



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba  
15 al 19 de mayo de 2023

## **Grupos sanguíneos en la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19.**

### **Resumen**

**Introducción:** Desde el descubrimiento del Sistema de grupos sanguíneos ABO por Karl Landstainer en 1900, se ha mantenido el interés en el papel 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.

**Objetivos:** 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 los artículos publicados sobre el tema en los últimos 20 años. 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.

**Resultados:** Las evidencias epidemiológicas de más de 30 estudios a nivel internacional, aun con amplia diversidad de diseños, mayoritariamente 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. 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 claves: grupos sanguíneos, covid19, coronavirus, SARS, 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.

**Objectives:** Review of the literature on the relationships of blood groups in susceptibility to infection, risk of severe disease and death from SARS CoV 2 and their usefulness as biomarkers.

**Methods:** A literature review was carried out in English and Spanish, 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 was made.

**Results:** 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. Or, 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, severe.

## **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 alcanzara la magnitud pandémica de hoy. 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). <sup>(1)</sup>

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.<sup>(2)</sup>

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 postransfusionales. 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.<sup>(2, 3)</sup> 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 este artículo de revisión.

### **Grupos sanguíneos y enfermedades infecciosas.**

Desde el descubrimiento del Sistema de grupos sanguíneos ABO por Karl Landstainer en 1900, ha sido interés continuo sus relaciones 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, existen 38 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.<sup>(3)</sup>

Las estructuras antigénicas que integran los grupos sanguíneos, se han descrito como receptores de entrada a la célula para diversos patógenos; facilitan la adhesión celular, la endocitosis y la señalización celular, a través de dominios en las membranas celulares del hospedero. Además, estos complejos antigénicos, tienen demostradas funciones en la respuesta inmunitaria; como la regulación del complemento, receptores de citocinas, entre otras funciones tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.<sup>(2)</sup>

Muchos patógenos pueden interactuar con diferentes antígenos de grupos sanguíneos, utilizándolos como puerta de entrada u otras funciones que benefician su supervivencia. El género plasmodium por ejemplo, interactúa con 8-9 sistemas de grupos sanguíneos diferentes, frecuentemente como receptores en la fase eritrocitaria del paludismo (Duffy), reguladores de la activación del complemento (Cromer and Knops), o adhesión celular (CD44 and Raph). El helicobacter pylori, utiliza como receptor a los antígenos Le<sup>b</sup> y H, por tanto juegan un papel esencial en la infección, su cronicidad y su asociación con el desarrollo de cáncer gástrico. En otro sentido el virus de inmunodeficiencia humana ha establecido relaciones de transmisión, secreción y neutralización con los grupos ABO, Lewis, and Secretor.<sup>(2)</sup>

Una teoría que ha sido esbozada en varios contextos clínicos y experimentales, es que 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 del sistema inmunitario contra algunos patógenos bacterianos y virus envueltos que portan estos antígenos de forma constitutiva.<sup>(2,3)</sup>

La hipótesis del papel protector de los anticuerpos del sistema ABO a través de la neutralización de los sitios de unión de virus a la célula diana u otras relacionadas se ha esbozado particularmente para los virus influenza, responsables de las principales pandemias en el pasado. En el análisis sistemático de estudios previos, los datos para considerar dicha hipótesis no fueron concluyentes, por la diversidad de composición de la muestra, los virus respiratorios incluidos y las técnicas de detección.<sup>(2)</sup>

No es hasta el 2003, durante un brote en Hong Kong del Síndrome Respiratorio Agudo Grave por CoV (SARS CoV1), que se documentó en los trabajadores hospitalarios del grupo sanguíneo O, relativa resistencia a la infección, tras la exposición a un paciente índice, con OR de 0,18 (IC del 95%, 0,04 a 0,81; P=0.03).<sup>(2,4)</sup>

En la actual pandemia, las evidencias epidemiológicas señalan a la infección y gravedad por el nuevo coronavirus, particularmente asociadas al sistema de grupos sanguíneos ABO, por lo que sus relaciones estructurales y funcionales en la biología celular serán abordadas

### **Sistema de grupos sanguíneos ABO**

El sistema de grupos sanguíneos ABO, está formado por los antígenos glucídicos, A y B cuyas combinaciones forman los grupos sanguíneos conocidos A, B, AB, y O en el caso de la ausencia de ellos. Para que este sistema se constituya, son necesarios, además: las enzimas que adicionen estos azúcares inmunodominantes; los genes que codifican a estas enzimas y los anticuerpos naturales del sistema.<sup>(2,3)</sup>

