). El primer ORF ocupa dos tercios de todo el genoma viral y codifica la proteína ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), y el último tercio solo tiene genes de proteínas estructurales. El SARS-CoV-2, es un virus de ARN genómico monocatenario de sentido positivo y envuelto (+ ARNss), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). <sup>(23,24)</sup>



**Figura 2.** Estructura de SARS CoV-2 y su interacción con la célula diana. La célula diana muestra el homodimero de ACE2, reconocida como el ligando celular del virus SARS CoV-2. También se observa la partícula viral del SARS CoV-2 con sus principales componentes: un genoma de ARN de sentido positivo, proteínas estructurales y no estructurales, glicoproteína S (spike) que se relaciona con el ligando viral que se une al receptor ACE2. <sup>(25)</sup>

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 5 proteínas estructurales, las cuales están codificadas dentro del extremo 3' del genoma viral. Entre estas cinco proteínas, las más importantes son la proteína N y la proteína S, donde la primera ayuda al virus a desarrollar la cápside y la estructura viral completa de manera apropiada y la última ayuda a la unión del virus a las células del huésped.<sup>(20,26)</sup> Ver figura 2.

**Tabla 1.** Características de las proteínas estructurales del SARS CoV-2.<sup>(27)</sup>

SARS CoV-2	
Proteína Estructural	Características
<b>Glicoproteína S (spike)</b>	Proteína de fusión de clase I y media la unión al receptor del huésped. La glicoproteína S es escindido por una proteasa similar a la furina de la célula huésped en dos polipéptidos separados denominados

	S1 y S2. S1 constituye el gran dominio de unión al receptor de la proteína S, mientras que S2 forma el tallo de la molécula espiga.
<b>Proteína E (envoltura)</b>	La proteína E transmembranal tiene un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal y tiene actividad de canal iónico. La actividad del canal iónico en la proteína E del SARS-CoV no es necesaria para la replicación viral, pero sí podría serlo para la patogénesis. Facilita el ensamblaje y la liberación del virus.
<b>Proteína M (membrana)</b>	Es la proteína estructural más abundante en el virión. Es una proteína pequeña con tres dominios transmembrana. Se sugirió que la proteína M existe como un dímero en el virión, y puede adoptar dos conformaciones diferentes, lo que le permite promover la curvatura de la membrana y unirse a la nucleocápside. Se cree que esta proteína le otorga la forma al virión.
<b>Proteína N (Nucleocapside)</b>	Se compone de dos dominios separados, un dominio N-terminal y un dominio C-terminal, ambos capaces de unirse al ARN in vitro, pero cada dominio utiliza diferentes mecanismos para unirse al ARN. La proteína N se une al genoma viral en una conformación de tipo perlas en una cuerda.
<b>Hemaglutinina-Esterasa (HE)</b>	Está presente en un subconjunto de betacoronavirus. La proteína actúa como una hemaglutinina, se une a los ácidos siálicos en las glucoproteínas de superficie y contiene actividad acetilesterasa. Se cree que estas actividades mejoran la entrada de células mediadas por la proteína S y la propagación del virus a través de la mucosa.

### 6.3 Replicación viral

Al llegar a la célula blanco, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S es luego clivada por una proteasa celular (TMPRSS2) en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, *Receptor Binding Domain*), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular.<sup>(28)</sup>

Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis.<sup>(27,29,30)</sup>

### 6.4 Patogénesis

El SARS-CoV-2 entra a la célula utilizando como receptor a la ACE2, al igual que el virus SARS-CoV, causante del SARS; sin embargo, la afinidad del SARS-CoV-2 por la ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV. El inicio de la infección se da cuando la proteína S del virus se une a las células blanco a través del receptor de ACE2. Este receptor se encuentra expresado en el tracto respiratorio, corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino. En la fase temprana de la infección, el SARS-CoV-2 ingresa a células tales como las epiteliales nasales y aunque el virus tiene tropismo por el tracto respiratorio superior, posteriormente a la replicación viral la infección avanza al tracto respiratorio inferior.<sup>(29,31)</sup>

ACE2 se expresa predominantemente en los neumocitos tipo II, pero también en las células epiteliales del tracto respiratorio superior y los enterocitos del intestino delgado. La replicación viral de ARN ocurre dentro de la célula objetivo, utilizando ARN polimerasa dependiente de ARN (rdRp).<sup>(32,33)</sup>

Actualmente se ha comprobado que predisposición genética a padecer formas más graves de la Covid-19 se localiza en los cromosomas 3 y 9. En particular, se han encontrado alteraciones genéticas en el locus 3p21.31, del cromosoma 3, y en el locus 9q34.2, del cromosoma 9. En el cromosoma 3 se localizan genes que codifican algunas proteínas implicadas en la adhesión del coronavirus a las células del epitelio alveolar. Estas variantes genéticas pueden favorecer la entrada del virus a través de su adhesión a la proteína ACE2 de la superficie celular.<sup>(34)</sup>

### **6.5 Transmisión del virus**

La infección por coronavirus es contraída por entrar en contacto con pequeñas partículas o gotículas de saliva de pacientes sintomáticos, como sabemos hasta el momento el SARS-CoV-2 es altamente contagioso y transmisible, esto puede ser a través de vía aérea o por contaminación de superficies, a las cuales la persona tiene acceso y al tocarlas, llevando así el virus a su propio organismo. Las gotículas también pueden provenir de portadores asintomáticos antes del establecimiento de síntomas. Algunos estudios han demostrado altos títulos de carga viral en la cavidad nasal comparada con la garganta, sin diferencias entre pacientes sintomáticos y asintomáticos.<sup>(35)</sup>

La transmisión presintomática ha sido descrita en varios estudios siendo una de las mayores causales de propagación del virus. El paciente pre sintomático puede ser infectivo, de 1 a 3 días antes del apareamiento de síntoma. La cantidad de infecciones asintomáticas ha sido descrita desde el 40-45%, pero aún no se sabe si estos pacientes representan a verdaderos asintomáticos, es decir individuos que nunca van a desarrollar síntomas, si son pacientes con síntomas muy leves o

simplemente son asintomáticos al momento de la transmisión del virus, pero posteriormente desarrollan síntomas. Los pacientes pueden ser infecciosos mientras presenten síntomas e incluso cuando se estén recuperando. Algunas personas han sido catalogadas como súper propagadoras del virus ya que pueden transmitir la enfermedad sin presentar sintomatología.<sup>(31,36,37)</sup>

## **6.6 Sintomatología**

Tras la infección por SARS CoV-2, uno de los primeros síntomas que aparece es la fiebre, la cual puede persistir durante días; poco después desarrollan disnea y tos que también puede perdurar. También pueden presentar mialgia, fatiga, anosmia y ageusia. En algunos casos, hay presencia de aumento de la producción de esputo, dolor de cabeza, hemoptisis, diarrea y mialgia, aunque se considera que el 20 % de los pacientes son asintomáticos.<sup>(38,39)</sup>

## **6.7 Comorbilidad y factores de riesgo asociados**

Los factores de riesgo de COVID-19 incluyen enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes, que son altamente prevalentes. Esta población tiene una regulación positiva del receptor ACE2, que es aprovechado por COVID-19 como vía de entrada e infección. Las proteínas de la envoltura viral se unen a los receptores ACE2 y los degradan, impidiendo así la función normal de ACE2. La infección por Covid-19 causa desequilibrios en la ACE2 e induce una respuesta inmune inflamatoria, conocida como tormenta de citocinas, las cuales amplifican las comorbilidades dentro del huésped.<sup>(40)</sup>

