

Grupos sanguíneos en la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19

Blood groups in the susceptibility and severity of COVID-19

Yamila Adams Villalón^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3878-4931>

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

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Desde el descubrimiento del sistema de grupos sanguíneos ABO por *Karl Landstainer* en 1900, se ha mantenido el interés en su implicación potencial en la enfermedad. Las diferencias en la expresión de un antígeno de grupo sanguíneo pueden aumentar o disminuir la susceptibilidad del huésped a diferentes infecciones, por sus diversas funciones en la biología celular.

Objetivo: Identificar las relaciones entre los grupos sanguíneos y la susceptibilidad, gravedad y muerte por COVID 19 descritas en la literatura.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados sobre el tema. Se utilizaron para la búsqueda los descriptores SARS-CoV-2; COVID 19; GRUPOS SANGUÍNEOS; CORONAVIRUS; GRAVE. Se realizó un resumen y discusión de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información: Las evidencias epidemiológicas de más de 30 estudios a nivel internacional, con amplia diversidad de diseños, concuerdan mayoritariamente en un menor riesgo de enfermar y agravar de los individuos del grupo O y un riesgo relativo mayor de los grupos no O, especialmente los de grupo A. Varias teorías explican las posibles relaciones de los sistemas de grupos sanguíneos en especial el ABO en la patogenia de la COVID 19.

Conclusiones: La asociación epidemiológica entre la susceptibilidad y gravedad la COVID 19 y el sistema de grupos sanguíneos ABO señalan un curso patogénico y clínico probablemente útil para la práctica médica.

Palabras clave: grupos sanguíneos; COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2, grave.

ABSTRACT

Introduction: Since the discovery of the ABO Blood Group System by Karl Landstainer in 1900, interest has remained in the potential role in disease. Differences in the expression of a blood group antigen can increase or decrease the host's susceptibility to different infections, due to its diverse functions in cell biology.

Objective: To identify the relationships of blood groups in susceptibility to infection, risk of severe disease and death from COVID-19 described in the literature.

Methods: A literature review in English and Spanish was carried out, through the PubMed website and the academic search engine Google, of published articles. The SARS-CoV-2 / COVID-19/ BLOOD GROUPS/CORONAVIRUS/SEVERE descriptors were used for the search. An analysis, summary and discussion of the revised bibliography were made.

Analysis and synthesis of information: The epidemiological evidences of more than 30 studies at the international level, even with a wide diversity of designs and inclusion criteria, mostly agree on a lower risk of illness and aggravation of individuals in group O and a higher relative risk of non-groups O, especially those of group A. Various theories that explain the possible relationships of blood group systems, especially ABO, in the pathogenesis of COVID 19.

Conclusions: The epidemiological association between the susceptibility and severity of COVID-19 and the ABO blood group system indicates a pathogenic and clinical course that is probably useful for medical practice.

Keywords: blood groups, covid19, coronavirus, SARS-CoV-2, severe.

Recibido 20/04/2021

Aceptado 11/11/2201

Introducción

Cuando a finales de 2019 en Wuhan, China se identificaba un brote de infección respiratoria aguda grave conocida, como neumonía de Wuhan, poco se sospechaba que alcanzaría la magnitud pandémica actual. El agente causal de la presente emergencia epidemiológica, es el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (del inglés, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) y la enfermedad resultante COVID 19 (del inglés, coronavirus disease 2019).⁽¹⁾

Ha sido el desvelo de grupos de investigación a nivel internacional, caracterizar desde el punto de vista clínico, epidemiológico y genético a los pacientes afectados para generar protocolos de actuación más eficientes en el manejo sanitario.⁽²⁾

Los grupos sanguíneos desde el descubrimiento por *Karl Landstainer* del sistema ABO, se han asociado a la enfermedad. En la historia de la medicina la descripción de los principales sistemas antigénicos de grupos sanguíneos eritrocitarios se vinculó a entidades como la enfermedad hemolítica perinatal y las reacciones pos transfusionales. La asociación a la patogenia de enfermedades crónicas no transmisibles como el cáncer gástrico y la enfermedad vascular, así como la interacción de estos sistemas antigénicos con ambientes microbiológicos con presiones selectivas sobre poblaciones humanas específicas, puso en evidencia sus funciones en la biología humana.^(2,3) Identificar las relaciones entre los grupos sanguíneos y la susceptibilidad, gravedad y muerte por COVID 19 descritas en la literatura, con utilidad clínica, es el objetivo principal de esta revisión.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados sobre la temática. Se utilizaron para la búsqueda los descriptores SARS-CoV-2, COVID-19, grupos sanguíneos, coronavirus y grave. El 65,21 % de los artículos revisados fueron originales, 56 % incluyen revisión de la literatura y el 65,2 % fueron publicados entre 2020- 2021.

