



Artículo de revisión

Asociación del grupo sanguíneo ABO y complicaciones en COVID-19: revisión sistemática y metanálisis

Association between ABO blood groups and COVID-19 complications: systematic review and meta-analysis

Paula Daniela Nieto-Zambrano MD^a
Héctor Fabio Restrepo MD^b
John Jaime Sprockel MD^c
María Lorcy Monsalve^b
Arley Gómez-López MD^b

^a Médico Servicio Social Obligatorio, Vicerrectoría de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^b Vicerrectoría de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^c Instituto de Investigaciones, Vicerrectoría de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Unidad de Cuidados Intensivos de la Subred Integrada de servicios de salud del Sur - Hospital El Tunal, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: los grupos sanguíneos ABO han sido utilizados como marcadores de desenlace en diferentes enfermedades, otorgando al grupo O un factor protector y al A uno de riesgo. Durante el brote de SARS CoV-1 se planteó la posible relación entre riesgo de infección y tipo sanguíneo; se presume que en la pandemia por COVID-19 exista una relación entre determinados desenlaces y los grupos ABO. **Objetivo:** determinar la asociación entre los diferentes grupos sanguíneos y los desenlaces de mortalidad, ingreso a cuidados intensivos y requerimiento de intubación orotraqueal (IOT) en población con infección por COVID-19. **Materiales y métodos:** revisión sistemática y metanálisis entre enero 2020 y marzo 2021 en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, Latindex y LILACS, identificando los desenlaces mencionados en pacientes con COVID-19. **Resultados:** se incluyeron 16 estudios, la mayoría retrospectivos multicéntricos. Se evidenció que pacientes

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: febrero 14 de 2022
Fecha aceptado: marzo 31 de 2022

Autor para correspondencia:
Dra. Paula Daniela Nieto
pdnieto@fucsulud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1322

con grupo sanguíneo A tienen mayor riesgo de mortalidad (OR 1.08 ;1.01-0.17), frente al ingreso a UCI no hubo diferencia estadística significativa entre los grupos sanguíneos. Se encontró que el AB representa un factor de riesgo para intubación orotraqueal (OR 1.42 IC95% 1.02-1.96), en tanto que el A demostró proteger contra este desenlace (OR 0.84 IC95% 0.73-0.97). *Conclusiones:* hay evidencia sobre la relación entre el grupo sanguíneo y los desenlaces, asociada con la infección por SARS-CoV-2. Se requieren estudios prospectivos que evalúen grupo sanguíneo, RH y desenlaces específicos.

Palabras clave: asociación, complicaciones, coronavirus, COVID-19, grupo sanguíneo, SARS-CoV-2.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: ABO blood groups have been used as outcome markers in various diseases, conferring group O a protective factor and group A a risk factor. During the SARS CoV-1 outbreak, it was suggested that blood type appeared to have a relationship with the risk of infection; it is believed that in the COVID-19 pandemic, ABO blood types, are relevant for certain outcomes. *Objective:* to determine the association between blood types and death, admission to intensive care and risk of intubation among COVID-19 patients. *Materials and methods:* a systematic review and meta-analysis from MEDLINE, EMBASSY, SCOPUS, Latindex and LILACS databases, identifying the abovementioned outcomes among COVID 19 patients, conducted between January 2020 and March 2021. *Results:* 16 studies were included, most of them retrospective multicenter studies. It was evidenced that patients with blood group A have a higher mortality risk (OR 1.08:1.01-0.17). There was no statistically significant difference between blood groups for ICU admission. AB was found to be a risk factor for intubation (OR 1.42: CI95% 1.02 -1.96), while type A had a protective effect against this outcome (OR 0.84: CI95% 0.73 -0.97). *Conclusions:* there is evidence on a relationship between blood groups and outcomes in SARS CoV-2 infection. Prospective studies evaluating ABO and Rh(D) blood types and specific outcomes, are required.

Key words: association, complications, coronavirus, COVID-19, blood group, SARS CoV-2.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El virus del síndrome de dificultad respiratoria aguda severa coronavirus-2 (SARS CoV-2) es el tercero que ha causado infección a nivel mundial en los últimos 20 años, luego del SARS CoV-1 y el síndrome respiratorio del oriente medio (MERS-CoV). Conduce a una respuesta inflamatoria desproporcionada denominada tormenta de citoquinas, que puede causar afección pulmonar severa hasta en 5-14%¹, acompañada de compromiso multisistémico en los casos más severos, con posibilidad de muerte hasta en 2.3%. Esta pandemia ha representado un reto al sistema de salud, exigiendo un profundo cambio en el comportamiento social. El siglo pasado Karl Landsteiner describió la isoaglutinación como fenómeno fisiológico, desde entonces diversos estudios han tratado de utilizar el grupo sanguíneo ABO como marcador relacionado con diferentes enfermedades.^{2,3} Se ha planteado que los grupos A y B tienen menor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en relación con el grupo O en países no endémicos para esta afección, probablemente secundaria a la cantidad de receptores presentes en los grupos A y B.

Dadas las actuales circunstancias generadas por la pandemia del COVID-19, es prioritario reconocer posibles marcadores pronósticos para la identificación de pacientes de alto riesgo para su tamizaje y manejo intensivo.⁴ Los grupos sanguíneos son oligosacáridos que se expresan en las células de la línea roja, se ha propuesto que podrían modificar la susceptibilidad del huésped o facilitar la adhesión celular o la captación intracelular, al actuar como receptores o correceptores de microorganismos.⁵ Diversos estudios han identificado la asociación del tipo de sangre con la susceptibilidad a ciertos microorganismos como el virus *Norwalk*⁶, *Plasmodium falciparum*⁷, *Helicobacter pylori*⁸, hepatitis B⁹ y norovirus.¹⁰