El papel de ACE2 es el de contrarrestar el efecto de ACE, atenuar la respuesta inflamatoria y el estrés tipo redox. En los individuos del serogrupo O predomina el papel de ACE2 con niveles menores de ACE, por lo que tendrían menos posibilidades de sufrir complicaciones cardiovasculares, contrario al serogrupo A donde el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares es mayor.<sup>(41)</sup>

En el cromosoma 9 está localizado el gen que determina el serogrupo sanguíneo ABO, se ha observado que existe una asociación significativa entre serogrupo

sanguíneo A y un peor pronóstico de la COVID-19, mientras que los pacientes del serogrupo O tienen un riesgo significativamente más bajo de infección. Esto es debido a que las personas del serogrupo O tienen más defensas Anticuerpos anti-A y anti-B contra los antígenos con que se expresa el virus SARS-CoV-2.<sup>(42)</sup>

La proteína S del virus tiene una estructura similar a la de los serogrupos sanguíneos ABO y esto hace que, cuando el virus llega al organismo de una persona del serogrupo sanguíneo O, el sistema inmune reacciona utilizando los anticuerpos que hay en la sangre para atacar el virus, dificultando su propagación en el organismo.<sup>(43)</sup>

Desde el inicio de la pandemia, se plantea un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 para el serogrupo A y menor para el serogrupo O, y que los individuos Rh positivos son más susceptibles que los individuos Rh negativos.<sup>(44,45)</sup>

### **6.8 Respuesta inmune del serogrupo sanguíneo ABO**

La sangre posee anticuerpos que reaccionan con los antígenos de los glóbulos rojos, produciendo, como resultado de la interacción antígeno-anticuerpo, su aglutinación. Los sujetos que expresan antígenos A o B no producen anticuerpos anti-A ni anti-B. Sin embargo, los sujetos del serogrupo sanguíneo O y A producen anticuerpos anti-B, y los sujetos del serogrupo sanguíneo O y B producen anticuerpos anti-A., casi todos los sujetos expresan el antígeno H y, por tanto, toleran este antígeno y no producen anticuerpos anti-H; los sujetos incapaces de producir el antígeno H nuclear producen anticuerpos contra los antígenos H, A y B.  
(46,47)

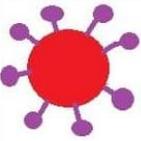
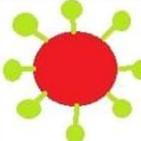
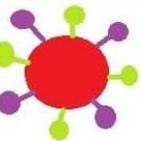
### **6.9 Respuesta inmune del Rh**

Los cinco antígenos (D, C, c, E y e) constituyen la base del sistema Rh. Los anticuerpos anti-D se desarrollan cuando existe exposición previa de sangre D negativo de un individuo a eritrocitos D positivos. Los anticuerpos que se forman como consecuencia de una exposición alogénica, como durante una transfusión o

un embarazo, suelen ser IgG. A diferencia de los anticuerpos IgM, los anticuerpos IgG atraviesan la placenta, se unen a los eritrocitos fetales que llevan el antígeno correspondiente y provocan la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) o hidropesía fetal. Los anticuerpos anti-Rh persisten en el suero por muchos años y, aunque desaparezcan, un estímulo posterior pueden incrementar su producción en niveles superiores a los que le precedieron. Los anticuerpos anti-Rh no fijan complemento, aunque en su mayoría son de las subclases IgG1 e IgG3.<sup>(48,49)</sup>

### 6.10 Serogrupos sanguíneos

El sistema ABO fue descubierto por Karl Landsteiner en 1900, siendo este el primer sistema de grupos sanguíneos, su nombre es dado por los tres grupos en el cual se identifica el antígeno A, el antígeno B y O que es sin antígeno. Los serogrupos sanguíneos son una clasificación de la sangre según las características que están presentes en la superficie de los eritrocitos y en el suero de la sangre. Los antígenos del sistema ABO se encuentran sobre la superficie de cada eritrocitos estas están cubiertas de antígenos los cuales están constituidos por proteínas de membrana y lípidos.<sup>(50,51)</sup>

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO AB	GRUPO O
Glóbulos rojos				
Antígenos en los eritrocitos	 Antígeno A	 Antígeno B	 Antígeno A y B	No hay antígenos
Anticuerpos en el plasma sanguíneo	 Anti-B	 Anti-A	No hay anticuerpos	 Anti-A Anti-B

**Figura 3.** Clasificación de los serogrupos sanguíneos: A, B, AB y O con sus respectivos antígenos y anticuerpos.<sup>(52)</sup>

### **6.11 Anticuerpos del sistema ABO**

Las personas que carecen de antígenos A y B desarrollan anticuerpos Anti-A y Anti-B. Estos anticuerpos, en su gran mayoría, son del tipo IgM y de mayor carácter inmunogénico los del tipo IgG. Estos anticuerpos pueden ser detectados en un niño a partir de los 6 meses de vida, la razón de esto es porque los anticuerpos Anti-A y Anti-B que se encuentran en el cordón umbilical son los maternos y se transfieren placentariamente, y esos serán los que se encuentren en el suero del bebé hasta antes de los 6 meses de vida.<sup>(53)</sup>

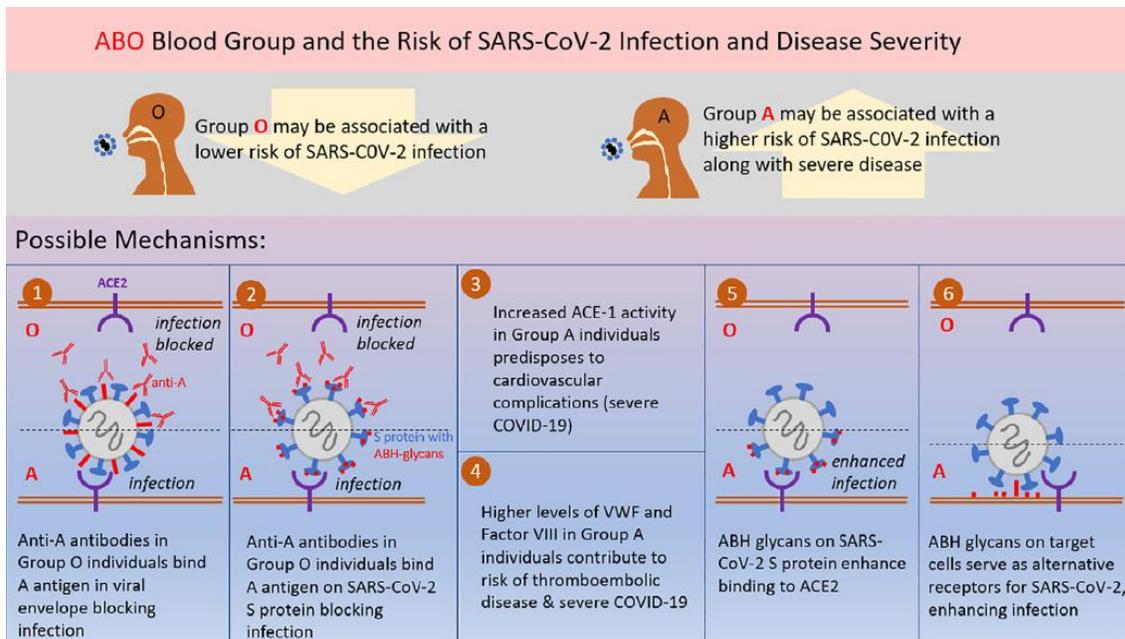
### **6.12 Factor Rh**

Estudios sugieren relación del sistema ABO/Rh y la positividad de SARS CoV-2. Una investigación realizada en Sudan, proporciono datos significativos donde corroboran que las personas de tipo A Rh positivo, pero no del tipo A Rh negativo, son más vulnerables a contraer la enfermedad por SARS CoV-2; al contrario de las personas que eran de tipo O Rh positivo que son las menos predispuestas a desarrollar síntomas graves.<sup>(54,55)</sup>