Las relaciones con otros sistemas de grupos sanguíneos como el Hh y el Lewisson imprescindibles en la fisiología del sistema del sistema ABO.<sup>(3)</sup>

#### *Genes, transferasas y azúcares inmunodominantes*

El gen H del sistema Hh, produce la fucosiltransferasa, enzima que agrega fucosa al carbono 2 de la galactosa, azúcar terminal de las cadenas tipo 1 y 2; constituyendo así a la sustancia H. Las transferasas del gen A y B pueden unir sus azúcares inmunodominantes al carbono 3 de la misma galactosa, solo si la fucosa ya está unida y convertida la cadena central en la precursora sustancia H. El enlace del azúcar que define A y B disminuye la configuración H de manera recíproca, por lo que la cuantía de la expresión de A o B y de H es inversamente proporcional. 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.<sup>(2,3)</sup>

Los azúcares inmunodominantes A y B, son transferidos así a las cadenas de glicolípidos y glicoproteínas de una amplia diversidad de superficies celulares. Su presencia en las células sanguíneas y en tejidos de todo el organismo le confiere particular importancia en la práctica médica relacionada a la transfusión sanguínea y el trasplante de órganos por los que son denominados antígenos de histogrupo sanguíneos.<sup>(3-5)</sup>

En muchos tejidos epiteliales, de origen endodérmico (mucosas digestivas y respiratorias, glándulas salivales); la expresión de los antígenos H, A y B depende en gran medida de la herencia del gen Secretor/FUT2 y la expresión de la enzima FUT2.<sup>(2-5)</sup>

Los antígenos ABH pueden ser muestra en una variedad de glicoconjugados, incluido 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 cadenas tipo 1, tipo 2, y estructuras ABH tipo 3 presentes en N-glicanos.<sup>(2,3)</sup>

Los antígenos A y B presentan variantes antigénicas que agrega diversidad a la expresión de estos antígenos en las poblaciones humanas. En la actualidad, son más de 100 los alelos asociados con Expresión A y B y otros 13 con actividad híbrida (síntesis de A y B [cis-AB]).<sup>(2,6)</sup>

No obstante, una comparación de los alelos A1 y B muestra que son esencialmente idénticos, diferenciándose por sólo 4 aminoácidos. Las variantes conocidas de alelos ABO, están asociados con antígenos A/B de menor fuerza de expresión antigénica en la superficie celular.<sup>(2)</sup>

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.<sup>(2,6)</sup>

#### *Los anticuerpos naturales y el sistema de grupos sanguíneos ABO*

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. Estos anticuerpos se generan en el marco de la disparidad genética y antigénica de individuos de la especie y la interacción con estos azúcares de grupos sanguíneos también presentes en una diversidad de organismos en la naturaleza.<sup>(2)</sup>

Los anticuerpos del sistema, se generan por reactividad cruzada con bacterias del tracto gastrointestinal y otros determinantes antigénicos de origen glucídico, provenientes de la alimentación o inhalados como el pólen de las plantas. Estos azúcares inmunodominantes, inducen la producción de anticuerpos de forma timoindependiente. La mayoría de los anticuerpos naturales se producen por los linfocitos B1a peritoneales estimulados por bacterias que colonizan el tubo digestivo y por linfocitos B de la zona marginal en el bazo. Las respuestas de anticuerpos independientes de T pueden iniciarse en el bazo, la médula ósea, la cavidad peritoneal y las mucosas. Los macrófagos localizados en las zonas marginales que rodean a los folículos linfáticos en el bazo, atrapan particularmente bien a los polisacáridos cuando estos antígenos se inyectan por vía intravenosa. Los antígenos TI pueden persistir períodos prolongados en las superficies de los macrófagos de la zona marginal, donde los reconocen linfocitos B específicos.<sup>(5)</sup>

De esta manera, una persona del grupo O posee anticuerpos anti-A, anti-B y anti A,B; estos últimos, generados frente a epitopos compartidos entre los antígenos del grupo AB. El isotipo de anticuerpo predominante es la IgG, aunque también presentes IgM y en menor medida IgA.<sup>(3)</sup> En los grupos sanguíneos A y B están presentes anticuerpos anti B y anti A respectivamente y predomina el isotipo IgM y en menor medida IgG e IgA. El grupo AB, que expresa ambos antígenos, es negativo para anticuerpos anti A y anti B.<sup>(2,5)</sup>

En general los isotipos de anticuerpos IgM e IgG, anti A y Anti B, aglutinan a los eritrocitos a temperatura de laboratorio o menos (22-25°C) y son buenos activadores del complemento a 37°C.<sup>(3)</sup>