Durante el brote de SARS CoV-1 se planteó la posible existencia de una relación entre el riesgo de infección y los tipos de sangre, documentando que el grupo O podría ostentar un carácter protector.¹¹ Según Yufeng Cheng y col. los trabajadores de la salud del grupo O, sin elementos de protección, tuvieron menor riesgo de desarrollar infección al SARS.¹² Se propuso como mecanismo la interacción de

los anticuerpos anti-A y la proteína S (*spike*) del SARS-CoV-1 con el receptor celular de la enzima convertidora 2 de angiotensina.¹³ El estudio de asociación genómica amplia realizado en 1.610 pacientes y 2.205 controles en Italia y España, sugiere un posible efecto protector del grupo O y de riesgo para el grupo A.¹⁴ Con el fin de encontrar la posible asociación entre la infección por SARS CoV-2 y los grupos sanguíneos, se desarrolló este metanálisis entre el grupo sanguíneo ABO y los desenlaces de mortalidad, ingreso a cuidados intensivos y requerimiento de intubación orotraqueal (IOT) en este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática con metanálisis en el cual se tuvo en cuenta la literatura disponible desde enero 2020 hasta marzo 2021, período en que se llevó a cabo la búsqueda. Para la selección se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: artículos cuya metodología fuera ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte o casos y controles, publicados en español e inglés, que evaluaran la asociación del grupo sanguíneo ABO con los desenlaces clínicos (mortalidad, empeoramiento clínico con necesidad de traslado a cuidados intensivos o intubación orotraqueal) en individuos mayores de 18 años que fueran atendidos de forma ambulatoria o que estuvieran hospitalizados por coronavirus COVID-19. Se consideraron como criterios de exclusión los estudios llevados a cabo en animales o los que no presentaran en forma suficiente sus resultados para poder incluirlos en el metanálisis, así como aquellos cuyo diseño metodológico fuera revisiones narrativas, reportes de casos o estudios *cross sectional*. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE-PubMed, EMBASE, COCHRANE, SCIELO, OVID, PROSPERO y LILACS. Este estudio se encuentra registrado en la plataforma PROSPERO bajo el número 298025. Las palabras claves que se tuvieron en cuenta para la estrategia de búsqueda fueron: COVID-19, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, *group A*, *group B*, *group AB*, *group O*, *blood group*. Para la selección de los artículos se llevó a cabo un primer filtro a través del título y el resumen corroborando los criterios de inclusión y en caso de tener dudas se procedió a la lectura del texto completo. Este proceso se ejecutó por dos revisores de manera independiente (PN y HR). La extracción de los datos fue efectuada por dos de los revisores en un formato con diseño específico para este fin, que contenía la información de las características de la población, mes y país de publicación, número de sujetos incluidos, edad, género, grupo sanguíneo, RH, mortalidad, ingreso a UCI y necesidad de IOT. Los datos recolectados se compararon entre los dos revisores comprobando concordancia entre ellos. Cuando hubo discrepancia en algún dato, se procedió a una tercera revisión del artículo.

No se realizó la evaluación del riesgo de sesgo al considerar de que se trataba de estudios de cohorte y estudios de corte, sin embargo para garantizar la calidad de los artículos incluidos se empleó la herramienta del Joanna Briggs Institute según el tipo. El análisis de los datos se realizó utilizando el Programa RevMan 5.3. Para evaluar la relación entre la infección por COVID-19 con cada desenlace y el grupo sanguíneo ABO, los datos requeridos se extrajeron en tablas binarias. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba *Chi* cuadrado (X^2) y el índice I^2 de Higgins, considerando un I^2 de 0% como homogeneidad excelente, hasta 25% baja, hasta 50% moderada y hasta 75% heterogeneidad alta. Se tomó el OR como índice del tamaño del efecto, ponderando por la inversa de la varianza, asumiendo un modelo de efectos fijos y el IC de 95% para ilustrar en un *forest plots*. En estas gráficas, el tamaño del cuadrado muestra el peso de cada estudio y las líneas al lado muestran el IC de 95%. En los casos en los que el IC no incluyó el número 1, la diferencia se consideró estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Para llevar a cabo este metanálisis se utilizaron las bases de datos Medline-PubMed, EMBASE, OVID y Cochrane identificándose 58 artículos y en Scielo, PROSPERO y LILACS 45, para un total de 93 publicaciones después excluir 10 que eran duplicados. Según los criterios de exclusión se exceptuaron 69 para un total de 24 artículos de los cuales 3 correspondían a metanálisis, 2 a revisiones sistemáticas y 2 de tipo de tipo narrativas. Finalmente 16 artículos fueron incluidos (**figura 1**).

En esta revisión, se incluyeron 16 artículos, de los cuales 8 fueron cohortes retrospectivas multicéntricas y 6 retrospectivas unicéntricas, con 2 cortes transversales. En los estudios se evidenció un total de 26.363 participantes, siendo la edad media en los artículos de 55 ± 9.08 años, la cual pudo establecerse en 13 de los 16 estudios incluidos. No se contó con datos homogéneos entre los estudios referentes a la población a estudio: hospitalización¹⁵⁻²¹, ambulatorio²²⁻²⁵, ingreso a unidad de cuidados intensivos y algunos que no contaban con este dato.²⁶⁻²⁸ Los desenlaces evaluados incluían mortalidad, requerimiento de IOT e ingreso a UCI (**tabla 1**).

Las probabilidades de mortalidad entre las personas infectadas por COVID-19 con el grupo sanguíneo A se extrajeron de trece artículos, resultando estadísticamente significativo. Al combinar los resultados de estas pruebas y aplicando un modelo de efectos fijos ($I^2 = 0\%$, $Q = 6.63$, $P = 0.88$), el OR de muerte entre las personas infectadas por COVID-19 y tener el grupo A se estimó en 1.08 (IC del 95%, 1.01-1.17). La misma cantidad de estudios¹³ compararon pacientes con grupo sanguíneo B, en términos de las probabilidades de mortalidad por infección de COVID-19. Los resultados no

fueron estadísticamente significativos, aunque se encontró una asociación negativa. Combinando los resultados de estas evidencias usando un modelo de efectos fijos ($I^2 = 0\%$, $Q = 7.59$, $P = 0.82$), el OR para el B frente a los otros grupos se estimó en 0.94 (IC del 95%, 0.85-1.04). El OR para la muerte de personas infectadas con COVID-19 con grupo sanguíneo O fue informado por trece estudios, los cuales encontraron una asociación negativa. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Combinando los resultados

de estos estudios y aplicando un modelo de efectos fijos ($I^2 = 0\%$, $Q = 10.22$, $P=0.60$), el OR para el grupo O se estimó en 0.95 (IC del 95%, 0.88-1.02). Los OR de muerte entre las personas infectadas con COVID-19 con grupo AB fueron informados por doce estudios, ninguno estadísticamente significativo. Combinando los resultados de estas líneas de evidencia y aplicando un modelo de efectos fijos ($I^2 = 0\%$, $Q = 4.64$, $P=0.95$), el OR para el grupo AB se estimó en 1.07 (IC del 95%, 0.95-1.21) (figura 2).

