

Infeción por SARS-CoV-2 y grupos sanguíneos en pacientes cubanos diagnosticados con la COVID-19

SARS-Cov-2 Infection and Blood Groups in Cuban Patients Diagnosed with COVID-19

Gilberto Soler Noda^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-1156-2143>

Yisenia Romero Díaz¹ <http://orcid.org/0000-0003-0472-4404>

Ihosvani González Díaz¹ <http://orcid.org/0000-0003-4954-6437>

Mariela Forrellat Barrios¹ <http://orcid.org/0000-0002-1590-9191>

Rosa María Lam Díaz¹ <http://orcid.org/0000-0002-9909-3862>

Carlos César Cabrera Carballosa² <http://orcid.org/0000-0003-4444-639X>

Yipsy Vázquez Chavez³ <http://orcid.org/0000-0002-2280-9682>

Suharmi Aquino Rojas¹ <http://orcid.org/0000-0001-7888-692X>

Yaquima Hernández Rego¹ <http://orcid.org/0000-0003-0588-2631>

Katiuska Rodríguez García¹ <http://orcid.org/0000-0002-1107-7199>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

²Facultad de Tecnología de la Salud. La Habana, Cuba.

³Hospital Pediátrico Docente “William Soler”. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Diferentes estudios han propuesto la relación entre los grupos sanguíneos del sistema ABO y la susceptibilidad a la COVID-19 y su importancia en el curso de la enfermedad.

Objetivo: Determinar la frecuencia fenotípica de grupos sanguíneos ABO y RhD en un grupo de pacientes con infección activa por SARS-CoV-2.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal y caso control en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Freyre Andrade” de La Habana, para determinar la frecuencia fenotípica ABO y RhD en un grupo de pacientes con enfermedad activa por la COVID-19. Se estudiaron 928 muestras de sangre de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y 1050 muestras pertenecientes a individuos sanos como grupo control. El grupo sanguíneo ABO y RhD se determinó por método de aglutinación en tubo con sueros hemoclasificadores anti-A, anti-B, anti-A+B, yanti-D. Los resultados fueron expresados en frecuencias absolutas y relativas y se determinó la asociación del grupo sanguíneo con la gravedad de la enfermedad por medio de la prueba no paramétrica de χ^2 con un nivel de significación de $p \leq 0,05$.

Resultados: Se observó predominio del fenotipo O (49,24 %) seguido del A (35,79 %), B (12,68 %) y AB (2,27 %) respectivamente. Los fenotipos O y B presentaron significación estadística para la ocurrencia de la COVID-19, con valores de $p < 0,05$. No se encontró significación estadística en cuanto al predominio de un fenotipo particular y la necesidad de cuidados intensivos.

Conclusiones: La relación del grupo sanguíneo ABO en la infectividad por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad por la COVID-19 requiere estudios adicionales ya que los actuales no son concluyentes.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, sistema de grupo sanguíneo ABO, sistema de grupos sanguíneos Rh, fenotipo ABO, fenotipo ABO.

ABSTRACT

Introduction: Different studies have proposed the relationship between the blood groups of ABO system and the susceptibility to COVID-19 and its importance in the course of the disease.

Objective: To determine the phenotypic frequency of ABO and RhD blood groups in a group of patients with active SARS-CoV-2 infection.

Methods: A descriptive, cross-sectional, case-control study was conducted to determine the ABO and RhD phenotypic frequency in a group of patients with COVID-19 active disease. Nine hundred twenty eight blood samples and 1050 samples belonging to healthy individuals as control group were studied. The ABO and RhD blood group was determined by the tube agglutination method with anti-A, anti-B, anti-A+B, and anti-D blood classifying sera. The results were expressed in absolute and relative frequencies and the association of the blood group with the severity of the disease was determined by the non-parametric χ^2 test with a significance level of $p \leq 0.05$.

Results: A predominance of phenotype O (49.24%) was observed, followed by A (35.79%), B (12.68%) and AB (2.27%) respectively. The O and B phenotypes showed statistical significance for the occurrence of COVID-19, with p values < 0.05 . No statistical significance was found regarding the prevalence of a particular phenotype and the need for intensive care.

Conclusions: The relationship of the ABO blood group in the infectivity of SARS-CoV-2 and the severity of the disease by COVID-19 requires additional studies, since the current ones are not conclusive.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; ABO blood group system; Rh blood group system; ABO phenotype; COVID-19 and ABO phenotype.