### **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 distribuidos 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 MERSCoV pueden causar enfermedad grave, mientras HKU1, NL63, OC43 y 229E se asocian a síntomas leves y autolimitados.<sup>(7-9)</sup>

Estructuralmente, son virus con envoltura de bicapa lipídica procedente de la célula hospedadora. 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.<sup>(7)</sup>

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 Bindin 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 hospedadora. 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.<sup>(7,8)</sup>

La ACE2 está situada en la superficie de una amplia variedad de células endoteliales, de epitelio mucosos, 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.<sup>(9)</sup>

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.<sup>(7, 9)</sup> Reportes clínicos enuncian entre las principales secuelas en los sobrevivientes, la disfunción respiratoria, renal, neuromusculares y cardiovasculares, 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.<sup>(10)</sup>

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.<sup>(7-9)</sup>

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.<sup>(11)</sup>

La elevada proporción transmisión viral indetectable, genera que, aunque la relación global de pacientes que demanda hospitalización es baja (20%), 1 de cada 16000 infectados requiere de cuidados intensivos, y esto impone un reto a la gestión en salud incluso en países con elevado desarrollo socioeconómico.<sup>(7)</sup>

### **Evidencias epidemiológicas de asociación Sistemade grupos sanguíneos ABO y COVID 19.**

En el caso de la COVID 19, los primeros reportes de Zhao y colaboradores 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 comparados con los datos de referencia para la población de Wuhan, mostraron que el grupo sanguíneo A era de mayor riesgo de adquirir COVID 19 en relación a los grupos no

A( $p=0,017$ ), mientras que el grupo sanguíneo O fue asociado a menor riesgo en comparación a los grupos no O( $p=0,01$ ) con diferencias significativas especialmente para los mayores de 60 años. Adicionalmente se reconocen parámetros de laboratorio de mal pronóstico, como la leucopenia, la trombocitopenia y el incremento del dímero D.<sup>(12)</sup>

En Dinamarca un estudio realizado por Bogetofte y colaboradores, de 473 654 individuos testados, 7422 fueron positivos al SARS-CoV-2. Se encontró una frecuencia significativamente menor en individuos de fenotipo O ( $p=0,001$ ); mientras que los individuos de fenotipo A, B y AB estuvieron en una representación mayor( $p=0,001$ ,  $p=0,011$ , y  $p=0,091$ , respectivamente al compararlos con las frecuencias fenotípicas de la población general calculada para el 38% de la población danesa (2 204 742 habitantes)

Resultados similares se encontraron en estudio de cohorte, multicéntrico que incluyó adultos confirmados con COVID19 críticamente enfermos y admitidos en las unidades de cuidados intensivos de 67 hospitales de los Estados Unidos, 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. En ellos las frecuencias fenotípicas se encontraron sobreespresadas en individuos de grupo sanguíneo A (45.1% observado versus 39.8% esperado) e infraexpresadas para el O (45.1% observado versus 39.8% esperado).<sup>(14)</sup>

España e Italia por un período de más de tres meses, fueron el epicentro mundial de la pandemia en 2020. Durante este período se realizó un estudio de asociación genómica, GWAS (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.<sup>(13)</sup> Estas relaciones se encuentran bien establecidas con las estructuras de la espícula viral. En ella, asociado a la región de unión a la células, se encuentran estructuras glucosiladas, características del carbohidrato que confiere actividad antigénica A en los conocidos grupos sanguíneos eritrocitarios. Así encontraron en el análisis específico de grupo sanguíneo, alto riesgo para los indi-

viduos A (OR=1.45, 95% CI, 1.20 - 1.75,  $P=1.48 \times 10^{-4}$ ) y un efecto protector para los individuos del grupo sanguíneo O, (OR=0.65, 95% CI, 0.53 - 0.79,  $P=1.06 \times 10^{-5}$ ).<sup>(2,13)</sup>

Según 23andMe, compañía de diagnóstico genético con más de 10 millones de usuarios, la asociación al efecto protector del grupo O en relación a los no O, de enfermar y agravar por COVID-19, es superior en un 18% y una asociación estadísticamente significativa sobre el grupo A ( $p < 0.001$ ). Para el análisis, el grupo colaborativo utilizó una cohorte de un millón de participantes, de ellos 15 434 individuos positivos al test de la COVID-19 y 10% hospitalizados, tan tempranamente en el desarrollo de la pandemia como abril de 2020.<sup>(15)</sup>

En el locus ABO (rs657152) se ha asociado con interleucina-6 elevada (IL6), proporcionando un vínculo hipotético a la relación de IL-6 elevado con gravedad y mortalidad de COVID19 en grupos sanguíneos ABO específicos.<sup>(15)</sup>