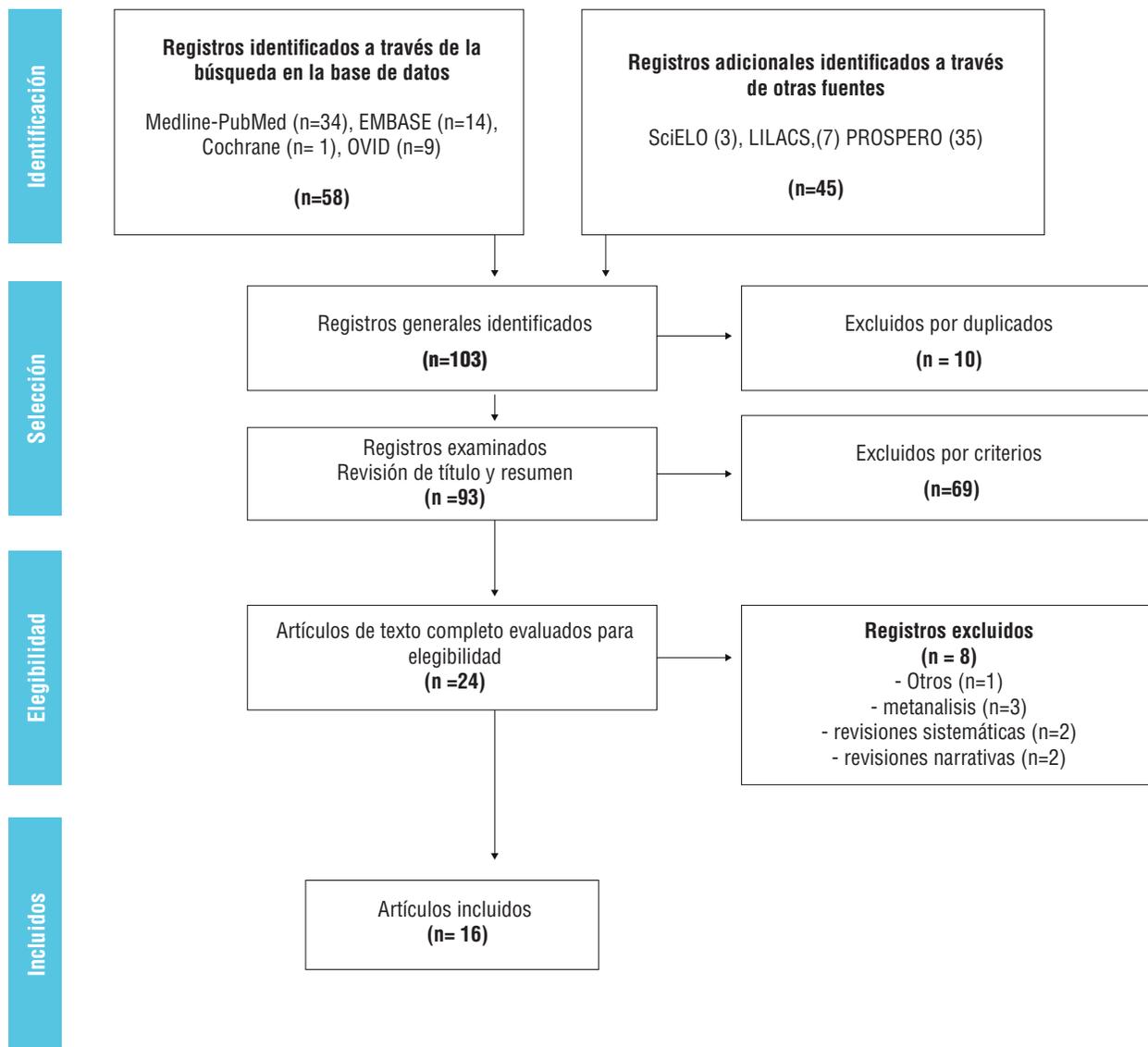


Figura 1. Prisma de revisión. Fuente: los autores.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

	Tipo de Cohorte	Fecha de recolección	Población	Número de pacientes (porcentaje femenino)	Edad (MEDIA)	Eventos evaluados	Número (%) de eventos	Control poblacional
BARNKOB, 2020(25)	Retrospectiva multicéntrica	27 febrero - 30 julio 2020	Ambulatorio y hospitalario	7422 (ND)	52	Hospitalización y mortalidad	550(7.4)	Control 1: 466232 RT- PCR negativa para SARS-Cov2 Control 2:2204742 individuos sin prueba que fueron control
LI. 2020(28)	Retrospectiva multicéntrica	1 febrero - 25 marzo 2020	ND	2153 (47)	ND	Hospitalización, comorbilidades y mortalidad	57 (2.6)	3694 controles del área de Wuhan
RAY, 2020(24)*	Retrospectiva multicéntrica	15 Enero – 30 Junio 2020	Ambulatorio y hospitalario	225 556 (71)	54	Enfermedad severa o mortalidad	1328 (0.6)	No
ZIETZ, 2020(27)	Retrospectiva unicéntrica	Hasta 1 agosto 2020	ND	13051 (61,5)	56	Intubación y mortalidad	399 (3,1) y 331 (2,6)	No
ZENG, 2020(15)**	Retrospectiva multicéntrica	5 febrero - 20 marzo 2020	Hospitalario	97 (39)	67	Desarrollo de SDRA, AKI, egreso y mortalidad	21 (21.6)	Una cohorte con pacientes con síntomas moderados admitidos en 3 hospitales (N=137), la segunda cohorte pacientes en 2 hospitales con compromiso crítico (N=97)
SAIOA. 2020(16)	Retrospectiva multicéntrica	1 abril - 15 abril de 2020	Hospitalario	226 (36)	70	Complicaciones respiratorias, trombóticas, otras infecciones, Ingreso a UCI y mortalidad	37 (17,9) y 26 (16,3)	Población general (N=182384)
YAYLACI, 2020(26)	corte transversal	19 marzo - 19 abril 2020	ND	397 (56)	47	Ingreso a UCI y mortalidad	53 (13,4) y 29 (7,3)	No
FAWAD. 2021(23)	corte transversal	20 abril - 31 julio 2020	Ambulatorio y hospitalario	1935 (31)	39	Distribución por grupo sanguíneo	NR	1935 donantes de sangre sanos
GÖKER. 2020(17)	Retrospectiva unicéntrica	10 marzo - 5 mayo 2020	Hospitalario	186 (46,2)	42	Ingreso a UCI, Intubación y mortalidad	31 (16,6), 11 (5,9) y 9 (4,8)	1881 del Hacettepe University Blood Bank
LATZ, 2020(22)	Retrospectiva multicéntrica	6 marzo - 16 abril 2020	Ambulatorio y hospitalario	1289 (67,6)	56	Hospitalización, Ingreso a UCI, Intubación, mortalidad, ECMO	123 (9,5), 108 (8,4) y 89 (6,9)	No
BHANDARI, 2020(18)	Retrospectiva unicéntrica	1 marzo - 24 junio 2020	Hospitalario	825 (39,4)	57	Mortalidad	278 (33,7)	396 controles del mismo centro atendidos en 2019
MULLINS, 2021(19)	Retrospectiva unicéntrica	8 marzo -31 julio 2020	Hospitalario	227 (40,5)	63	Ingreso a UCI, Intubación y mortalidad, requerimiento de diálisis	108 (47,6), 69 (30,4) y 45 (19,8)	Sí, Cruz Roja (Western New York)
ABDOLLAHI, 2020(20)	Retrospectiva unicéntrica	Marzo 2020.	Hospitalario	397 (37)	58	Ingreso a UCI	127 (32)	500 controles atendidos en el mismo centro en junio 2019
Y. WU, 2020(21)	Retrospectiva unicéntrica	Enero 20 - 5 Marzo 2020	Hospitalario	187 (48)	ND	Distribución por grupo sanguíneo y características clínicas	ND	1991
LEAF, 2020(33)	Retrospectiva multicéntrica	4 marzo - 11 abril 2020	Cuidados intensivos	2033 (27,2)	62	Intubación y mortalidad	1438 (70,7) y 799 (39,3)	3,1 millones de donantes en USA
DZIK , 2020(34)	Retrospectiva multicéntrica	12 febrero - 13 mayo 2020	Hospitalario	2732	NR	Mortalidad	341 (12)	9534 población sana