Recibido: 07/09/2022

Aceptado: 03/04/2023

Introducción

La aparición del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y la primera descripción de la COVID-19 en Wuhan, China, provocó una crisis de salud pública mundial debido a la morbilidad masiva y una carga de mortalidad que abrumbó rápidamente a los sistemas de salud en todo el mundo; sin embargo, el impacto de la enfermedad muestra una variación considerable entre países y áreas geográficas por razones que no se comprenden bien. Además de las diferencias económicas, las sociológicas, el comportamiento y la respuesta política a la pandemia, los factores genéticos también podrían desempeñar una función importante.⁽¹⁾

Poco después del comienzo de la pandemia, una publicación de Wuhan, China, informó un mayor riesgo de infección para las personas del grupo sanguíneo A e inversamente un menor riesgo para las personas del grupo sanguíneo O.⁽¹⁾ Desde entonces, las asociaciones con los grupos sanguíneos ABO se han descrito en varias publicaciones adicionales de China, así como en muchas otras de Asia, Oriente Medio, Europa y América del Norte. Asociaciones entre los fenotipos ABO se describieron con el riesgo de infección o enfermedad grave, aunque la mayoría de los estudios no separaron explícitamente estos dos aspectos.^(2,3,4)

Varios estudios han encontrado previamente asociaciones entre los tipos de sangre ABO e infecciones respiratorias virales como la influenza A (H1N1) y síndrome respiratorio agudo (SARS).^(5,6,7) Recientemente, varios estudios han propuesto relaciones entre tipos de sangre y susceptibilidad a la COVID-19 y su importancia en el curso de la enfermedad.^(8,9,10)

Esta investigación tuvo el objetivo de determinar la frecuencia fenotípica de grupos sanguíneos ABO y RhD en un grupo de pacientes con la COVID-19.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y caso control en el período comprendido entre agosto- octubre de 2021, para determinar la frecuencia fenotípica ABO y RhD en un grupo de pacientes con enfermedad activa por la COVID-19, hospitalizados en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Freyre Andrade” de La Habana.

Se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed para identificar publicaciones de revistas revisadas por pares, se utilizaron términos de encabezado de tema médico (MeSH), incluidos sistema de grupo sanguíneo ABO, sistema de grupo sanguíneo Rh-Hr, SARS-CoV-2 y la COVID-19 en combinación con otros términos libres como como COVID-19, SARS-CoV-2, fenotipo ABO, sistema de grupos sanguíneos Rh, antígeno D y antígenos del grupo sanguíneo.

El tamaño de la muestra fue no probabilístico de tipo intencional y se estudió un total de 1978 muestras de sangre, de ellas 928 de pacientes con diagnóstico de la COVID-19, dividido en dos grupos, grave y ligero- moderado, de acuerdo a los protocolos de gravedad emitidos al respecto por el Ministerio de Salud Pública. Como referencia se tomó un grupo control conformado por 1050 muestras para determinar el predominio de la frecuencia fenotípica en individuos sanos.

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa y se colectaron en tubos que contenían EDTA al 5 % (VACUmed©). El grupo sanguíneo ABO y RhD se determinó por método estándar de aglutinación en tubo con sueros hemoclasificadores anti- A, anti- B, anti- A + B, y anti -D; se respetó las instrucciones del fabricante (Anti- A, Anti- B, Anti- A + B y Anti- D; iorHemo- CIM SC, LABEX, Santiago de Cuba, Cuba). Las muestras RhD negativas fueron sometidas a escrutinio por técnica de D^u para determinar si eran RhD negativo verdaderos o una variante débil del antígeno D, se empleó el suero antiglobulinico humano poliespecífico (suero de Coombs: Anti-Human Globulin (anti-IgG/anti- C3d; Bio- Rad Medical Diagnostics, GmbH, Germany).

Los resultados fueron expresados en frecuencias absolutas y relativas y se determinó la asociación del grupo sanguíneo con la gravedad de la enfermedad por medio de la prueba no

paramétrica de χ^2 . Se utilizó un nivel de significación $p \leq 0,05$ en el paquete estadístico *Statistical Package Social Science* (Spss) versión 15.0.