### **6.13 Importancia del sistema ABO y factor Rh en SARS-CoV 2**

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 serogrupo ABO, sino para muchos otros sistemas de grupos sanguíneos, como Rh, Lewis, Duffy y muchos más.<sup>(56)</sup>

En Wuhan, China, un reporte inicial por médicos de esa área sugirió que la susceptibilidad y quizás incluso la mortalidad a la infección por SARS-CoV-2, pudiesen estar influenciadas por el serogrupo sanguíneo ABO. Estos investigadores encontraron una sobrerrepresentación relativa del grupo A y una subrepresentación relativa del grupo O entre los pacientes infectados y fallecidos. Los resultados sugirieron que el riesgo de contraer COVID-19 estaría asociado al serogrupo sanguíneo ABO, con un mayor riesgo para personas del tipo A y un menor riesgo para personas de tipo O.<sup>(6)</sup>



**Figura 4.** Resumen gráfico de los mecanismos propuestos para la asociación entre los serogrupos sanguíneos ABO y la infección por SARS-CoV-2. Explica que los anticuerpos anti-A y/o anti-B pueden unirse a los antígenos A y/o B expresados en la envoltura viral, previniendo así la infección de las células diana; es decir, estos anticuerpos naturales podrían funcionar como anticuerpos neutralizantes virales. <sup>(11)</sup>

### 6.14 Pruebas moleculares para detección SARS-CoV-2

Las pruebas que se utilizan para el diagnóstico inicial de COVID-19, son las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés), siendo la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), considerada por algunos autores el estándar de oro para la detección del ARN del virus; estas pruebas utilizan como muestras especímenes del tracto respiratorio superior siendo estos, hisopado nasofaríngeo, hisopado nasal o hisopado orofaríngeo. El genoma del SARS-CoV-2 consiste en 29,811 pares de bases y 15 genes, de estos las dianas moleculares para los ensayos de amplificación incluyen el gen E, N, RdRp (ARN dependiente ARN polimerasa) incluido dentro del gen S (spike) u otras dianas dentro de la región ORF3 (del inglés *open reading frame*) que codifica tanto para la polimerasa como para la helicasa. Por lo general, los ensayos de amplificación utilizan dos o tres de estas dianas, algunos protocolos utilizando una como tamizaje y la segunda o tercera como confirmación. <sup>(57-59)</sup>

## **6.15 Métodos de detección de anticuerpos para COVID-19**

Entre los principales métodos de detección de anticuerpos para covid-19 se encuentran:

### **ELISA**

Es un ensayo cuantitativo, al permitir dar un resultado relativo de la concentración de anticuerpos mediante dilución de la muestra (titulación de anticuerpos). Existen tres diferentes tipos de ELISA directo, indirecto y tipo sándwich, para la detección de anticuerpos los utilizados son los dos últimos. Esta técnica se realiza en placas de micro titulación.<sup>(60)</sup>

Para el ELISA indirecto los pozos de la placa se recubren con antígeno del virus, posteriormente se adiciona la muestra del paciente, si los anticuerpos están presentes en la muestra se unirán a los antígenos fijados previamente, luego de esto se añade un conjugado conformado por una enzima (Ej. peroxidasa) unida de forma covalente a un anticuerpo que reconoce la inmunoglobulina que de estar presente se unirá, y finalmente se adiciona al pozo un sustrato cromógeno el cual reacciona con la enzima del conjugado y produce un cambio de color, el cual es medible con un equipo específico de lectura como el espectrofotómetro.

El ELISA tipo sándwich es una variación del ELISA directo, los antígenos del virus no están directamente fijados a la superficie de la placa de microtitulación sino que se encuentran unidos a anticuerpos específicos del virus fijados con anterioridad a la placa. Estas pruebas permiten dar un resultado relativo de la concentración de anticuerpos mediante dilución de la muestra dando un resultado de titulación. Para cada montaje se colocan controles positivos y negativos para validar que el montaje fue adecuado.<sup>(60)</sup>

### **Pruebas de detección de anticuerpos (IgM/IgG)**

Detectan la presencia de anticuerpos IgM e IgG frente SARS-CoV-2 en una muestra de sangre, suero o plasma. Algunas detectan los anticuerpos totales y otras que diferencian entre las IgM e IgG, y pueden detectar aisladamente IgG o IgM o ambas en el mismo kit. Este es una prueba cualitativa en los cuales los kits

suelen incluir un caset y soluciones tampón, en el cual se coloca una gota de la muestra, esta es absorbida por una almohadilla y se le añade la solución tampón de corrida. Es transportada mediante un flujo lateral cromatógrafo a través de una tira de nitrocelulosa se obtiene los resultados en unos 15 minutos. Hay una banda coloreada de control que debe aparecer marcada para que la determinación sea válida. Si además aparece coloreada la línea M indica positividad de IgM, si aparece la línea de IgG, positividad de IgG y si se marcan ambas líneas, positividad de IgG e IgM.<sup>(61)</sup>

### **6.16 Principio del Método para detección de sistemas sanguíneos**

Las pruebas de la tipificación de serogrupo sanguíneo en hematíes utilizando anti-A y anti-B para establecer la presencia o ausencia de los antígenos A y B, se denomina frecuentemente prueba de determinación directa de grupos. Las pruebas de grupo sérico, que utilizan hematíes reactivos A1 y B para detectar anti-A y anti-B séricos, se denominan pruebas de determinación de grupo inverso. Estas pruebas se complementan y una confirma a la otra. Es decir el sistema sanguíneo se determina según dos principios; determinación de los antígenos en los eritrocitos, mediante antisueros conocidos anti-A, anti-B, anti AB, y la verificación de la presencia de anticuerpos en el suero mediante eritrocitos conocidos A1, y B eventualmente A2 y O. Las pruebas de rutina se realizan mediante test de aglutinación a temperatura ambiente.<sup>(62)</sup>

### **6.17 Medidas de prevención**

- Las vacunas contra el Covid-19 son efectivas para evitar enfermarse gravemente, ser hospitalizado y morir; es la mejor forma de desacelerar la propagación del SARS-CoV-2.
- Todas las personas de 2 años de edad en adelante deben de usar mascarillas bien ajustadas cuando estén en público en espacios cerrados, en áreas con un nivel de covid-19 en la comunidad alto, independientemente de su estado de vacunación.

- Dentro de su casa evite tener contacto con personas que están enfermas, si es posible. De ser posible, mantenga una distancia de 6 pies entre las personas enfermas y otros miembros del hogar.
- En los espacios cerrados públicos, si no está al día con las vacunas contra el covid-19 mantenga una distancia de al menos 6 pies de otras personas.
- Lávese las manos con frecuencia con agua y jabón por al menos 20 segundos, especialmente después de haber estado en lugares públicos, toser, sonarse la nariz o estornudar, después de manipular las mascarillas, antes de tocarse la cara, después de cuidar a una persona enferma, antes de comer, después de ir al baño.
- Limpiar y desinfectar las superficies de alto contacto de manera regular.
- Monitorear su estado de salud todos los días y estar atento a la aparición de síntomas.
- Seguir las recomendaciones de aislamiento en caso de estar en contacto con personas positivas a covid-19 o presentar síntomas; realícese una prueba para prevenir la propagación de la enfermedad. <sup>(63)</sup>