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, solo 4 de estos estudios no concuerdan en que los individuos del grupo O tienen un menor riesgo de enfermar y agravar que los no O especialmente de los de fenotipo A.<sup>(16)</sup>

### **Grupos sanguíneos ABO y 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 histogrupos sanguíneos ABO, se expresan en una gama de tipos celulares además de los eritrocitos, incluyendo células endoteliales (CE) y plaquetas. Están unidas 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.<sup>(17)</sup> La ausencia de los azúcares inmunodominantes de los grupos ABO genera en los individuos de grupo O; niveles plasmáticos de FvW y FVIII un 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.<sup>(17)</sup> Estos datos respaldan la hipótesis de que la COVID-19 se asocia con la activación marcada de la CEy 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.<sup>(17)</sup>

En otro orden, los niveles circulantes de la Molécula Soluble de Adhesión Intracelular 1 (s ICAM-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 s ICAM 1 en plasma, promoviendo evidencia del papel de los antígenos de histogrupo sanguíneos en los procesos de adhesión inflamatoria.<sup>(18)</sup>

En el caso de la enfermedad respiratoria severa por coronavirus, el papel 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 col. 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 antígenicos 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.<sup>(19)</sup>

Basado en estudios epidemiológicos e *invitro*, Guillon y col enuncian la hipótesis de que en relación al sistema de grupos sanguíneos ABO, los individuos de fenotipo O son comparativamente más resistentes al SARS-CoV, debido a que los anticuerpos naturales podrían disminuir la tasa de infección en esta población. El grado de protección, puede verse influenciado por el título de anticuerpos ABO, el estado de secretor y la incidencia del grupo O en la población. Este grupo de investigación demostró el bloqueo efectivo de la entrada del virus a la célula por anticuerpos anti-A humano con títulos 1:256 o superiores. El

hallazgo debe interpretarse considerando el carácter individual de la respuesta inmune y los grados de especialización frente a antígenos glucídicos. Como es conocido, la distribución de los anticuerpos naturales para los individuos de fenotipo ABO de grupos no A incluye, IgM para el fenotipo B, mientras que para el fenotipo O supone, IgG, IgM y raramente IgA. Los niveles de estos anticuerpos de grupo dependen de la estimulación antigénica recibida desde el nacimiento, por estos azúcares inmunodominantes presentes también en la naturaleza como parte integrante de plantas, superficies bacterianas microbiota y que para los individuos de fenotipo O, es mínimo, superior, por presentar la estimulación antigénica de los determinantes A, B y A,B

A nivel poblacional estos conceptos tendrían implicaciones para los individuos en países, con títulos de anticuerpos naturales bajos, como resultado de múltiples factores socioeconómicos y culturales relacionados con el advenimiento de las sociedades modernas y la exposición deficiente, desde las primeras etapas de la vida a microorganismos del medio externo (teoría de la higiene), incluidos patógenos en cuya composición antigénica porte el antígeno A o similar.<sup>(19)</sup>

#### *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 distante 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 principalmente 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.<sup>(20)</sup>

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.<sup>(20)</sup> 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 A1 o 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.<sup>(2,3)</sup> 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.<sup>(2)</sup>

#### *Matched/ Mismatched*

En otro sentido se enuncian las teorías relacionadas con la compatibilidad e incompatibilidad ABO entre individuos transmisores y contagiados. El hecho de que SARS CoV2 sea un virus envuelto incluye el papel 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.<sup>(21)</sup>

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. <sup>(21)</sup>Una vez que la infección se establece, el virus SARS CoV 2 toma el fenotipo ABO del individuo infectado, por ende, la función de los anticuerpos naturales estaría en relación con el ataque inicial del virus y no a la infección y diseminación posterior.

Paradójicamente, individuos de fenotipo O con bajo riesgo de infestarse por la presencia de anticuerpos anti A, son capaces de transmitir eficientemente el virus a los individuos de cualquier fenotipo ABO. <sup>(21)</sup>

Los individuos con anticuerpos anti A son menos frecuentes en las estadísticas de COVID19, por lo que sugiere la relevancia de este anticuerpo en la neutralización viral. Dentro de este grupo, los individuos O están menos representados que los del grupo B por encima de la media de las relaciones entre grupos ( $P < 0,001$ ), lo que le atribuye importancia a las clases de inmunoglobulinas IgA e IgG en la neutralización viral a nivel mucosal y endotelial. <sup>(21)</sup>