En cuanto a las consideraciones éticas se respetó lo establecido, se aplicaron los principios que declara la Declaración de Helsinki⁽¹¹⁾ para el desarrollo de investigaciones en los seres humanos.

Resultados

Las frecuencias fenotípicas generales de los diferentes grupos sanguíneos del sistema ABO, muestran un predominio del fenotipo O (49,24 %) seguido del A (35,79 %), B (12,68 %) y AB (2,27 %) respectivamente; mientras que el antígeno D predominó en el 90,19 % del total de muestras analizadas (tabla 1).

Tabla 1- Frecuencias fenotípicas de grupos sanguíneos ABO y RhD en 1978 muestras de sangre

Grupos sanguíneos	n	%
A	708	35,79
B	251	12,68
O	974	49,24
AB	45	2,27
Total	1978	100
RhD (+)	1784	90,19
RhD (-)	194	9,8
Total	1978	100

Los fenotipos O y B presentaron significación estadística para la ocurrencia de la COVID-19, con valores de p inferiores a 0,05 (0 y 0,008, respectivamente), a diferencia de los otros fenotipos del sistema ABO. Tampoco se observó significación para la presencia o ausencia del antígeno D del sistema Rh (tabla 2).

Tabla 2.- Distribución y análisis de grupos sanguíneos ABO y RhD en pacientes con la COVID-19 y controles sanos

Grupo Sanguíneo	Pacientes afectados por la COVID-19 (n = 928)		Grupo Control (n = 1050)		χ^2	p
	n	%	n	%		
A	353	38,03	355	33,8	3,652	0,0583
B	138	14,87	113	10,76	7,140	0,0080
O	410	44,18	564	53,71	17,533	0,0000
AB	27	2,9	18	1,71	2,650	0,1052
RhD (+)	837	90,19	947	90,19	0,005	0,9440
RhD (-)	91	9,8	103	9,8	0,005	0,9440

La estratificación del grupo de pacientes que padecían de la COVID-19, en pacientes que agravaron su situación de salud y necesitaron cuidados intensivos y pacientes que no necesitaron este servicio, mostró el mismo predominio del grupo sanguíneo O con respecto a los demás fenotipos del sistema ABO, mientras que el fenotipo RhD (+) mantuvo su predominio. No se encontró significación estadística en cuanto al predominio de un tipo particular de fenotipo y la necesidad de cuidados intensivos (tabla 3).

Tabla 3 - Distribución y análisis de grupos sanguíneos ABO y RhD en pacientes con la COVID-19 y pacientes con la COVID-19 que necesitaron cuidados intensivos

Grupo Sanguíneo	Pacientes afectados por la COVID-19 UCI* (n = 355)		Pacientes afectados por la COVID-19 no UCI** (n = 573)		χ^2	p
	n	%	n	%		
A	124	34,96	215	37,52	0,528	0,4710
B	58	16,25	86	15	0,203	0,6569
O	164	46,01	254	44,32	0,238	0,6288
AB	9	2,76	18	3,14	0,111	0,7443
RhD (+)	326	91,8	511	89,17	1,455	0,2329
RhD (-)	29	8,16	62	10,82	1,455	0,2329

*Pacientes con la COVID-19 que necesitaron cuidados intensivos.

**Pacientes con la COVID-19 que no necesitaron cuidados intensivos.

Discusión

Los resultados permiten complementar el creciente cuerpo de datos que evalúan el vínculo entre el grupo sanguíneo y la susceptibilidad a la COVID-19 en una población no seleccionada. Estos resultados son coherentes con los estudios de frecuencias fenotípicas de grupos sanguíneos en la población cubana, donde se observa un predominio del grupo sanguíneo O seguido del A, B y AB; así como del fenotipo RhD (+) con respecto al RhD (-).⁽¹²⁾

Por otra parte, los fenotipo O y B se asociaron con el padecimiento de la COVID-19. Para el fenotipo O este resultado es esperado ya que corresponde con el fenotipo predominante dentro de la población nuestra; sin embargo, para el fenotipo B resulta un hallazgo ya que el mismo se expresa en menos del 20 % de la población general. El mecanismo por el cual el fenotipo B se relaciona con la susceptibilidad a la COVID-19, se desconoce y solo es similar a la observada en estudios realizados en la India donde este es el fenotipo dominante.⁽¹⁰⁾ La proteína S del SARS-CoV-2 requiere del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 para infectar las células y supuestamente, esta interacción solo puede ser inhibida en presencia de anticuerpos anti-A,^(13,14) controversialmente, presentes en individuos de fenotipo O y B.