*Enfermedad severa definido como admisión a cuidado intensivo, hospitalización con estancia >7 días o diagnóstico de infarto de miocardio, neumonía viral 14 días antes o después SARS CoV-2.

**Pacientes críticamente enfermos se identificaron según datos de histórica clínica (cambio en el nivel de creatinina en 2 días según AKIN. Se diagnosticó SDRA basados en la definición de Berlon 2012.

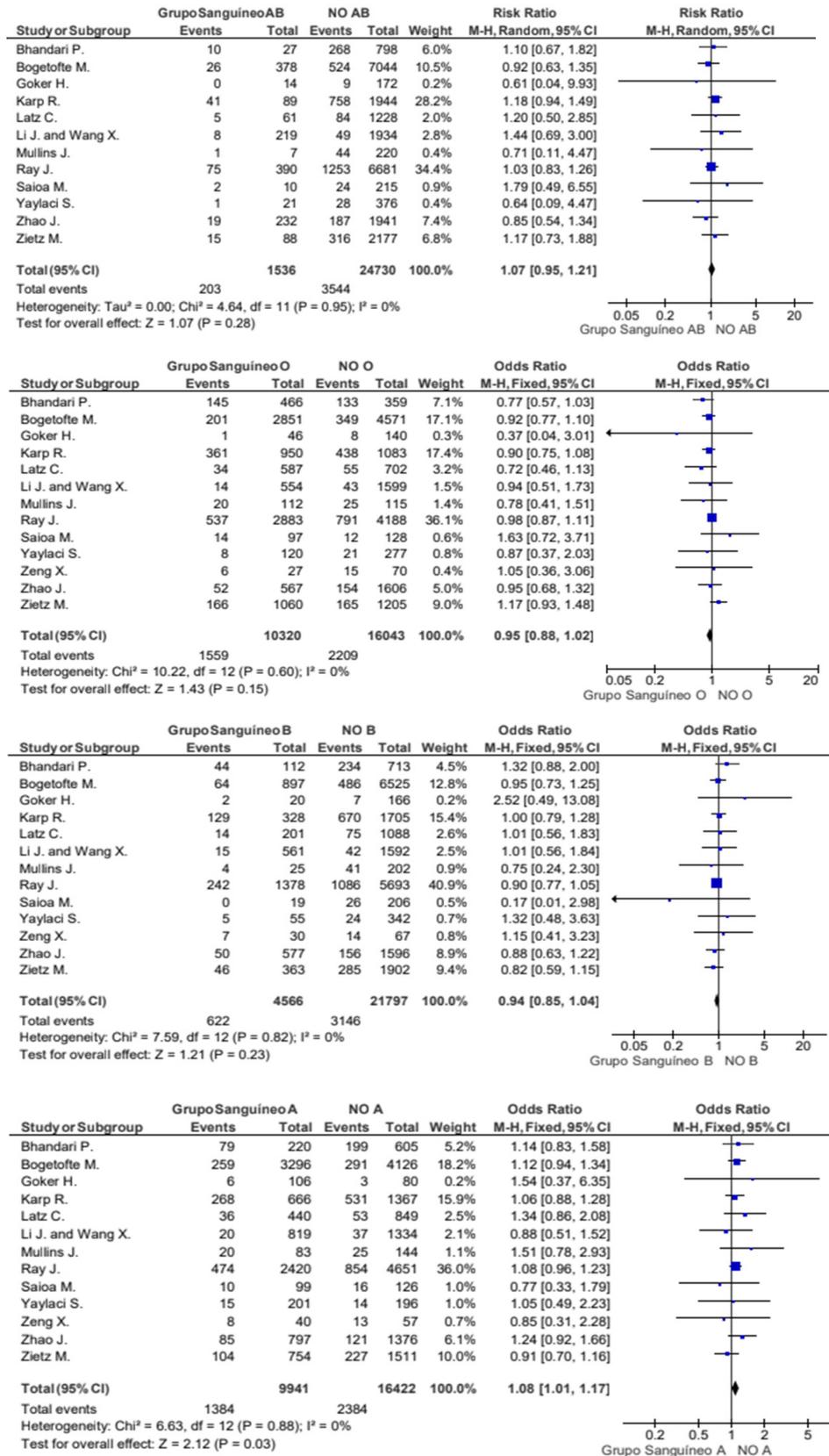
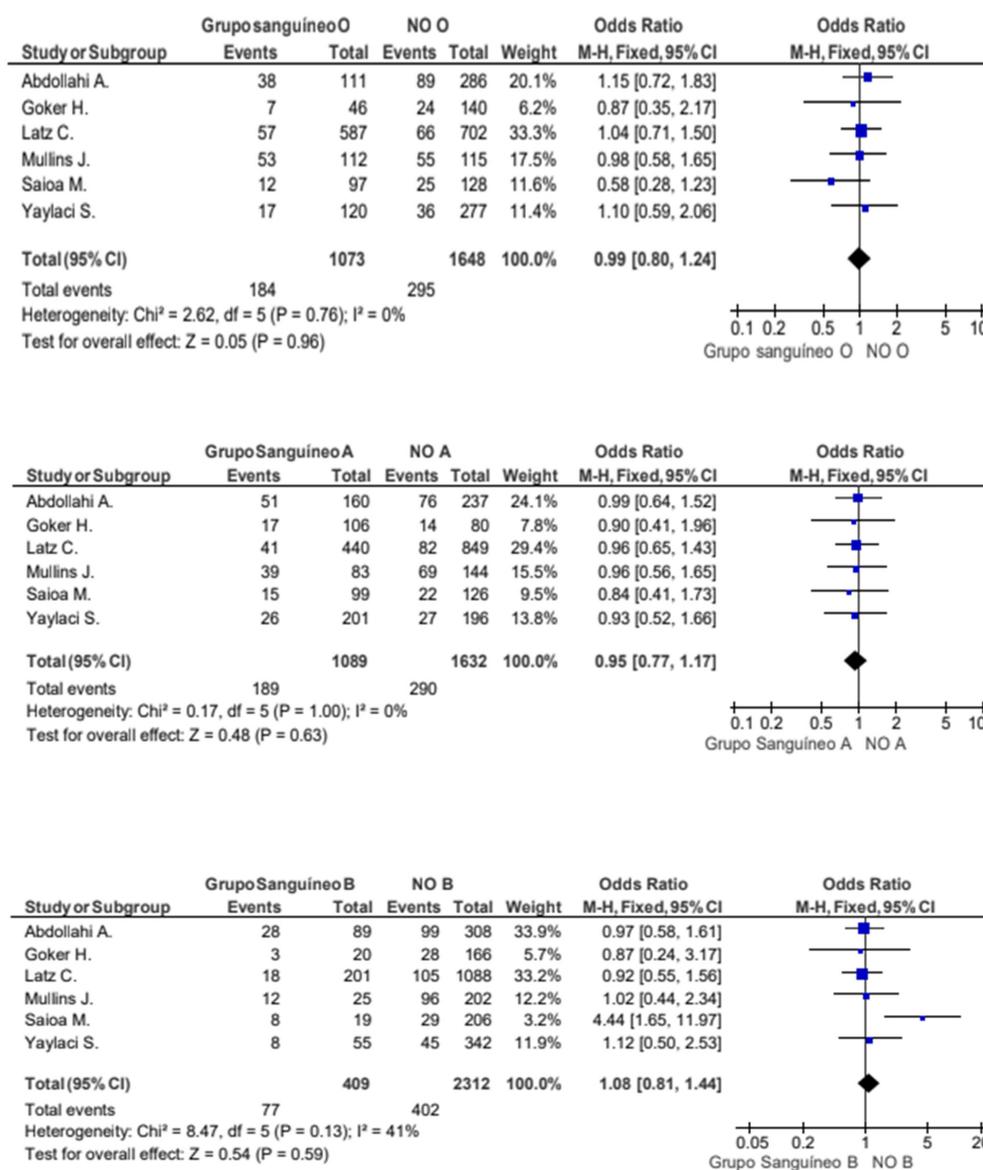