### **6.18 Vacunas contra SARS-CoV-2**

Las vacunas requieren dos componentes principales; en primer lugar, antígenos del patógeno-diana que son proporcionados en la vacuna o pueden ser generados por el individuo receptor de la vacuna; y en segundo lugar, una señal de infección (como un patrón molecular asociado a patógenos o un patrón molecular asociado a daño) que alerta y activa el sistema inmunológico del huésped., Las plataformas de vacunas hasta ahora desarrolladas son: virus vivos atenuados, virus inactivados o muertos, con vectores virales (replicantes y no replicantes) también llamadas de virus recombinantes, vacunas basadas en ácidos nucleicos (ADN o ARNm) y vacunas a base de proteínas virales (proteínas completas, subunidades de proteínas, partículas similares a virus, proteínas recombinantes).<sup>(64)</sup>

La tecnología para el desarrollo de estas vacunas se puede clasificar como tecnología tradicional, en la cual la vacuna está basada en administrar al paciente

las proteínas del virus para que el sistema inmunológico desarrolle los anticuerpos virales. Estas tecnologías se denominan vacunas a base de proteínas. Las nuevas tecnologías están basadas en administrar al paciente el material genético del virus para que inicialmente las células del paciente desarrollen las proteínas virales y luego el sistema inmune desarrolle los anticuerpos antivirales. Estas tecnologías se denominan vacunas a base de material genético. <sup>(65)</sup>

La organización mundial de la salud (OMS) ha autorizado las vacunas Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford, Janssen, moderna, Sinopharm, Sinovac, Bharat y Novavax. Otras vacunas continúan siendo estudiadas., además las agencia reguladoras Nacionales (ARN) han autorizado otras vacunas contra covid-19 en países específicos. A fin de incluir vacunas contra COVID-19 en la lista de la OMS para su uso de emergencia se evalúa su calidad, seguridad y eficacia. Sin embargo los países y autoridades nacionales (ARN) pueden aprobar el uso en un país de una vacuna contra la Covid-19 que no se haya incluido en la lista de la OMS para su uso de emergencia. La OPS por lo tanto establece que cada estado miembro tiene una obligación soberana con sus propios ciudadanos y formula sus propias políticas sanitarias nacionales. Las vacunas aprobadas ya se por la OMS o por una agencia reguladora nacional estricta, son muy eficaces para prevenir enfermedad grave y la hospitalización contra las variantes Delta y Omicron, así como otras variantes de preocupación de igual manera se siguen recogiendo y analizando datos sobre las nuevas variantes del virus. <sup>(66)</sup>

## **VII. Material y método**

### **7.1 Tipo de estudio**

Estudio analítico de casos y controles.

### **7.2 Área de estudio**

La ciudad de León, es un departamento de Nicaragua que tiene una extensión territorial de 5,138.03 km<sup>2</sup> representa el 4,27% del territorio nacional y con una población que supera los 389,600 habitantes, es uno de los más densamente poblados, está ubicado en el occidente del país.

### **7.3 Población de estudio**

Niños y sus familiares de la cohorte de seguimiento para el estudio de enfermedades respiratorias COVID-CHILDREN, que inicia en el año 2020 y continua actualmente que sirvió como una plataforma para acceder a las muestras sanguíneas de los pacientes. Esta cohorte surge del estudio Sapovirus-Associated Gastro-Enteritis (SAGE) en León, Nicaragua, que se desarrolla en el centro de investigación de enfermedades infecciosas del Depto. de Microbiología y Parasitología de la UNAN-León.

### **7.4 Muestra**

Se seleccionaron al azar, el 25% de participantes niños y adultos de la cohorte COVID-CHILDREN, a través del programa SPSS, los cuales se clasificaron en casos y controles.

### **7.5 Casos**

Sujetos con resultado de serología positiva a SARS-CoV-2, utilizando el método in house de Pan-ELISA indirecto para la detección de anticuerpos (IgA, IgM e IgG) contra el RBD de la proteína (spike) de la variante Wuhan-2019.

## **7.6 Controles**

Sujetos con resultado de serología negativa a SARS-CoV-2, utilizando el método in house de Pan-ELISA indirecto para la detección de anticuerpos (IgA, IgM e IgG) contra el RBD de la proteína (spike) de la variante Wuhan-2019.

## **7.7 Criterios de inclusión**

Participantes que tienen sus registros sociodemográficos y epidemiológicos completo. Que tienen resultados serológicos y de tipificación.

## **7.8 Fuente de información**

Primaria a través de una encuesta donde se abarcó información epidemiológica, sociodemográfica y los resultados de los análisis de laboratorio de los participantes que será proporcionada por el estudio SAGE (COVID- CHILDREN).

## **7.9 Recolección de muestras**

Luego de aceptar participar y llenar la ficha se procedió a la obtención de una muestra de sangre. Se tomó 4ml de muestra sanguínea del antebrazo en un tubo Vacutainer con EDTA. Las muestras fueron debidamente rotuladas y trasladadas al Laboratorio de Microbiología de la UNAN-León en termos con refrigerantes para mantener una temperatura entre 4-8 °C hasta el momento del análisis; una vez en el laboratorio, las muestras sanguíneas fueron centrifugadas a 3,000 rpm por 5 minuto para obtener el plasma y el paquete globular. Una vez separados, los plasmas y paquetes globulares se transfirieron a cryoviales para ser guardadas a -20 °C.

## **7.10 Análisis de Laboratorio**

### **ELISA**

#### **Dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína spike de SARS-CoV-2.**

Previamente descrito en el artículo de González F. y colaboradores, *Seroepidemiology of SARS-CoV-2 infections an urban population-based cohort in León, Nicaragua*, publicado en año 2021.<sup>(67)</sup> En resumen, las placas ELISA

(Greiner Bio One: Monroe, North Carolina, EE. UU.) se recubrieron con 4 µg/ml del antígeno RBD. Posteriormente se añadió suero termo-inactivado diluido 1:40 y Anticuerpos antihumano de cabra secundario conjugado con fosfatasa alcalina (anti-IgG (MilliporeSigma: Burlington, Massachusetts, EE. UU.), anti-IgA (Abcam: Cambridge, Reino Unido) y anti- IgM (Sigma)) se añadieron a una dilución de 1:2500 para la detección. Al final, la reacción inmunológica se desarrolló con sustrato de para-nitrofenil fosfato (Sigma). La densidad óptica (OD) se midió después de 15 min a 405 nm. Un suero se consideró seropositivo si la absorbancia de la relación positivo/negativo era  $\geq 2,57$ .

**Detección del serogrupo sanguíneo ABO:** Se procedió a determinar el tipo sanguíneo mediante el método de hemaglutinación en lámina, utilizando el kit comercial de Cypress Diagnostics. Se colocaron 3 gotas de sangre en la lámina y se mezclaron con anticuerpos anti-A, anti-B y anti-D, respectivamente. La aglutinación franca con algún anticuerpo dado indica la presencia del antígeno.

### **7.11 Análisis Estadísticos**

Los datos obtenidos fueron introducidos en una base de datos diseñada en el programa SPSS, Inc. Chicago IL. (Statistical Package for the Social Sciences) version 21.0.

Las frecuencias, porcentajes y las características demográficas de las participantes fueron calculadas es una sola cohorte de SARS-CoV-2 seropositivos utilizando t-student para las variables continuas y pruebas de Chi 2 para variables categóricas. El grado de asociación entre la distribución de los serogrupos sanguíneos ABO (factor de riesgo), y la seropositividad por SARS-CoV-2 se estableció mediante el cálculo multivariado de OR, la significancia estadística fue determinada con la prueba exacta Fisher y un valor de  $p < 0.05$  será considerado significativo.

### **7.12 Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León (UNAN) (Acta No. 45, año 2017) y el Review Board Institucional de la Universidad de Carolina del Norte (UNC). Protocolo IRB 16-2079).