La idea inicial de una relación entre los grupos sanguíneos y las infecciones por coronavirus se refiere a 2005, donde Cheng y otros,⁽⁵⁾ examinaron la asociación de los grupos sanguíneos ABO y el riesgo de infección por SARS-CoV en 45 miembros del personal de atención médica que no estaban protegidos y se expusieron a pacientes afectados. La comparación reveló que las personas con el grupo sanguíneo O tenían un menor riesgo de infección en

comparación con los grupos sanguíneos no O. Dado que la epidemia se controló rápidamente, el primer hallazgo no fue suficientemente debatido ni corroborado por investigaciones posteriores en ese momento.⁽¹⁵⁾

La variabilidad observada en la susceptibilidad al SARS-CoV-2 y la gravedad de la COVID-19 resultante, han despertado un gran interés en sus factores de riesgo ambientales y genéticos. Un informe inicial de China sugirió que el grupo sanguíneo A estaba asociado con una mayor susceptibilidad y el grupo sanguíneo O con una susceptibilidad reducida a la infección por SARS-CoV-2.⁽¹⁶⁾ Estos informes motivaron un interés generalizado en examinar los grupos sanguíneos ABO como posibles factores de riesgo de la COVID-19. Estudios posteriores de Italia y España informaron que el grupo sanguíneo A se asoció con un mayor riesgo de la COVID-19 grave y el grupo sanguíneo O se asoció con un riesgo reducido.⁽¹⁷⁾ Por el contrario, un gran estudio danés implicó la susceptibilidad a la enfermedad pero no la gravedad;⁽¹⁸⁾ sin embargo, las observaciones de Boston, Massachusetts y Nueva York no confirmaron ninguna asociación específica entre el grupo sanguíneo ABO y la enfermedad.^(2,19) Estos informes contrastantes condujeron a la realización de esta investigación.

Por otra parte, los datos son consistentes con los hallazgos de *Latz* y otros,⁽²⁰⁾ quienes obtuvieron una cohorte de pacientes que se sometieron a la prueba de SARS-CoV-2 de un registro compartido de registros hospitalarios en los Estados Unidos y no encontraron asociación entre el grupo sanguíneo A y el riesgo de intubación o muerte en pacientes con la COVID-19. Por el contrario, *Leaf* y otros,⁽⁴⁾ notaron una mayor proporción de pacientes con la COVID-19 en estado crítico con el grupo sanguíneo A, pero esto se limitó solo a los caucásicos.

El mecanismo subyacente a la posible diferencia en los diferentes estudios entre los grupos sanguíneos aún se desconoce. Cabe mencionar que el impacto de los grupos sanguíneos en la COVID-19 puede diferir según la raza o el origen étnico y los grupos sanguíneos ABO se distribuyen de manera diferente entre áreas geográficas, ancestros y descendientes. En un estudio que incluyó a 2033 pacientes con la COVID-19 en los Estados Unidos, la distribución del fenotipo O fue más baja de lo esperado y el fenotipo A estuvo aumentado en pacientes blancos, mientras que entre los pacientes negros e hispanos el fenotipo no mostró diferencias significativas.⁽²¹⁾

Se concluye que la relación del grupo sanguíneo ABO en la infectividad por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad por la COVID-19 requiere estudios adicionales; sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que, a niveles bioquímicos y fisiológicos, puede existir una contribución del tipo de sangre ABO a la biología de la enfermedad. También se debe reconocer que los factores del huésped ya identificados como contribuyentes a la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19 tienen gran importancia, junto con el acceso oportuno a la atención médica adecuada. Por el contrario, el papel del tipo ABO probablemente sea secundario y el grado de protección dependa más del título de anticuerpos que de el propio fenotipo.