Análisis y síntesis de la información

Grupos sanguíneos y enfermedades infecciosas

Desde el descubrimiento del sistema de grupos sanguíneos ABO por *Karl Landstainer* en 1900, se ha mantenido el interés continuo en la implicación potencial de los grupos sanguíneos en la enfermedad. Los grupos sanguíneos son rasgos genéticamente determinados con expresión polimórfica conocida, en células sanguíneas y otros grupos celulares, entre individuos y poblaciones. En la actualidad, hay 39 sistemas de grupos sanguíneos y cientos de alelos y antígenos individuales de grupo sanguíneo; reconocidos por la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT). Las diferencias en la expresión de un antígeno de grupo sanguíneo pueden aumentar o disminuir la susceptibilidad del huésped a diferentes infecciones, por sus múltiples funciones en la biología celular.⁽³⁾

Se han descrito como receptores para diversos patógenos, facilitan la adhesión celular, la endocitosis y la señalización celular a través de dominios en las membranas celulares del hospedero. Estos sistemas antigénicos, juegan un papel en la respuesta inmunitaria; se involucran con la regulación del complemento, son receptores de citocinas, entre otras funciones tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.⁽²⁾ Los microorganismos pueden estimular la producción de anticuerpos contra antígenos de grupo sanguíneo como los del sistema ABO y paralelamente, los anticuerpos naturales del sistema ABO pueden considerarse parte de la sistema inmunitario contra algunos patógenos bacterianos y virus envueltos que portan estos antígenos de forma constitutiva. Esta teoría ha sido esbozada en varios contextos clínicos o experimentales.^(2,3)

Los virus influenza han sido responsable de las principales pandemias en el pasado. En estudios previos (1962 - 1977), la diversidad de composición de la muestra, los virus influenza incluidos y la determinación de los grupos ABO; hicieron no concluyentes los datos para considerar la hipótesis del papel protector de los anticuerpos del sistema ABO a través de la neutralización de los sitios de unión del virus a la célula diana u otras relacionadas.⁽²⁾

No es hasta del 2003, durante un brote en Hong Kong del Síndrome Respiratorio Agudo Grave, que se observó en los trabajadores hospitalarios del Grupo O, después de la exposición a un paciente índice, relativa resistencia a la infección, con OR de 0,18 (IC del 95 %, 0,04 a 0,81; P 0.03).^(2,4) Las evidencias epidemiológicas hasta hoy señalan las asociaciones de infección y gravedad por SARS-CoV-2 particularmente al sistema de grupos sanguíneos ABO.

Sistema de grupos sanguíneos ABO

El sistema de grupos sanguíneos ABO, está formado por dos antígenos A y B cuyas combinaciones forman los grupos sanguíneos A, B, AB, y O. La adición de un azúcar inmunodominante a la sustancia precursora H en posición de la fucosa, detiene el alargamiento de la cadena, su ramificación y determina así el grupo sanguíneo, según la transferasa que intervenga en la modificación. Cuando el gen que codifica a la transferasa es trunco, no ocurre la modificación de la sustancia H y como resultado se genera el grupo sanguíneo O.⁽²⁾

Además de los antígenos descritos y los genes que generan el complejo enzimático que permite su adicción, el sistema de grupos sanguíneos ABO incluye anticuerpos regulares predominantemente de la clase IgM y en menor medida IgG, contra los antígenos A, B o ambos, históricamente conocidos como isohemaglutininas.