Figura 2. Forest plot grupo sanguineo desenlace muerte.

Fuente análisis programa RevMan 5.0, *M-H. Mantel Haenszel, Fixed. Fijos ** Prueba para el efecto global.

Las probabilidades de ingreso a UCI entre las personas infectadas por COVID-19 con grupo sanguíneo A se extrajeron de seis artículos, resultando no estadísticamente significativo. Al combinar los resultados de estas pruebas y aplicando un modelo de efectos fijos ($I^2 = 0\%$, $Q = 0.17$, $P = 1.0$), el OR de ingreso a UCI entre las personas infectadas por COVID-19 y tener el grupo A se estimó en 0.95 (IC del 95%, 0.77-1.17). La misma cantidad de estudios compararon pacientes con grupo B, en términos de las probabilidades de ingreso a UCI por infección de COVID-19. Los resultados no fueron estadísticamente significativos. Combinando los resultados de estas evidencias usando un modelo de efectos fijos ($I^2 = 0\%$, $Q = 8.47$, $P = 0.13$), el OR para el grupo B frente a los

otros grupos se estimó en 1.08 (IC del 95%, 0.81-1.44). El OR para ingreso a UCI de personas infectadas con COVID-19 con grupo O fue informado en seis estudios, los cuales no encontraron una asociación. Combinando los resultados de estos estudios y aplicando un modelo de efectos fijos ($I^2 = 0\%$, $Q = 2.62$, $P = 0.76$), el OR para el grupo O se estimó en 0.99 (IC del 95%, 0.80-1.24). Los OR de ingreso a UCI entre las personas infectadas con COVID-19 con grupo AB fueron informados en seis estudios, ninguno estadísticamente significativo. Combinando los resultados de estas líneas de evidencia y aplicando un modelo de efectos fijos ($I^2 = 0\%$, $Q = 0.17$, $P = 1.0$), el OR para el grupo AB se estimó en 0.95 (IC del 95%, 0.77-1.17) (figura 3).