### **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. <sup>(22)</sup> 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, Taly col. encontraron que la infección por SARS –CoV 2 en células humana de pulmón A549, mostró un aumento signi-

ficativo de CD47 en comparación con los controles . CD47 es una molécula receptora de la trombospondina-1 (TSP1) y la proteína alfa reguladora de señales (SIRP- $\alpha$ ) se encarga de la traducción de señales. La primera, TSP1, es producida y secretada por células del sistema inmune, y se deposita 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- $\alpha$  es un receptor transmembranal que se expresa sólo en fagocitos profesionales. Mediante su interacción con SIRP- $\alpha$ , 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 podrían ser una alternativa terapéutica en la fina regulación de la respuesta inmune durante la infección por SARS COV 2.<sup>(23)</sup>

## CONCLUSIONES

Evidencias clínico epidemiológicas, 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 y el papel protector de grupo sanguíneos O; son evidencias clínicas que asociadas al papel de los anticuerpos naturales anti A en el bloqueo de la entrada del virus a la célula, 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, contribuyente importante a la gravedad clínica

La gravedad de la COVID 19, por tanto, no solo va relacionada con la carga viral. El carácter de otras asociaciones clínicas se impone, como: la endotelitis, la mayor frecuencia de

trastornos trombóticos y el papel de los grupos sanguíneos ABO descrita con anterioridad y en esta pandemia.

Esta conjunción de factores describe los elementos patogénicos diversos en la susceptibilidad a la infección de la gravedad de la COVID 19 y los grupos sanguíneos.

## Bibliografía

1. Chen N Zhou M Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; (published online Jan 29.) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
2. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev* Volume 28, Number 3. June 2015. doi:10.1128/CMR.00109-14.
3. Technical Manual, 20<sup>th</sup> edition. AABB, 2020, illus, 816pages. edited by Cohn, C: ISBN 978-1-56395-370-5
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. Inmunología celular y molecular 8va ed. Elsevier, 2015. Cap4.p1837-. Abbas, AK; Lichtman, AH; Pillai, S. ISBN 9788491133773
6. Ségurel, L. Thompson, E. Flutre, T. Lovstad, J. Venkat, A. et al. The ABO blood group is a trans-species polymorphismin primatesissue 45, 2012, *Proc Natl Acad Sci USA* 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”, *Revista Española de Medicina Legal* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.rem.l.2020.05.007>
8. Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26, 450–452 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
9. Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20, 363–374 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

10. Yhojan Rodríguez, Y. Novelli, L. Rojas, M. De Santis, M. Acosta-Ampudia, Y. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *Journal of Autoimmunity*, Volume 114, 2020, 102506, ISSN 0896-8411, <https://doi.org/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-e244. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628905; PMCID: PMC7333991.
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. *MedRxiv (Preprint)* 2020.
13. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020.
14. Rebecca Karp Leaf, Hanny Al-Samkari, Samantha K. Brenner, Shruti Gupta, David E. Leaf.: ABO Phenotype and Death in Critically Ill Patients with COVID-19. *British Journal of Haematology*, 2020, 190, e181–e232 doi:10.1111/bjh.16984
15. 23andMe finds evidence that blood type plays a role in COVID-19. Available online: <https://blog.23andme.com/23and-me-research/23andme-finds-evidencethat-blood-type-plays-a-role-in-covid19/> (accessed on 20 August 2020)
16. Pendu, J.L.; 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**, *13*, 160. <https://doi.org/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.
18. Pare G, Chasman DI, Kellogg M, Zee RYL, Rifai N, et al. (2008) 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* 4(7): e1000118. doi:10.1371/journal.pgen.1000118

19. Guillon P, Clement M, Sebillé V, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology* 2008;18:1085-93.
20. Peter Arend. How blood group A might be a risk and blood group O be protected from SARS-CoV-2 (COVID-19) infections (how the virus invades the human body via ABO(H) blood group carbohydrates). *BJM*. 2020
21. Yamamoto F, Yamamoto M, Muñoz-Díaz E. Blood group ABO polymorphism inhibits SARS-CoV-2 infection and affects COVID-19 progression. *Vox Sang* 2020; doi: 10.1111/vox.13004.
22. Raza MW, Blackwell CC, Molyneaux P, James VS, Ogilvie MM, Inglis JM, Weir DM. 1991. Association between secretor status and respiratory viral illness. *BMJ* 303:815–818. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.303.6806.815>.
23. Tal MC, Torrez Dulgeroff LB, Myers L, Cham LB, Mayer-Barber KD, et al. 2020. Upregulation of CD47 is a host checkpoint response to pathogen recognition. *mBio* 11:e01293-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01293-20>.