De esta manera, una persona del grupo O posee tanto anti-A como anti-B, grupo A, anti B y grupo B, anti A; mientras que el grupo AB, que expresa ambos antígenos, es negativo para Anticuerpos ABO. Por esta causa, su amplia distribución en tejidos y secreciones, es considerado sistema de histogrupos sanguíneos de importancia en la transfusión sanguínea y el trasplante de órganos.^(2,4)

En muchos tejidos epiteliales, la expresión ABO depende en gran medida de la herencia del gen Secretor/FUT2. Los antígenos A y B presentan variantes antigénicas que agrega diversidad a la expresión de estos antígenos en las poblaciones humanas.

Las variantes conocidas de alelos ABO que están asociados con antígenos A/B débil cuya densidad antigénica en superficie genera una menor concentración de anticuerpos regulares.⁽²⁾ El alelo ABO*A se considera generalmente el ancestral, con los grupos B y O que surgen a través de evolución. Un estudio más reciente, sin embargo, sugiere que ABO es un antiguo polimorfismo equilibrado que se originó al principio de historia de los homínidos (hace 20 millones de años) y se ha mantenido en múltiples linajes de primates. Una comparación de los alelos A1 y B muestra que son esencialmente idénticos, diferenciándose por sólo 4 aminoácidos. En la actualidad, son 100 los alelos asociados con Expresión A y B y otros 13 con actividad híbrida (síntesis de A y B [cis-AB]).^(2,5)

La distribución de grupos sanguíneos ABO más frecuentes en poblaciones de las diferentes regiones geográficas, es una expresión de la adaptación de las mismas, a las presiones evolutivas que vinculan a este sistema antigénico con la susceptibilidad a infecciones.

Los antígenos ABH pueden ser muestra en una variedad de glicoconjugados, incluyendo N- u O-glicoproteínas. En los glóbulos rojos, los antígenos ABH se expresan predominantemente en N- glicoproteínas, estructuras de cadena de tipo 2 altamente ramificadas. Los tejidos gastrointestinales, por otro lado, son ricos en el tipo 1, tipo 2, y estructuras ABH tipo 3 presentes en glucolípidos y glicanos ligados a N, lo que justifica la frecuencias de afectación de este órgano dentro de las manifestaciones clínicas de la COVID 19.^(2,3)

Biología y epidemiología clínica del SARS-CoV-2

Coronavirus (CoV) es el nombre común para los miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*, ampliamente distribuido como patógenos humanos desde la década de los 60. El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus conocido de infectar a humanos; junto a SARS-CoV y el MERS-CoV pueden causar enfermedad grave, mientras HKU1, NL63, OC43 y 229E se asocian a síntomas leves y autolimitados^(7,8, 9)

Estructuralmente, son virus con envoltura de bicapa lipídica procedente de la célula hospedero. Los coronavirus con un diámetro de 100-160 nanómetros contienen un genoma viral en secuencia sencilla de ARN de polaridad positiva y espículas proyectadas al exterior, formadas por trímeros de la glicoproteína S.⁽⁷⁾

La proteína S es la determinante en el tropismo del virus, pues contiene el dominio de unión al receptor de las células que infecta (RBD, del inglés *region binding domain*). Presenta el dominio S1 que es responsable de la unión al receptor, y el dominio S2 que es responsable de la fusión con la membrana celular. La secuencia y el análisis de la proteína S del SARS-CoV-2 indica que, como otros alfa y beta coronavirus, utiliza, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, del inglés *angiotensin convertidor enzyme*) como receptor para la entrada en la célula hospedera. Sin embargo, el nuevo coronavirus, adiciona 12 nucleótidos y tres O-glicanos través del sitio de anclaje polibásico funcional que optimiza unas 20 veces la interacción con la ACE2.^(7,8)

La ACE2 está situada en la superficie de una amplia variedad de células endoteliales, de epitelio mucoso, pulmones, arterias, intestino, etc. Este receptor se encarga de convertir la angiotensina I en angiotensina II, aumentando así su acción vasoconstrictora. El virus una vez internalizado utiliza el aparato replicativo celular para hacer múltiples copias que favorecerán su diseminación en una amplia variedad de tejidos.⁽⁹⁾

Como resultado causan infecciones severas del tracto respiratorio inferior provocando dificultad respiratoria aguda y manifestaciones extrapulmonares diversas derivadas de la endotelitis y fenómenos subyacentes a la inflamación y la inmunotrombosis.^(7,9) Reportes clínicos enuncian entre las principales secuelas en los sobrevivientes, la disfunción respiratoria, renal, neuromuscular y cardiovascular, incluso en los que el curso asintomático de la enfermedad fue la forma de expresión como evidencia del impacto de la infección en la microvasculatura.⁽¹⁰⁾