A todos los participantes se les explicaron los objetivos del estudio y se les solicitó la firma del consentimiento informado. En el caso de los infantes o menores de 18 años se le hizo firmar un asentimiento con la aceptación de sus padres. Todas las personas que participan del estudio SAGE, tuvieron igual oportunidad de participar en este estudio.

El antígeno de SARS-CoV-2 utilizado en este estudio fue desarrollado por el Dr. Premkumar Lashkmanane<sup>(68)</sup> en colaboración con el Prof. Aravinda da Silva y generosamente donado al grupo de Virología de la UNAN-León. La Prof. Sylvia Becker Dreps, junto a la Dra. Nadja Vielot son investigadoras de la cohorte COVID-CHILDREN.

**7.13 Tabla 2.** Operacionalización de las variables

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valor</b>
<b>Género</b>	Condición biológica que difiere al hombre y a la mujer	Entrevista	1. Hombre 2. Mujer
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Entrevista	Numérico
<b>Fuma actualmente</b>	Produce enfermedades, cardiovasculares, respiratorias y cáncer.	Entrevista	1. Si 2. No
<b>Uso de cocina de leña</b>	Posibles efectos sobre la salud provocando enfermedades pulmonares.	Entrevista	1. Si 2. No
<b>No he salido de casa desde que se reportan los primeros casos</b>		Entrevista	1. Si 2. No
<b>Ha salido ocasionalmente y siempre usa mascarilla</b>	Disponer siempre de mascarillas en lugares aglomerados.	Entrevista	1. Si 2. No

<b>He salido ocasionalmente y algunas veces uso mascarilla</b>	Uso de mascarillas solo eventualmente	Entrevista	1. Si 2. No
<b>He salido ocasionalmente y nunca uso mascarilla</b>	Nunca usa mascarilla	Entrevista	1. Si 2. No
<b>No he practicado distanciamiento social o cuarentena</b>	Prácticas que pueden predisponer a posibles contagios.	Entrevista	1. Si 2. No
<b>Ha presentado síntomas respiratorios</b>	Alteraciones que ponen de manifiesto a la enfermedad	Entrevista	1. Si 2. No
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	Condición de salud en la cual ocurren problemas en el corazón y vasos sanguíneos.	Entrevista	1. Si 2. No
<b>Enfermedad pulmonar</b>	Muchos trastornos que afectan a los pulmones	Entrevista	1. Si 2. No
<b>Diabetes</b>	Enfermedad metabólica crónica	Entrevista	1. Si 2. No

	caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre		
<b>Hipertensión</b>	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, por lo que la presión arterial es demasiado elevada.	Entrevista	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Otras enfermedades</b>	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, manifestada por síntomas y signos característicos.	Entrevista	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. Cual</li> </ol>
<b>Tipo de sangre</b>	El tipo de sangre depende de si hay o no ciertas antígenos en sus glóbulos rojos.	Datos de laboratorio	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A</li> <li>2. B</li> <li>3. AB</li> <li>4. O</li> </ol>
<b>Rh</b>	Cuando se realiza la determinación del tipo de sangre para ver si usted posee el factor Rh en la superficie de sus	Datos del laboratorio	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Positivo</li> <li>2. Negativo</li> </ol>

	glóbulos rojos.		
<b>Anticuerpos contra SARS- Cov-2</b>	Detección de anticuerpos contra la proteína recombinante RBD del virus SARS-CoV-2	Datos del laboratorio	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Seropositivo</li> <li>2. Seronegativo</li> </ol>

## **VIII. Resultados**

De un total de 1381 participantes de la cohorte del estudio COVID-CHILDREN captados en septiembre del 2020; 1243 proporcionaron muestra de suero y de éstos se obtuvo una muestra aleatorizada de 312 (25%) sujetos que cumplieron con los criterios de selección para este estudio. Se seleccionaron 78 sujetos con resultados de serología positiva y 234 controles con resultado de serología negativa para una relación 1:3. (Ver Anexo 2)

**Características epidemiológicas de la población:** El 63% de la población eran mujeres. El 51% de la población tenía una edad igual o menor a 14 años, mientras que el 27% oscilaba entre 15-29 años y el 22% mayor de 30 años. El 60% uso mascarilla como medida de protección y el 73% no salió de casa durante la primera ola de contagios. El 7% de la población refirió haber padecido síntomas respiratorios en las últimas 2 semanas previas a la fecha de encuesta. Dentro del grupo de personas adultas que reportaron padecer alguna enfermedad crónica, las más frecuentes fueron diabetes (14%) e hipertensión (28%). El fumado y uso de leña para cocinar como factores de riesgo fue reportado por 8 y 29 individuos respectivamente. (Ver tabla 3)

**Distribución de serogrupos sanguíneos en la población de estudio:** El 67% de los participantes tenían un tipo sanguíneo O, el tipo de sangre A se detectó en el 22% y 10% fueron de tipo B y el tipo sanguíneo AB represento solo el 1% de la población. En relación a la determinación del factor RH el 98% es Rh Positivo. (Ver Tabla 3)

**Factores de riesgo asociados a SARS-CoV-2 en casos y controles:** Se observó que existe una tendencia a la seropositividad a SARS-CoV-2 en el grupo de edad mayor 30 años (OR = 1.19,  $p = 0.69$ ). El no usar mascarilla como medida de prevención mostro tendencia a la seropositividad entre los casos y controles (OR = 1.78,  $p = 0.15$ ) pero no significativa estadísticamente. Los síntomas respiratorios y las enfermedades pulmonares también mostraron este patrón de

tendencia entre los casos y controles (OR = 2.30,  $p = 0.37$ ; OR = 11.62,  $p = 0.45$ ) respectivamente. Las siguientes variables: género, el fumar, cocinar con leña, enfermedades cardiovasculares y las enfermedades crónicas evaluadas como factores de riesgo entre casos y controles no mostraron tendencias estadísticas significativas a la seropositividad contra SARS-CoV-2. (Ver Tabla 4)

**Asociación entre la seropositividad y el tipo sanguíneo ABO en casos y controles:** La distribución de ABO en los casos fue (O=63%, A= 29%, B= 6% AB=1%) y en los controles (O=68%, A= 20%, B= 12% AB=1%). Sin embargo, se observa una tendencia a la seropositividad en el serogrupo sanguíneo A (OR = 1.6,  $p = 0.06$ ) en comparación con el serogrupo sanguíneo O, no obstante, esta tendencia no fue estadísticamente significativa. (Ver Tabla 5)

**Tabla 3. Características epidemiológicas de la población de estudio.**

Características		Frecuencia	Porcentaje	Total
<b>Género</b>	Hombre	116	37	312
	Mujer	196	63	
<b>Edad</b>	0-14	159	51	312
	15-29	83	27	
	30+	70	22	
<b>Fuma<sup>a</sup></b>		8	12	65
<b>Uso cocina de leña<sup>a</sup></b>		29	66	44
<b>No ha salido de casa desde el primer caso</b>		227	73	312
<b>Uso de mascarilla</b>	Siempre	183	59	312
	Algunas veces	93	30	
	Nunca	36	11	
<b>Distancia Social</b>		105	34	312
<b>Síntomas Respiratorios</b>		7	2	312
<b>Enfermedades Crónicas<sup>a</sup></b>	Enf. Cardiovascular	5	12	43
	Enf. Pulmonar	4	9	43
	Diabetes	6	14	43
	Hipertensión	12	28	43
<b>Otras Enfermedades<sup>b</sup></b>		6	2	312
<b>Tipo sanguíneo</b>	O	207	67	312
	A	69	22	
	B	32	10	
	AB	4	1	
<b>Rh</b>	Positivo	307	98	312
	Negativo	5	2	

<sup>a</sup>Porcentaje en base al total de pacientes mayor de edad que contestaron la pregunta de la encuesta.