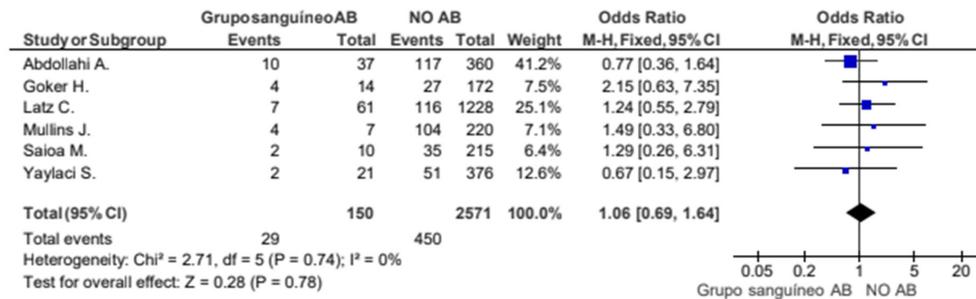
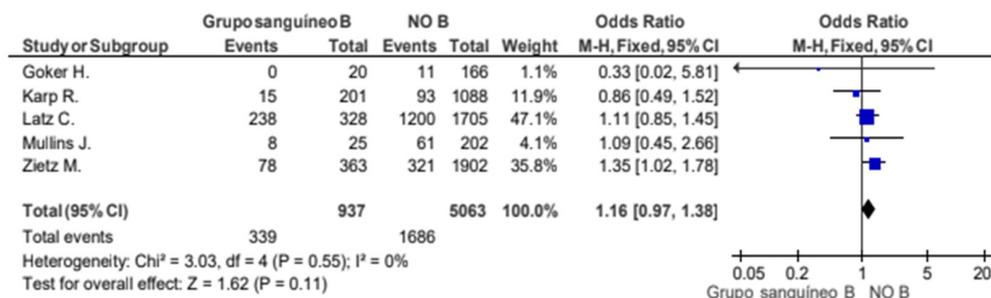
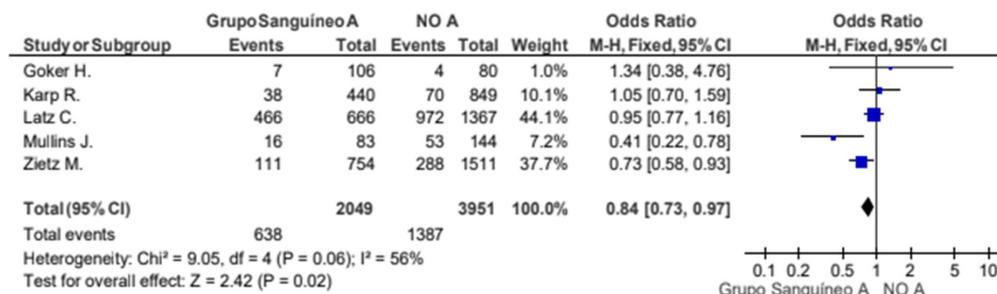


Figura 3. Forest plot grupo sanguíneo desenlace ingreso a unidad de cuidados intensivos.
Fuente análisis programa RevMan 5.0, *M-H. Mantel Haenszel, Fixed. Fijos ** Prueba para el efecto global.

Las probabilidades de requerimiento de IOT entre las personas infectadas por COVID-19 con grupo A se obtuvo de cinco conjuntos de datos, resultando estadísticamente significativo a favor de las personas con grupo sanguíneo A. Combinando los resultados de estas pruebas y aplicando un modelo de efectos fijos (I² = 56%, Q = 9.05, P = 0.06), el OR de requerimiento de IOT entre las personas infectadas por COVID-19 y tener el grupo A se estimó en 0.84 (IC del 95%, 0.73 – 0.97). La misma cantidad de estudios (5) compararon pacientes con y sin sangre tipo B en términos de las probabilidades de requerimiento de IOT por infección de COVID-19. El resultado global no fue estadísticamente significativo, sin embargo en un estudio puntual se obtuvo un resultado significativo a favor de personas sin grupo sanguíneo B. Combinando los resultados de estas evidencias y usando un modelo de efectos fijos (I² = 0%, Q = 3.03, P = 0.55), el OR para grupo sanguíneo B se estimó en 1.16

(IC del 95%, 0.97-1.38). El OR para el requerimiento de IOT de personas infectadas con COVID-19 con grupo O fue informado por cinco estudios, con el resultado global no estadísticamente significativo, sin embargo en un estudio puntual se obtuvo un resultado significativo a favor de personas sin grupo O. Combinando los resultados de estos estudios y aplicando un modelo de efectos fijos (I² = 23%, Q = 5.20, P = 0.27), el OR para el grupo sanguíneo O se estimó en 1.02 (IC del 95%, 0.89-1.16). Los OR de requerimiento de IOT entre las personas infectadas con COVID-19 con grupo AB se extrajeron de cinco estudios con un resultado global estadísticamente significativo en favor de las personas sin grupo sanguíneo AB. Combinando los resultados de estas líneas de evidencia y aplicando un modelo de efectos fijos (I² = 0%, Q = 2.29, P = 0.68), la OR para el grupo sanguíneo AB se estimó en 1.42 (IC del 95%, 1.02 – 1.96) (figura 4).



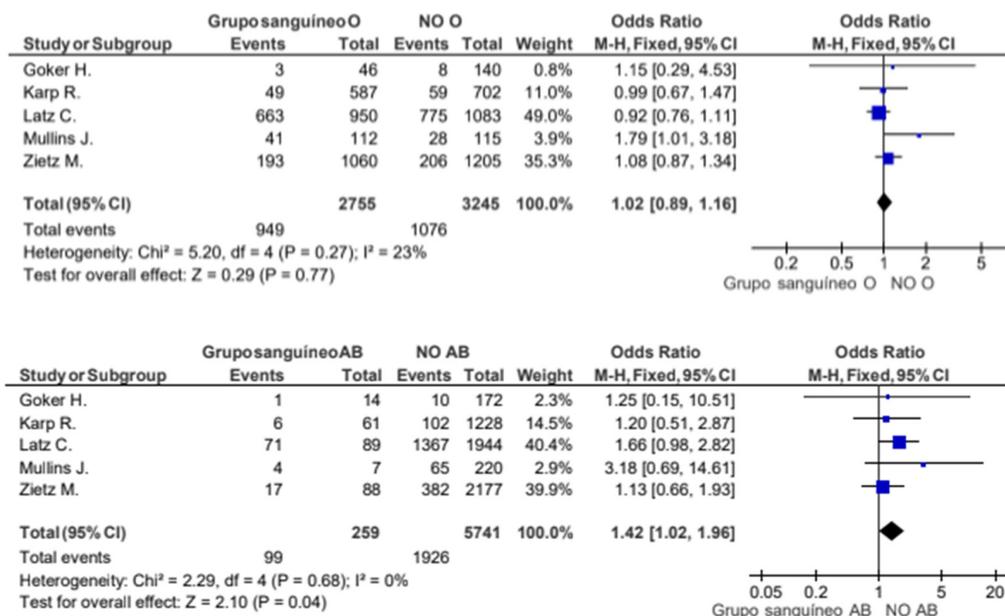


Figura 4. Forest plot grupo sanguíneo desenlace requerimiento de intubación.
Fuente análisis programa RevMan 5.0, *M-H. Mantel Haenszel, Fixed. Fijos ** Prueba para el efecto global.