En otro orden, el hecho de que el SARS-CoV-2 presenta una similitud al coronavirus del murciélago Bat-SARS RaTG13, en más de 96 %, deja pocas dudas de su origen zoonótico. La circulación entre especies incrementa el riesgo de rebrotes y nuevas variantes del virus; lo que supone una situación epidemiológica a nivel internacional aún más compleja.^(7,8,9)

El análisis del comportamiento de los virus respiratorios pandémicos del último siglo, arroja que: el SARS-CoV-2 ha mostrado la mayor tasa de transmisibilidad, el más largo y variable período de incubación, de hasta 14 días, con la relación más baja entre inicio de los síntomas y la aparición de la máxima infectividad, en las primeras 24 horas.⁽¹¹⁾

La elevada proporción transmisión viral indetectable, genera que aunque la relación global de pacientes que requiere hospitalización es baja (20 %), 1 de cada 16 000 infectados demanda de cuidados intensivos, lo que impone un reto a la gestión en salud incluso en países con elevado desarrollo socioeconómico.⁽⁷⁾

Evidencias epidemiológicas de asociación sistema de grupos sanguíneos ABO y COVID 19

En el caso de la COVID 19, los primeros reportes de *Zhao* y otros sugieren que las comorbilidades y el grupo sanguíneo A, fueron las características más distintivas de los pacientes graves y fallecidos en tres hospitales de Wuhan y Shenzhen, China. Los resultados mostraron que el grupo sanguíneo A era de mayor riesgo de adquirir COVID 19 comparado con los grupos no A, mientras que el grupo sanguíneo O fue asociado a menor riesgo en comparación a los grupos no O. Adicionalmente se reconoce que parámetros de laboratorio como la leucopenia, la trombocitopenia y el incremento del dímero D, eran predictores de mal pronóstico.⁽¹²⁾

Resultados similares de asociación entre el grupo sanguíneo ABO y COVID 19 se encontraron en pacientes de España e Italia que, por un período de más de dos meses, fueron en el epicentro mundial de la pandemia en 2020. Durante este período se

realizó un GWAS completo (GWAS, del inglés *genome-wide association study*) para la insuficiencia respiratoria por COVID -19. Los investigadores reportaron hallazgos de replicación cruzada en el cromosoma 3 y el cromosoma 9, así asociaron varios genes con funciones relevantes para COVID -19 grave por sus funciones relacionadas a la respuesta inflamatoria, la entrada del virus a la célula y los de grupo sanguíneo ABO respectivamente.⁽¹³⁾

Un estudio de cohorte, multicéntrico que incluyó adultos confirmados con COVID 19 críticamente enfermos y admitidos en las unidades de cuidados intensivos de 67 hospitales de los Estados Unidos de América, para examinar la relación entre grupos sanguíneos y las condiciones clínicas y de mortalidad en los siguientes 28 días del ingreso. Sus resultados fueron consistentes con reportes anteriores al menos para los pacientes blancos Americanos que el grupo A confiere mayor riesgo de COVID 19 grave y el grupo O tiene efecto protector especialmente en afrodescendientes.⁽¹⁴⁾

Según *23andme*, la sangre grupo O se asocia con un riesgo 18 % menor en comparación con los grupos sanguíneos no O, mientras que el grupo sanguíneo A es mayor riesgo de adquirir COVID- 19 en comparación con los grupos sanguíneos no A. En el locus ABO (rs657152) se ha asociado con interleucina-6 elevada (IL-6), que proporciona un vínculo hipotético a la relación de IL-6 elevado con gravedad y mortalidad de COVID-19. La frecuencia significativamente mayor del alelo de riesgo en el locus del cromosoma 3 en pacientes que requieren ventilación mecánica en comparación con solo soporte de oxígeno, eleva papel para esta región genética en la modificación de la gravedad COVID-9.⁽¹⁵⁾

Un total de 34 estudios de casos y controles hasta la fecha, que involucran individuos de más de 15 países han explorado la influencia del fenotipo ABO en la susceptibilidad y gravedad ante la COVID 19. A pesar de la amplia diversidad de criterios de inclusión de casos y controles solo 4 de estos estudios no concuerdan, en un menor riesgo de enfermar y agravar de los individuos del grupo O y un riesgo relativo mayor de los grupos no O, especialmente los de grupo A.⁽¹⁶⁾

Grupos sanguíneos ABO en la patogenia de la COVID 19: teorías propuestas

Varias teorías se han propuesto a partir de evidencias clínicas, epidemiológicas y experimentales, de la influencia de los grupos sanguíneos ABO en la patogenia de la COVID-19.