<sup>b</sup>Incluyen asma, problemas circulatorios, papiloma humano, tiroidismo, lesión cerebral, insuficiencia venosa

**Tabla 4. Características clínicas, factores de riesgo y su asociación a SARS CoV-2.**

Características	Caso n= 78 (%)	Controles n=234 (%)	Odds Ratio (95% IC)	Valor p
<b>Género</b>				
Hombre	28 (36)	88 (38)	0.92 (0.55-1.58)	0.89
Mujer	50 (64)	146 (62)		ref.
<b>Edad</b>				
0-14	40 (51)	119 (51)		ref.
15-29	18 (23)	65 (28)	0.82 (0.43-1.54)	0.66
30+	20 (26)	50 (21)	1.19 (0.62-2.22)	0.69
Fuma <sup>a</sup>	2 (9)	6 (14)	0.62 (0.11-3.35)	0.70
Uso cocina de leña <sup>a</sup>	8 (67)	21 (65)	1.04 (0.25-4.26)	1.00
No ha salido de casa desde el primer caso	53 (68)	174 (74)	0.79 (0.41-1.26)	0.30
<b>Uso de mascarilla</b>				
Siempre	41 (53)	145 (62)		ref.
Algunas veces	25 (32)	65 (28)	1.35 (0.75-2.39)	0.31
Nunca	12 (15)	24 (10)	1.78 (0.79-3.84)	0.15
Distancia Social	24 (31)	81 (35)	0.84 (0.48-1.46)	0.58
Síntomas Respiratorios	3 (4)	4 (2)	2.30 (0.50-10.51)	0.37
<b>Enfermedades Crónicas<sup>a</sup></b>				
Enf. Cardiovascular	1 (9)	4 (12)	0.70 (0.70-7.03)	1.00
Enf. Pulmonar	3 (27)	1 (3)	11.62 (1.6-127.24)	0.45
Diabetes		6 (18)		N/A
Hipertensión	2 (18)	10 (31)	0.49 (0.89-2.68)	0.69
Otras Enfermedades <sup>b</sup>		6 (3)		N/A

<sup>a</sup>Datos de porcentaje de acuerdo al total de personas que respondieron la pregunta de la encuesta

<sup>b</sup>Incluyen asma, problemas circulatorios, papiloma humano, tiroidismo, lesión cerebral, insuficiencia venosa

**Tabla 5. Asociación entre antígenos ABO y casos-contróles a SARS-CoV-2**

Antígeno	Numero de sujetos del estudio, No. (%) <sup>a</sup>			Valor p
	Casos n= 78, (%)	Controles n=234 (%)	Odds Ratio (95% IC)	
<b>O</b>	49 (62.8)	158 (67.5)	Ref	
<b>A</b>	23 (29.4)	46 (19.6)	1.6 (0.9, 2.9)	0.06
<b>B</b>	5 (6.4)	27 (11.5)	0.6 (0.2, 1.6)	0.16
<b>AB</b>	1 (1.2)	3 (1.2)	1.1 (0.04, 10.3)	0.66

<sup>a</sup>Los datos representan no. (%) de sujetos de estudio, a menos que se especifique lo contrario.

## **IX. Discusión**

Este estudio exploró la asociación entre antígenos ABO y los principales factores de riesgo en individuos de la ciudad de León, con anticuerpos contra la proteína recombinante específica (RBD) de la primera variante pandémica de SARS CoV-2, utilizando el método in house de Pan-ELISA indirecto, durante el primer brote epidémico en Nicaragua en el año 2020. Aportando al conocimiento sobre SARS-CoV-2 a través de un estudio de casos y controles en nuestro país.

Se encontró que la edad, el no usar mascarillas y padecer de enfermedades pulmonares tenían tendencias hacia la seropositividad. Con respecto a la edad, los primeros estudios por Guan W. et al, Hu L. et al, y Barletta W. han reportado que el riesgo a padecer de COVID-19 aumenta con la edad a partir de los 65 años en pacientes hospitalizados, desde que inició el brote epidémico a nivel mundial.<sup>(69–71)</sup> Nuestros resultados han observado esta misma tendencia a partir de los 30 años. Sin embargo, pueden ser diferentes a los reportados en otros países, debido a que en nuestra cohorte el 51% de la población es menor de 15 años y los individuos con edades mayores de 30 años es reducido (22%).

Otro hallazgo de este estudio es que el no usar mascarillas aumenta el riesgo a infectarse en comparación a las personas que usan mascarillas como método de prevención (OR = 1.7,  $p = 0.15$ ). Cheng Y et al, han comprobado que el uso de mascarillas reduce hasta el 70% de diseminación del virus, lo que se traduce a mayor protección en personas que están en contacto con pacientes positivos.<sup>(72)</sup> Otros factores asociados a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de los síntomas son padecer de enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión. Gimeno A. et al, Guo W. et al, y Almeida P. et al. han asociado la diabetes y enfermedades cardiovasculares como las principales enfermedades crónicas asociadas a COVID-19 en España, Wuhan y Portugal respectivamente.<sup>(73–75)</sup> Sin embargo, en el presente estudio no se encontró asociaciones estadísticas significativas con estas enfermedades crónicas, pero si se encontró tendencia entre la enfermedad pulmonar y la seropositividad a la infección (OR = 11.62,  $p =$

0.45). Podemos suponer que es debido a que la mayoría de los participantes en este estudio son pacientes sanos y además el grupo de edades donde se presenta estas enfermedades crónicas es muy reducido.

La asociación entre la seropositividad a SARS-CoV-2 y los serogrupos sanguíneos fue explorada en este estudio. Observando una tendencia en las personas tipo sanguíneo A (OR = 1.6,  $p = 0.06$ ). Estudios similares como Wu Y. et al, en China, y Solmz I. et al, en Turquía han reportado que el serogrupo sanguíneo A tienen un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y probable que estas personas desarrollen síntomas graves de la infección por SARS-CoV-2, mientras que Li Y. et al reportaron que el serogrupo sanguíneo O se considera protector contra la infección.<sup>(5,76,77)</sup> El antígeno sanguíneo Rhesus (Rh) también fue evaluado, no mostrando ninguna asociación estadística, sabemos que el 95% de la población nicaragüense es Rh positivo<sup>(50)</sup> y por lo tanto la presencia de este antígeno es poco probable se considere como factor de riesgo a la infección.

Pudimos observar en nuestro estudio que las personas mayores de 30 años (OR = 1.19,  $p = 0.69$ ) muestran tendencias a la presencia de anticuerpos anti-SAR-CoV-2. En relación con el género no se observó ninguna tendencia. Ad'hiah A. et al realizaron un estudio en Iraq mostro 48,3% de los casos eran mayores a 50 años y tenían tipo sanguíneo A.<sup>(78)</sup> Estos investigadores, además, encontraron que el serogrupo sanguíneo A aumentó en los casos masculinos en comparación con los controles masculinos (39.9 vs. 33.1%). Un estudio realizado en Wuhan por Li J. et al, demostró que los pacientes positivos a SARS-CoV-2 estaban más asociados con el serogrupo sanguíneo A y con edad mayor de 60 años ( $X^2 = 6.75$ ;  $p \leq 0.01$ ) y además los hombres del serogrupo sanguíneo A eran más frecuentes a padecer la enfermedad que el grupo de mujeres.<sup>(5)</sup> Aunque nuestros hallazgos muestran un importante valor de OR la cantidad de sujetos en cada grupo de comparación es poca y el valor de  $p$  es mayor de 0.05.