En total fueron incluidos 16 estudios de los cuales la heterogeneidad fue medida de acuerdo con el grupo sanguíneo y las variables muerte, ingreso a UCI e IOT, encontrando que para el desenlace ingreso a cuidados intensivos del grupo O se incluyeron 6 estudios, en los cuales no se encontró heterogeneidad con un I² de 0%. Lo mismo sucedió para los grupos A y AB, aunque en el B se encontró un valor I² de 41% mostrando una heterogeneidad moderada con un valor de P 0.13. En relación con el desenlace muerte donde se incluyeron 13 estudios, en ninguno de los grupos sanguíneos se encontró heterogeneidad con un I² de 0%. Para la variable de desenlace requerimiento de intubación (5 estudios), en los grupos B y AB no se encontró heterogeneidad, sin embargo en los A y O la heterogeneidad fue considerada alta (I² 56% valor P = 0.06) en el grupo A, y baja (I² 23% valor P = 0.27) en el grupo sanguíneo O.

DISCUSIÓN

Poco tiempo después de la aparición del primer brote del nuevo coronavirus en China, los esfuerzos se centraron en el reconocimiento de los marcadores de pronóstico relacionados con el curso de la enfermedad. Así se pudieron reconocer las variables edad, sexo, hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, síntomas relacionados con hipoxemia, inflamación sistémica y disfunción multi-orgánica.^{11,12} Después se identificaron marcadores provenientes de múltiples orígenes, por ejemplo bioquímicos²⁹, étnicos o sociales³⁰ y genéticos.^{14,31} Es probable que la publicación realizada por el grupo de Wu haya sido

la primera en explorar en forma específica la relación de los grupos sanguíneos ABO con las características clínicas de los pacientes con COVID-19¹, en un estudio de asociación del grupo A con mayor riesgo de infección por COVID-19 y el grupo O con una disminución de dicho riesgo.²¹

El presente metanálisis expone la mayor cantidad de estudios publicados a la fecha que exploran la relación ABO con desenlaces clínicos adversos, siendo el primero que incluye la necesidad de ingreso a cuidado intensivo y el requerimiento de IOT. Los antígenos ABO se encuentran presentes en la superficie de los eritrocitos y se otorga el nombre del grupo sanguíneo según la presencia de determinado antígeno. Con base en trece estudios se realizó este metanálisis en el que se agruparon 26.363 pacientes, dentro de los cuales 3.768 (14,3%) tuvieron el desenlace. El I² del 0% en todos los casos descartó heterogeneidad estadística permitiendo la realización del metanálisis, en el que se encontró significancia estadística para la asociación del grupo A y el riesgo de muerte, con OR de 1,08 (IC 95% 1,01 - 1,17, p de 0,3), sin hallar significancia estadística de la relación del riesgo con los otros grupos sanguíneos. Los presentes resultados concuerdan con una revisión sistemática reciente³² que obtuvo un OR de 1,25 (CI 95% 1,02 - 1,52) sobre un total de cinco estudios que evaluaron este desenlace sobre 5.800 pacientes con 488 (8,4%) muertes. Las publicaciones previas hacen referencia a la relación entre el grupo ABO y la diseminación de diferentes enfermedades, basadas en que los antígenos podrían estar involucrados en la infección como receptores.-

Al evaluar el desenlace de ingreso a cuidados intensivos, se encontraron 6 artículos con 2.721 pacientes, de los cuales 479 (17,6%) ingresaron a cuidados intensivos. Se

descartó la presencia de heterogeneidad entre los estudios documentando un I^2 de 0% por lo que se pudo realizar un metanálisis en el que ninguno de los grupos sanguíneos se asoció con el desenlace. Al evaluar la necesidad de IOT se identificaron cinco artículos que incluían 6.000 pacientes con 2.025 (33,8%) que tuvieron el desenlace, la prueba de heterogeneidad fue negativa y se observó que el grupo A protegía para la necesidad de intubación con un OR de 0,84 (IC 95% de 0,73 - 0,97, $P = 0,02$), mientras que el grupo AB se comportaba como un factor de riesgo con un OR de 1,42 (IC 95% 1,02 - 1,96, $P = 0,04$). No fue posible encontrar revisiones sistemáticas que exploraran la asociación del ingreso a cuidados intensivos o el requerimiento de intubación con los grupos sanguíneos.

Para el desenlace de mortalidad e ingresos a UCI, se descarta heterogeneidad en la mayor parte de sus componentes de análisis, salvo en el grupo B que no se obtuvo suficiente información. Por otro lado, fue notoria la presencia de heterogeneidad en el desenlace de IOT para los grupos A y O, reflejando variabilidad de resultados probablemente secundaria al número de estudios que evaluaron este desenlace. Sin embargo, teniendo en cuenta la importancia de los resultados se decidió continuar con el análisis de esta información. Los estudios publicados a la fecha no permiten establecer la causa de esta asociación.^{33,34} Los autores consideran que se requieren nuevas investigaciones que incluyan la evaluación del Rh y el genoma entre otros, que permitan esclarecer la causa de dicha asociación. Dado el impacto en términos de morbilidad producto de la emergencia sanitaria generada en 2020 por el COVID-19, resulta de gran importancia el desarrollo de estudios que permitan atenuar las complicaciones inherentes a cada individuo.

Este metanálisis permitió la identificación de desenlaces como muerte, ingreso a UCI y requerimiento de IOT desarrollados por los pacientes con infección por SARS Cov-2. La posibilidad de muerte para el grupo A fue de 1.08 (IC 95% de 1.01-0.17) $P = 0.03$, mayor que la de las personas con otro grupo sanguíneo. No se obtuvieron resultados significativos para este desenlace en los otros grupos: AB OR=1.07 (IC 95% de 0.95-1.21), grupo B OR= 0.94 (IC 95% de 0.85-1.04), grupo O OR= 0.95 (IC 95% de 0.88-1.02). Para el desenlace de ingreso a UCI no se encontró significancia estadística: grupo O OR=0.99 (IC 95% de 0.80-1.24), grupo A OR=0.95 (IC 95% de 0.77-1.17), grupo B OR=1.08 (IC 95% de 0.81-1.44), grupo AB OR=1.06 (IC 95% de 0.69-1.64). Por último, la posibilidad de requerir IOT para el grupo A fue 0.84 (IC 95% de 0.73-0.97 $P=0.02$) veces la de las personas con otro grupo sanguíneo, para el grupo AB fue de 1.42 (IC 95% de 1.02-1.96 $P=0.04$) veces, para los grupos B y O no fue significativo con OR=1.16 (IC 95% de 0.97-1.38) y OR=1.02 (IC 95% de 0.89-1.16).