Son conocidos los reportes de la literatura relacionados al menor del riesgo de trombosis en el grupo sanguíneo O en comparación a individuos no O. En el caso de la COVID-19, los microtrombos difundidos a través de la vasculatura pulmonar contribuyen al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Los antígenos de histogrupo sanguíneo ABO, se expresan en una gama de tipos celulares además de los eritrocitos, incluidas las células endoteliales (CE) y las plaquetas. Están unidos de forma covalente a un grupo de glicoproteínas plasmáticas, como el factor von Willebrand (FvW), y el factor VIII (FVIII) sobre los que han demostrado influir en su actividad biológica por diferentes mecanismos.⁽¹⁷⁾ La ausencia de azúcares inmunodominantes de los grupos ABO genera en los individuos de grupo O; niveles plasmáticos de FvW y FVIII 25 % más bajos con una vida media menor en unas 10 a 25 horas; mayor exposición del FvW a la acción proteolítica de ADAMTS13 (del inglés, a *disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) y menores índices de agregación plaquetaria.⁽¹⁷⁾ Estos datos respaldan la hipótesis de que la COVID-19 se asocia con la activación marcada de la CE y la exocitosis de cuerpos de Weibel Palade, favorecido por la presencia de los antígenos del grupo sanguíneo ABO(H) implicado en contribuir a la oclusión microvascular sistémica.⁽¹⁷⁾

En otro orden, los niveles circulantes de la molécula soluble de adhesión intracelular 1 (sICAM-1 del inglés, *soluble intercellular adhesion molecule 1*) se ha asociado a diversas condiciones clínicas, como infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares y diabetes. En estudios de genoma de más de 6 578 participantes se han asociado genes de locus ABO con las concentraciones elevadas de sICAM-1 en

plasma, que promueve evidencia de la implicación de los antígenos de histogrupo sanguíneos en los procesos de adhesión inflamatoria.⁽¹⁸⁾

En el caso de la enfermedad respiratoria grave por coronavirus, la implicación de la glicosilación en la patogénesis de la enfermedad se ha relacionado además con otras teorías.

Anticuerpos anti-A neutralizantes

Por una parte *Guillon* y otros, en el 2008, proponen que el virus se une al hospedero por N-glicosilaciones a través de la interacción entre la proteína de la espícula viral y el receptor celular del hospedero (ACE2), por 23 posibles sitios de N- glicosilaciones. El análisis químico muestra una amplia gama de N-glicanos complejos capaces de unirse a los epitopos antigénicos A, del sistema ABO y al igual que la proteína de la envoltura viral *Env*, la proteína *S* expresa antígeno A y puede ser bloqueado por anticuerpos anti A monoclonal y anti A humano.⁽¹⁹⁾

Basado en estudios epidemiológicos e *in vitro*, *Guillon* y otros, afirman que hipotéticamente los individuos del grupo O son más resistentes a SARS-CoV, debido a los anticuerpos ABO y podría disminuir la tasa de infección en esta población. El grado de protección, sin embargo, puede verse influenciado por el título de anticuerpos ABO, el estado de secretor y la incidencia del grupo O en la población. Demostraron que anticuerpos anti-A humano mostró bloqueo efectivo con títulos 1:256 o superiores. Este hallazgo tiene implicaciones para los individuos en países, con títulos de anticuerpos naturales bajos, como resultado de múltiples factores como: la exposición deficiente a una microbiota intestinal diversa, o la infección desde etapas tempranas de la vida con patógenos en cuya composición antigénica porte el antígeno A o similar.⁽¹⁹⁾