Las limitaciones que se perciben en este estudio, aludimos que no se tomó en cuenta todos los factores de riesgo que podrían estar asociados a seropositividad a SARS CoV-2 en la población de León, pero pudimos comprender aquellos factores de riesgo más relevantes como: la edad, el uso de mascarilla y padecer alguna enfermedad crónica. La cantidad irregular de participantes con el mismo serogrupo sanguíneo en los grupos de comparación podría ser un factor que limite alcanzar una asociación estadística. Además, el estudio se realizó en población sana, que estuvo expuesta a la infección por SARS-CoV-2 durante la primera ola de infección en nuestro país.

## **X. Conclusiones**

1. Se investigaron un total de 312 participantes que representó el 25% del estudio COVID-CHILDREN. El 63% fueron mujeres, el 51% fueron menores de 15 años. Más del 70% de la población tomó alguna medida de protección como: uso de mascarilla y permanencia en casa. Las enfermedades crónicas más prevalentes fueron diabetes e hipertensión 14% y 28% respectivamente del total que reportaron (n=43).
2. La distribución de los serogrupos sanguíneos en la población evaluada fue: 67% O, 22% A, 10% B y 1% AB.
3. Los individuos que tenían un resultado de serología positiva (n=78) fueron clasificados como casos y se seleccionaron 234 controles con serología negativa para una relación 1:3.
4. Los participantes con serogrupo sanguíneo A presentaron tendencias a ser seropositivos a SARS-CoV-2 (OR = 1.6,  $p = 0.06$ ), sin embargo, no se observó diferencias estadísticas significativas.
5. El no usar mascarilla como medida de prevención y ser mayor de 30 años presentaron más riesgo de ser seropositivo, (OR = 1.78,  $p = 0.15$ ) y (OR = 1.19,  $p = 0.69$ ) respectivamente.

## **XI. Recomendaciones**

- ✓ La tendencia observada en este estudio entre la seropositividad y el serogrupo sanguíneo A fue evaluada solo en personas sanas. Recomendamos realizar este estudio en personas que padezcan la enfermedad a fin de relacionar la sintomatología y la severidad de la enfermedad como ha sido explorada en otros estudios.
  
- ✓ El 51% de la población fueron menores de 15 años. Por lo cual, la asociación que otros estudios han observado con enfermedades crónicas, la gravedad o la caracterización clínica no se pudo evaluar, donde señalan que personas mayores de 65 años tienen más riesgo.
  
- ✓ Es posible que, al comparar el mismo número de participantes de cada serogrupo sanguíneo con las variables en estudio, la tendencia observada podría alcanzar un valor significativo.

## **XII. Referencias**

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10224):565–74.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021 Jan 15;172:112752.
4. Diagnosis and treatment plan of Corona Virus Disease 2019 (tentative sixth edition). *Glob Health J Amst Neth*. 2020 Mar;4(1):1–5.
5. Li J, Wang X, Chen J, Cai Y, Deng A, Yang M. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Br J Haematol*. 2020 May 26;10.1111/bjh.16797.
6. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Aug 4;ciaa1150.
7. Zeng X, Fan H, Lu D, Huang F, Meng X, Li Z, et al. Association between ABO blood groups and clinical outcome of coronavirus disease 2019: Evidence from two cohorts [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Apr [cited 2022 Apr 18]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.15.20063107>
8. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JG, Chou CF, 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 Dec;18(12):1085–93.
9. Wu SC, Arthur CM, Wang J, Verkerke H, Josephson CD, Kalman D, et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain preferentially recognizes blood group A. *Blood Adv*. 2021 Mar 3;5(5):1305–9.
10. Fan Q, Zhang W, Li B, Li DJ, Zhang J, Zhao F. Association Between ABO Blood Group System and COVID-19 Susceptibility in Wuhan. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jul 21;10:404.
11. Goel R, Bloch EM, Pirenne F, Al-Riyami AZ, Crowe E, Dau L, et al. ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 working group. *Vox Sang*. 2021 Feb 12;10.1111/vox.13076.
12. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PKS, Ng MHL, et al. ABO Blood Group and Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome. *JAMA*. 2005 Mar 23;293(12):1447–51.

13. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020 Jun 17;NEJMoa2020283.
14. Abdollahi A, Mahmoudi-Aliabadi M, Mehrtash V, Jafarzadeh B, Salehi M. The Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Vulnerability Association with ABO/Rh Blood Types. *Iran J Pathol*. 2020;15(3):156–60.
15. Mahmud R, Rassel MA, Monayem FB, Sayeed SKJB, Islam MS, Islam MM, et al. Association of ABO blood groups with presentation and outcomes of confirmed SARS CoV-2 infection: A prospective study in the largest COVID-19 dedicated hospital in Bangladesh. *PLoS ONE*. 2021 Apr 7;16(4):e0249252.
16. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol*. 2020;99(9):2113–8.
17. Boletín Epidemiológico de la Semana No. 9 [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/COVID-19/Boletines-Epidemiol%C3%B3gico/Boletines-2022/Bolet%C3%ADn-Epidemiol%C3%B3gico-de-la-Semana-No.-9/>
18. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1471491420300654?token=39DD8133DCFC5CF730F4A7F3A9CB5378554234991FA16EB5C6B9FB1DF38776C8EE60591FFD3EBD112CECE83441E7FA23&originRegion=us-east-1&originCreation=20220506153329>
19. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Medica Hered*. 2020 Jul 31;31(2):125–31.
20. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):418–23.
21. Visión general de los coronavirus - Resumen de las condiciones pertinentes | BMJ Best Practice [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000165>
22. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab*. 2020 May 5;24(3):183–205.
23. Islam KU, Iqbal J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 10;10:560616.
24. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181–92.

25. La enzima convertidora de angiotensina 2 en hipertensión, diabetes y obesidad, y su participación en la vulnerabilidad ante el virus SARS-COV-2 [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=98346>
26. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ.* 2020 Jul 10;725:138277.
27. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses.* 2015 Feb 12;1282:1–23.
28. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 28;9(1):221–36.
29. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7:11.
30. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020 Mar 16;24:91–8.
31. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
32. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631–7.
33. Lung J, Lin Y, Yang Y, Chou Y, Shu L, Cheng Y, et al. The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *J Med Virol.* 2020 Mar 18;10.1002/jmv.25761.
34. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Dec;12(1):8.
35. 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 Lond Engl.* 2020;395(10223):497–506.

36. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections | Nature Medicine [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>
37. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2020 Jun 3;M20-3012.
38. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *The Laryngoscope.* 2020;130(7):1787–1787.
39. 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. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10223):507–13.
40. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics.* 2020 Nov 1;52(11):549–57.
41. Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Sep 1;27(13):1436–7.
42. Muñoz-Díaz E, Llopis J, Parra R, Roig I, Ferrer G, Grifols J, et al. Relationship between the ABO blood group and COVID-19 susceptibility, severity and mortality in two cohorts of patients. *Blood Transfus.* 2021 Jan;19(1):54–63.
43. Alejandro García A, Pavón Romero GF, Carreto Binaghi LE, Bandera Anzaldo J, Alvarado Amador I. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica.* 2020;33(s1):5–9.
44. Kolin DA, Kulm S, Elemento O. Clinical and Genetic Characteristics of Covid-19 Patients from UK Biobank. *medRxiv.* 2020 May 5;2020.05.05.20075507.
45. Márquez-Benítez Y, Lancheros-Silva AM, Díaz-Chaves E. Grupos sanguíneos y su relación con los niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand. *Univ Salud.* 2019 Aug 30;21(3):277–87.
46. Erb IH. BLOOD GROUP CLASSIFICATIONS (A ). *Can Med Assoc J.* 1940 May;42(5):418–21.
47. Alvarado DXA, Sánchez CAP, Gallegos MDN. Determinación de antígenos del sistema abo, rh (DVI+, DVI-, C, c, e, E, CW) kell y coombs directo por microaglutinación en técnica de gel en pacientes pediátricos. *RECIMUNDO.* 2020 Nov 6;4(4):30–9.
48. Batanero-Hernán MC, Izquierdo BE, Contreras MJF, Rodríguez-Chamorro MA. Principales enfermedades según el grupo sanguíneo en población mayor de 60 años en provincia de Cuenca (España). :19.