Referencias bibliográficas

1. Zhao J, Yang Y, Huang HP, Li D, Gu DF, Lu X, *et al.* Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2020;73(2):328-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1150>.
2. Zietz M, Zucker J, Tatonetti MP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun.* 2020;11(1):5761. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19623-x>
3. Göker H, Aladag KE, Demiroglu H, AyazCeylan ÇM, Büyükasik Y, Inkaya AÇ, *et al.* The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turk J Med Sci.* 2020;50(4):679-83. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-2005-395>.
4. Leaf RK, Al-Samkari H, Brenner SK, Gupta S, Leaf DE. ABO phenotype and death in critically ill patients with COVID-19. *Br. J Haematol.* 2020;190(4):e204-e8. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.16984>
5. Cheng Y, Cheng Y, Cheng G. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2005;293(12):1450-51. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1450-c>
6. Lebiush M, Rannon L, Kark JD. The relationship between epidemic influenza (A(H1N1)) and ABO blood group. *J Hyg(Lond).* 1981;87(1):139-46. DOI: <https://doi.org/10.1017/s002217240006931x>.
7. Mackenzie JS, Fimmel PJ. The effect of ABO blood group on the incidence of epidemic influenza and on the response to live attenuated and detergent split influenza virus vaccines. *J Hyg (Lond).* 1978;80(1):21-30. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0022172400053365>
8. Fan Q, Zhang W, Li B, Li D-J, Zhang J, Zhao F. Association between ABO blood group system and COVID-19 susceptibility in Wuhan. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:404. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00404>
9. Barnkob MB, Pottegård A, Støvring H, Haunstrup TM, Homburg K, Larsen R, *et al.* Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Adv.* 2020; 4(20):4990-3. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002657>
10. Padhi S, Suvankar S, Dash D, Panda VK, Pati A, Panigrahi J, *et al.* ABO blood group system is associated with COVID-19 mortality: an epidemiological investigation in the Indian population. *Transfus Clin Biol.* 2020;27(4):253-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.traccli.2020.08.009>
11. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):1-95. DOI: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.281053>
12. Bencomo AA, Alfonso Y, Alfonso ME, González R, Martínez M. Frecuencia de los grupos sanguíneos ABO y Rh en donantes de sangre cubanos. *Rev Argent Transfus.* 1997;23:20-1.
13. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181(2):281-92.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
14. 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-

- histoblood group antibodies. *Glycobiology* 2008;18(12):1085-93. DOI: <https://doi.org/10.1093/glicob/cwn093>.
15. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PK, Ng MH, *et al.* ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2005;293:1450-1. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1450-c>
16. 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;190(1):24-7. DOI: <https://doi.org/doi:10.1111/bjh.16797>
17. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, *et al.* Severe COVID-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1522-34. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
18. Barnkob MB, Pottgard A, Størring H, Haunstrup TM, Homburg K, Larsen R, *et al.* Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Adv*. 2020;4(20):4990-3. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002657>
19. Latz CA, De Carlo 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. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04169-1>
20. Anderson JL, May HT, Knight S, Bair TL, Muhlestein JB, Knowlton KU, *et al.* Association of Sociodemographic Factors and Blood Group Type With Risk of COVID-19 in a US Population. *JAMA Network Open*. 2021;4(4):e217429. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.7429>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Gilberto Soler Noda.

Curación de datos: Gilberto Soler Noda.

Análisis formal: Rosa María Lam Díaz.

Investigación: Gilberto Soler Noda, Yisenia Romero Díaz, Ihosvani González Díaz, Mariela Forrellat Barrios.

Metodología: Gilberto Soler Noda, Mariela Forrellat Barrios.

Administración del proyecto: Ihosvani González Díaz.

Recursos: Carlos César Cabrera Carballosa, Yipsy Vázquez Chavez, Suharmi Aquino Rojas, Yaquima Hernández Rego, Katuska Rodríguez García.

Supervisión: Gilberto Soler Noda.

Validación: Gilberto Soler Noda, Yisenia Romero Díaz, Rosa María Lam Díaz, Yipsy Vázquez Chavez, Suharmi Aquino Rojas.

Visualización: Mariela Forrellat Barrios, Rosa María Lam Díaz, Carlos César Cabrera Carballosa.

Redacción del borrador original: Gilberto Soler Noda, Yisenia Romero Díaz.

Redacción, revisión y edición: Gilberto Soler Noda, Yisenia Romero Díaz, Ihosvani González Díaz, Mariela Forrellat Barrios, Rosa María Lam Díaz, Carlos César Cabrera Carballosa, Yipsy Vázquez Chavez, Suharmi Aquino Rojas, Yaquima Hernández Rego, Katuska Rodríguez García.