Papel de la O-glicosilación, antígeno ancestral

Por otra parte, *Peter Arend*, considera el papel de la O-glicosilación, la formación de estructuras híbridas similares al antígeno A, pero desde un precursor más distantes desde el

punto de vista filogenético, que desencadenan respuestas serológicas similares frente a las desarrolladas frente al antígeno A/ O-GalNAc-Ser/Thr-r, Tn ("*T nouvelle*"). En este sentido se esboza la teoría de la transferencia de aminoácidos de serina a la estructura viral de unión a la célula del hospedero utilizando la maquinaria enzimática de este. La adhesión del virus a las células huésped parece ocurrir principal e independientemente del grupo sanguíneo ABO, a través de la estructura intermedia similar al antígeno A, Tn que es común a todos los procesos de desarrollo filogenético y que a través de su forma híbrida aparentemente actúa como un puente funcional entre hospedero y patógeno en diferentes enfermedades infecciosas. Si bien es un mecanismo descrito inicialmente entre bacterias y células del hospedero, para los virus envueltos como los SARS- CoV-1 y 2 hay fuertes evidencias.⁽²⁰⁾

En este caso se establecerían reactividad cruzada entre los anticuerpos naturales de grupo sanguíneo ABO frente al antígeno A y la mencionada estructura híbrida semejante a este antígeno. De hecho, cuando la ACE2 es definida como receptor primario para SARS-COV-2, en realidad la unión entre hospedero y patógeno ocurriría a través de un O glican híbrido intermedio que se une en el patógeno, a un aminoácido de serina hidrofílico. En la especie humana esta estructura filogenética con independencia de los grupos sanguíneos puede, según el fenotipo, ser elongada o reemplazada por mucinas similares a las de grupos sanguíneos específicos, que determinan los carbohidratos inmunodominantes de los fenotipos ABO(H) por las vías establecidas.⁽²⁰⁾ Las relaciones de protección o riesgo de infección por SARS CoV 2 y el grupo sanguíneo ABO se establecen a partir de las respuestas serológicas frente a estas estructuras glucídicas, dependiendo de su origen innato o adquirido y la especificidad, neutralizaran o no estos sitios de unión de virus y hospedero.

Alelos de expresión debilitada

Al considerar en el contexto de la actual pandemia, las estadísticas mundiales, podrían asociarse las variantes antigénicas de los antígenos A y B con un papel en la susceptibilidad a enfermar y la evolución a la gravedad. Los alelos A o B con expresión debilitada en superficie celular, muestran un fenotipo A o B diferente que puede generar anticuerpos anti A1o B clásicos según sea el caso. Para coronavirus significa

que, si anti A1 es neutralizante de sitios que facilitan la entrada del virus a la célula, estos fenotipos derivados de A2 estarían en un riesgo menor de infección que el propio A1. Las estadísticas de grupos sanguíneos y etnias o color de la piel reportan que donantes blancos del grupo A son un 20 % A2 que es virtualmente ausente en los asiáticos, que tienen una tendencia a expresar una mayor frecuencia de alelos débiles de B y en correspondencia menores concentraciones de anti A y probablemente mayor vulnerabilidad a la infección.^(2,3) Adicionalmente el antígeno A puede tener una menor expresión en ciertos tejidos, según su variante génica. Individuos con genotipo AO, por ejemplo, tendrían una menor expresión en tejidos de los antígenos A.⁽²⁾

Matched/ Mismatched

En otro sentido se enuncian las teorías relacionadas con la compatibilidad e incompatibilidad ABO entre individuos transmisores contagiados. El hecho de que SARS-CoV-2 sea un virus envuelto, incluye el rol del grupo sanguíneo ABO del hospedero, en la composición de dicha envoltura viral y los elementos relacionados al papel de los anticuerpos naturales en la inhibición de la infección.⁽²¹⁾

Los virus producidos por individuos de un fenotipo ABO presentaran en su superficie los mismos antígenos ABO por tanto la infección hacia los individuos del mismo grupo sanguíneo no podrá ser inhibida por las isohemaglutininas correspondientes. La infección entre individuos de diferentes grupos sanguíneos puede, al menos parcialmente, aumentar o disminuir la susceptibilidad a la infección según la presencia de anticuerpos naturales con capacidad neutralizante en esa relación.⁽²¹⁾ Una vez que la infección se establece, el virus SARS-CoV-2 toma el fenotipo ABO del individuo infectado, por ende, los anticuerpos naturales estarían en relación con el ataque inicial del virus y no a la infección y diseminación posterior.