49. G SMZ, H YMG, G RV. Frecuencia de los antígenos del sistema Rh en donantes de sangre Rh D Negativo. *Rev Av En Salud*. 2017 Jun 28;39–43.
50. frecuencia de grupos sanguíneos del sistema ABO Y sistema Rhesus (rhD). :66.
51. Yaylacı S, Dheir H, İşsever K, Genc AB, Şenocak D, Kocayigit H, et al. The effect of abo and rh blood group antigens on admission to intensive care unit and mortality in patients with COVID-19 infection. *Rev Assoc Médica Bras*. 2020;66(suppl 2):86–90.
52. Aprendamos un poco acerca de los grupos sanguíneos - Genotipia [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://genotipia.com/grupos-sanguineos/>
53. Yamamoto F, Cid E, Yamamoto M, Saitou N, Bertranpetit J, Blancher A. An integrative evolution theory of histo-blood group ABO and related genes. *Sci Rep*. 2014 Oct 13;4:6601.
54. Niles JK, Karnes HE, Dlott JS, Kaufman HW. Association of ABO/Rh with SARS-CoV-2 positivity: The role of race and ethnicity in a female cohort. *Am J Hematol*. 2020 Oct 26;10.1002/ajh.26019.
55. Individuals with a Rh-positive but not Rh-negative blood group are more vulnerable to SARS-CoV-2 infection: demographics and trend study on COVID-19 cases in Sudan | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2052297520301153?token=8351F6C78D919B388AC42396F0397BAB4051348CBCCCC4CF338B6BDEDB1A85A87F88D22F26DAA526BFD1031B583FEBE5&originRegion=us-east-1&originCreation=20220427010958>
56. Anstee DavidJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood*. 2010 Jun 10;115(23):4635–43.
57. Younes N, Al-Sadeq DW, AL-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI, et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020 May 26;12(6):582.
58. Lim J, Lee J. Current laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med*. 2020 Jul;35(4):741–8.
59. Tsang TK, Wu P, Lin Y, Lau EHY, Leung GM, Cowling BJ. Effect of changing case definitions for COVID-19 on the epidemic curve and transmission parameters in mainland China: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020 May;5(5):e289–96.
60. Generalidades de Pruebas Serologicas para deteccion de Anticuerpos contra SARS CoV-2 [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from:

<https://www.laboratoriobolivar.com/mediateca/Documento-general-pruebas-serologicas%2013-06-2020.pdf>

61. Onoda M. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO DE COVID-19. :15.
62. Centeno Centeno AY, Jiménez Lira J del C, Martínez Palma CA. Comparación de la técnica de aglutinación en tubo con la técnica de micro tificación en gel para la determinación de los grupos sanguíneos ABO y RHESUS de pacientes atendidos en el Hospital Solidaridad en el periodo de Julio-Noviembre 2014 [Internet] [other]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2015 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://repositorio.unan.edu.ni/1030/>
63. CDC. El COVID-19 y su salud [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 May 4]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
64. Gaus D. COVID-19: vacunas. *Práctica Fam Rural* [Internet]. 2021 Mar 14 [cited 2022 May 4];6(1). Available from: <https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/196>
65. Ramirez JA. Vacunas para COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: [file:///C:/Users/usuario/Downloads/55\\_file\\_es\\_7QkOGB\\_respirar13-1-editorial%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/usuario/Downloads/55_file_es_7QkOGB_respirar13-1-editorial%20(1).pdf)
66. Vacunas contra la COVID-19 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19>
67. González F, Vielot NA, Sciaudone M, Toval-Ruíz C, Premkumar L, Gutierrez L, et al. Seroepidemiology of SARS-CoV-2 infections in an urban population-based cohort in León, Nicaragua. *Epidemiol Infect.* 2021 Oct 20;149:e247.
68. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann A, et al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol.* 2020 Jun 11;5(48):eabc8413.
69. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
70. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Wang J ming, et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Hospitalized Patients in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020 May 3;ciaa539.

71. Barletta WA. Risk Factors of SARS-CoV-2 Infection: Global Epidemiological Study. *Jmirx Med*. 2021 Aug 26;2(3):e28843.
72. Cheng Y, Ma N, Witt C, Rapp S, Wild PS, Andreae MO, et al. Face masks effectively limit the probability of SARS-CoV-2 transmission. *Science*. 2021 Jun 25;372(6549):1439–43.
73. Gimeno-Miguel A, Bliet-Bueno K, Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Poncel-Falcó A, González-Rubio F, et al. Chronic diseases associated with increased likelihood of hospitalization and mortality in 68,913 COVID-19 confirmed cases in Spain: A population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2021 Nov 12;16(11):e0259822.
74. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Oct;36(7):e3319.
75. Laires PA, Dias S, Gama A, Moniz M, Pedro AR, Soares P, et al. The Association Between Chronic Disease and Serious COVID-19 Outcomes and Its Influence on Risk Perception: Survey Study and Database Analysis. *JMIR Public Health Surveill*. 2021 Jan 12;7(1):e22794.
76. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2020 Oct;509:220–3.
77. Solmaz İ, Araç S. ABO blood groups in COVID-19 patients; Cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2020 Dec 19;e13927.
78. Ad'hiah AH, Abdullah MH, Alsudani MY, Shnawa RMS, Al-Sa'ady AJR, Allami RH, et al. Association between ABO blood groups and susceptibility to COVID-19: profile of age and gender in Iraqi patients. *Egypt J Med Hum Genet*. 2020;21(1):76.

**XIII. Anexos**  
**13.1 Encuesta**

**Serogrupos sanguíneos ABO como factor de riesgo para la seropositividad a SARS  
CoV-2 durante el primer brote epidémico en León-Nicaragua, 2020.**

Código

Fecha de visita \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Sexo  Femenino  Masculino

1. ¿Usted fuma actualmente?

Sí  No

2. ¿Desde hace cuantos años fuma?

\_\_\_\_\_

3. ¿Usa cocina de leña?

Sí  No

4. ¿Ha salido de casa desde el reporte de los primeros casos de Covid-19?

Sí  No

5. ¿Ha salido ocasionalmente y siempre usa la mascarilla o cubreboca?

Sí  No

6. ¿Ha salido ocasionalmente y algunas veces usa la mascarilla?

Sí  No

7. ¿Ha salido ocasionalmente y nunca usa la mascarilla?

Sí  No

8. ¿Usted practica el distanciamiento social o cuarentena?

Sí  No

9. ¿Usted ha presentado síntomas respiratorios en los últimos días?

Sí  No

10. ¿Usted padece alguna enfermedad cardiovascular?

Sí  No

11. ¿Usted padece de enfermedad pulmonar?

Sí  No

12. ¿Usted tiene Diabetes?

Sí  No

13. ¿Usted tiene hipertensión?

Sí  No

14. Otras enfermedades que padezca actualmente

---

### **Resultados de Laboratorio**

ELISA para SARS CoV-2

---

Serogrupo Sanguíneo

Tipo \_\_\_\_\_ Rh \_\_\_\_\_

**13.2 Figura 5.** Diagrama de Flujo que muestra la selección y distribución de ABO en la muestra de trabajo obtenida del estudio COVID-CHILDREN.