De acuerdo con estos hallazgos es posible establecer una posible asociación entre el grupo sanguíneo ABO y los desenlaces relacionados con la infección por COVID-19.

En especial el aumento del riesgo que padece el grupo A en relación con el grupo O. Se han propuesto algunos mecanismos para explicar esta asociación, como la presencia de anticuerpos anti-A en los individuos con grupos O y B que implica reducción de la susceptibilidad para la interacción de la proteína S del virus y el receptor ACE2, variaciones del genoma como polimorfismos específicos que incrementan la actividad de los receptores ACE2 y producción de antígenos glicanos por el SARS CoV-2 que son similares a los presentes en el huésped. En referencia al grupo A, el factor VIII y el de Von Willebrand expresan antígenos A; lo cual aumenta la susceptibilidad de la severidad de la infección en los individuos con este grupo.³⁵ Teniendo en cuenta estos resultados se infiere que el grupo ABO es un factor determinante en la susceptibilidad de infección y muerte por SARS CoV-2. Se recomienda realizar estudios de tipo prospectivo que incluyan la evaluación del genoma y Rh en población homogénea, lo cual podría contribuir a dilucidar la causa de esta asociación.

AGRADECIMIENTOS

A las compañías, Bussie y Becton Dickinson, sinceros agradecimientos por su apoyo en esta investigación.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648
2. Wu B, Gu D, Yu J, Yang J, Shen W. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. *Sch Med Nantong Univ Nantong, Jiangsu, PR China.* 2020;84:104485. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104485>
3. Lesky E. Viennese serological research about the year 1900: its contribution to the development of clinical medicine. *Bull New York Acad Med J Urban Heal.* 1973;49(2):100-11.
4. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: Systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1328>
5. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):801-70. doi:10.1128/CMR.00109-14.

6. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med.* 2003;9(5):548–53. doi: 10.1038/nm860
7. Fry AE, Griffiths MJ, Auburn S, Diakite M, Forton JT, Green A, et al. Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Hum Mol Genet.* 2008;17(4):567–76. doi: 10.1093/hmg/ddm331
8. Chakrani Z, Robinson K, Taye B. Association Between ABO Blood Groups and *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):17604. doi: 10.1038/s41598-018-36006-x
9. Jing W, Zhao S, Liu J, Liu M. ABO blood groups and hepatitis B virus infection: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10:e034114. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034114
10. Liao Y, Xue L, Gao J, Wu A, Kou X. ABO blood group-associated susceptibility to norovirus infection: a systematic review and meta-analysis. 2020;81:104245. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104245
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
12. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY. ABO Blood Group and Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2005;293(12):1447–51. doi: 10.1001/jama.293.12.1450-c
13. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoën-Clouet N, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV Spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology.* 2008;18(12):1085–93. doi:10.1093/glycob/cwn093
14. GWAS. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522–34. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2020283>
15. Zeng X, Fan H, Lu D, Huang F, Meng X, Li Z. Association between ABO blood groups and clinical outcome of coronavirus disease 2019: Evidence from two cohorts. 2020;84:104485. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20063107>
16. Zalba S, Luisa M, Galbete A, Etayo M, Ongay E. Infección y trombosis asociada a la COVID-19: posible papel del gruposanguíneo ABO. *Med Clin (Barc).* 2020;155(8):340–3. doi: 10.1016/j.medcle.2020.06.013
17. Göker H, Aladağ-Karakulak E, Demiroğlu H, Ayaz CM, Büyükaşık Y, İnkaya AC, et al. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(4):679–83. doi: 10.3906/sag-2005-395
18. Bhandari P, Durrance RJ, Bhuti P, Salama C. Analysis of ABO and Rh Blood Type Association With Acute COVID-19 Infection in Hospitalized Patients: A Superficial Association Among a Multitude of Established Confounders. *J Clin Med Res.* 2020;12(12):809–15. doi: 10.14740/jocmr4382
19. Mullins J, Al-Tarbsheh AH, Chieng H, Chaukiyal P, Ghalib S, Jain E, et al. The association of ABO blood type with the risk and severity of COVID-19 infection. *Am J Blood Res.* 2021;11(1):53–8.
20. Abdollahi A, Mahmoudi-Aliabadi M, Mehrdash V, Jafarzadeh B, Salehi M. The novel coronavirus sars-cov-2 vulnerability association with abo/rh blood types. *Iran J Pathol.* 2020;15(3):156–60. doi: 10.30699/IJP.2020.125135.2367
21. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020;509:220–223. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.026
22. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad ME, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020;99(9):2113–8. doi: 10.1007/s00277-020-04169-1
23. Rahim F, Amin S, Bahadur S, Noor M, Mahmood A, Gul H. ABO / Rh-D blood types and susceptibility to corona virus disease-19 in Peshawar, Pakistan. *Pakistan J Med Sci.* 2021;37(1):1–5. doi: 10.12669/pjms.37.1.3655
24. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness. *Ann Intern Med.* 2021;174(3):308–15. doi: 10.7326/M20-4511
25. 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: 10.7326/M20-4511
26. Yaylacı S, Dheir H, İğsever K, Genc AB, Şenocak D, Kocayigit H, et al. The effect of abo and rh blood group antigens on admission to intensive care unit and mortality in patients with COVID-19 infection. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(Suppl 2):86–90. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.86
27. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *medRxiv.* 2020;1–27. doi: 10.1101/2020.04.08.20058073
28. 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: 10.1111/bjh.16797
29. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369
30. Selden TM, Berdahl TA. COVID-19 and racial/ethnic disparities in health risk, employment, and household composition. *Health Aff.* 2020;39(9):1624–32. doi: 10.1377/hlthaff.2020.00897
31. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. might the double x-chromosome in females be protective against SARS-COV-2 compared to the single x-chromosome in males? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3474. doi: 10.3390/ijms21103474

32. Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W, et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. Vol. 48, Blood Reviews. Churchill Livingstone. 2021;48:100785. doi: 10.1016/j.blre.2020.100785
33. 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-e208. doi: 10.1111/bjh.16984
34. Dzik S, Eliason K, Morris EB, Kaufman RM, North CM. COVID-19 and ABO blood groups. Vol. 60, Transfusion. 2020;60(8):1883-1884. doi: 10.1111/trf.15946
35. Shibeeb S, Khan A. ABO blood group association and COVID-19. COVID-19 susceptibility and severity: a review. Hematol Transfus Cell Ther. 2021;44(1):70-75. doi: 10.1016/j.htct.2021.07.006