Paradójicamente, individuos O con bajo riesgo de infestarse son capaces de transmitir eficientemente el virus a los individuos de cualquier fenotipo ABO.⁽²¹⁾

Los individuos con anticuerpos anti-A están menos representados en las estadísticas de COVID-19, lo que sugiere la mayor relevancia de este anticuerpo en la neutralización viral. Sin embargo, dentro de este grupo los individuos O están menos representados y los del grupo B por encima de la media de las relaciones entre grupos, lo que le atribuye importancia a las clases de inmunoglobulinas IgA e IgG en la neutralización viral a nivel mucosal y endotelial.⁽²¹⁾

Otros grupos sanguíneos y COVID-19

La asociación con otros sistemas de grupos sanguíneos ha sido escasa o prácticamente nula a pesar del papel conocido en la respuesta inmune de sistemas como el secretor y los antígenos Lewis.⁽²²⁾ En buena medida se relaciona con su estudio en laboratorios especializados de investigación de inmunohematología e inmunogenética y no de forma rutinaria para poder establecer relaciones epidemiológicas en grandes poblaciones durante la asistencia sanitaria como es el caso del sistema ABO. Aunque de forma limitada, otros grupos sanguíneos se han estudiado en células humanas asociados a la respuesta a la COVID 19.

Al examinar los datos públicos de estudios genéticos (*Gene Expression Omnibus* [GEO] *accession number* GSE147507) para SARS en la COVID-19; Tal y col. encontraron que la infección por SARS-CoV-2 en células humana de pulmón A549, mostró un aumento significativo de CD47 en comparación con los controles.

El CD47 es una molécula receptora de la trombospondina-1 (TSP1) y la proteína alfa reguladora de señales (SIRP- α) se encarga de la traducción de señales. La primera, TSP1, es producida y secretada por células del sistema inmune, se deposita en la matriz extracelular que separa las células unas de otras. La TSP1 se une y activa a CD47 en cualquier célula, mediando la transducción de señales. Por otro lado, la segunda SIRP- α es un receptor transmembranal que se expresa solo en fagocitos. Mediante su interacción con SIRP- α , CD47 funciona como una etiqueta para células propias de “¡no me comas!” a los fagocitos.

Durante la infección por SARS-CoV-2, en células de cultivo, el aumento de la expresión de CD47 se inició por la estimulación de receptores de reconocimiento de patrones e induce señales de “no me comas” que enmascaran las señales de “cómeme” que emiten los patrones moleculares asociados a daño proveniente de las células infectadas por el virus. La consecuencia de estas interacciones es un retraso de la fagocitosis, de la inducción de la respuesta inmune contra el virus, de los mecanismos de reparación celular. En este contexto el bloqueo de CD47 podría ser una alternativa terapéutica en la fina regulación de la respuesta inmune durante la infección por SARS-CoV-2. ⁽²³⁾

En conclusión, las evidencias clínico epidemiológicas, los estudios de genómica de poblaciones y experimentales esbozan la complejidad de las asociaciones entre grupo sanguíneos y COVID-19. Los reportes de riesgo de infección y enfermedad grave para el grupo sanguíneo A, el efecto protector del grupo sanguíneo O y las evidencias experimentales que implican a los anticuerpos naturales anti-A en el bloqueo de la entrada del virus a la célula, son elementos que sugieren líneas patogénicas relacionadas con la susceptibilidad y gravedad a la COVID-19. La respuesta inflamatoria generada por desregulación inmune con reclutamiento de neutrófilos y macrófagos al sitio de infección deriva en el fenómeno conocido como tormenta de citocinas.

La gravedad de la COVID-19 no solo está relacionada con la carga viral, el carácter de otras asociaciones clínicas se impone, la endotelitis, con mayor frecuencia de trastornos trombóticos y los grupos sanguíneos ABO descrita con anterioridad y en esta pandemia. Esta conjunción de factores describe los elementos patogénicos diversos en la infección, gravedad de la COVID-19 y los grupos sanguíneos.

Referencias bibliográficas

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a

- descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):507-13. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
2. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):801-70. DOI: <https://10.1128/CMR.00109-14>
 3. Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz LM. *Technical Manual*. 20th ed. Bethesda: AABB; 2020.
 4. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2005;293:1450-1.
 5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 8a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
 6. Ségurel, L. Thompson, E. Flutre, T. Lovstad, J. Venkat, A. et al. The ABO blood group is a trans-species polymorphism in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Nov 6;109(45):18493-8. DOI: <https://10.1073/pnas.1210603109>
 7. Fernández-Rodríguez A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohen MC, Alberola J. COVID-19 y estudios microbiológicos post mortem. *Rev Española Med Legal*. 2020 46(3):127-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reml.2020.05.007>
 8. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):450-52. DOI: <https://10.1038/s41591-020-0820-9>
 9. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363-374. DOI: <https://10.1038/s41577-020-0311-8>
 10. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Ramírez-Santana C, Costanzo A, Ridgway WM, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C, Anaya JM. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020 Nov;114:102506. DOI: <https://10.1016/j.jaut.2020.102506>
 11. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, Storgaard M, Al Khalili S, Simonsen L. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep;20(9):e238-44 DOI: [https://10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://10.1016/S1473-3099(20)30484-9)
 12. Zhao J YY, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, Zhang Z, Liu L, Liu T, Liu Y, He Y, Sun B, Wei M, Yang G, Wang X, Zhang L, Zhou X, Xing M, Wang PG. Relationship between the

ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. Clin Infect Dis. 2021 Jul 15;73(2):328-31. DOI: <https://10.1093/cid/ciaa1150>

13. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 15;383(16):1522-34. DOI: <https://10.1056/NEJMoa2020283>

14. 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 Aug;190(4):e204-8. DOI: <https://10.1111/bjh.16984>

15. 23andMe under 23andMe Research. [Internet]. 23andMe finds evidence that blood type plays a role in COVID-19. (Editor's note 23/07/20) (acceso 20/08/20) Disponible en: <https://blog.23andme.com/23and-me-research/23andme-finds-evidencethat-blood-type-plays-a-role-in-covid19/>

16. Pendu JL, Breiman A, Rocher J, Dion M, Ruvoën-Clouet N. ABO Blood Types and COVID-19: Spurious, Anecdotal, or Truly Important Relationships? A Reasoned Review of Available Data. Viruses. 2021 Jan 22;13(2):160. DOI: <https://10.3390/v13020160>

17. O'Sullivan JM, Ward S, Fogarty H, O'Donnell JS. More on 'Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia'. Br J Haematol. 2020 Jul;190(1):27-8. DOI: <https://10.1111/bjh.16845>

18. Pare G, Chasman DI, Kellogg M, Zee RYL, Rifai N, et al. Novel Association of ABO Histo-Blood Group Antigen with Soluble ICAM-1: Results of a Genome-Wide Association Study of 6,578 Women. PLoS Genet. 2008;4(7): e1000118. DOI: <https://10.1371/journal.pgen.1000118>

19. Guillon P, Clement M, Sebille V, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. Glycobiol. 2008; 18:1085-93.

20. Arend P. Why blood group A individuals are at risk whereas blood group O individuals are protected from SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A hypothesis regarding how the virus invades the human body via ABO(H) blood group-determining carbohydrates. Immunobiology. 2021 May;226(3):152027. DOI: <https://10.1016/j.imbio.2020.152027>

21. Yamamoto F, Yamamoto M, Muñiz-Diaz E. Blood group ABO polymorphism inhibits SARS-CoV-2 infection and affects COVID-19 progression. *Vox Sang.* 2021 Jan;116(1):15-17. DOI: <https://10.1111/vox.13004>
22. Raza MW, Blackwell CC, Molyneaux P, James VS, Ogilvie MM, Inglis JM, Weir DM. Association between secretor status and respiratory viral illness. *BMJ.* 1991 Oct 5;303(6806):815-8. DOI: <https://10.1136/bmj.303.6806.815>
23. Tal MC, Torrez Dulgeroff LB, Myers L, Cham LB, Mayer-Barber KD, Bohrer AC, et al. Upregulation of CD47 is a host checkpoint response to pathogen recognition. *mBio.* 2020 Jun 23;11(3):e01293-20. DOI: <https://10.1128/mBio.01293-20>

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.