

**Categoría: Seminario Científico Metodológico de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río**

**ORIGINAL**

## **Blood groups and SARS-CoV-2 infection in Pinar del Río medical students**

### **Grupos sanguíneos e infección por SARS-CoV-2 en estudiantes pinareños de medicina**

Carlos Alfredo Miló-Valdés<sup>1</sup>  , Alberto Lugo Hernández<sup>1</sup> , Anthuanet Pino Falcón<sup>1</sup> , Mayelín García García<sup>1</sup> , Adrián Alejandro Vitón-Castillo<sup>2</sup> , Odalys Orraca-Castillo<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

**Citar como:** Miló-Valdés CA, Lugo Hernández A, Pino Falcón A, García García M, Vitón-Castillo AA, Orraca-Castillo O. Grupos sanguíneos e infección por SARS-CoV-2 en estudiantes pinareños de medicina. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias 2023; 2:490. <https://doi.org/10.56294/sctconf2023490>

Recibido: 09-06-2023

Revisado: 15-08-2023

Aceptado: 11-10-2023

Publicado: 12-10-2023

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** the influence of ABO and Rh blood type on susceptibility to infections by different agents has been studied and verified. Increasing evidence suggests that the ABO blood group plays a role in the immunopathogenesis of SARS-CoV-2 infection.

**Objective:** determine the association between blood group and SARS-CoV-2 infection in second-year medical students from Pinar del Río.

**Methods:** an analytical, cross-sectional, retrospective study was carried out; in 402 second-year medical students from Pinar del Río, between February and May 2022. The blood group of the participants was determined using the immunohemagglutination technique.

**Results:** groups A and O predominated in the sample with the same number of 173 individuals (43,03 %). 85,82 % were Rh positive. 35,82 % of the subjects had Covid-19. 45,14 % of the individuals who had Covid-19 were from group O and 38,19 % from group A; 80,56 % were Rh positive. Similarly, 34,72 % of the subjects who had Covid-19 were O+. In the association analyses, no statistically significant relationships were found in any of the comparison designs.

**Conclusions:** the role of ABO blood group in SARS-CoV-2 infectivity and COVID-19 disease severity requires additional studies. The hypothesis that blood group was an influential factor in SARS-CoV-2 infection could not be proven or refuted.

**Keywords:** Covid-19; Blood Group; ABO; Rh.

#### **RESUMEN**

**Introducción:** se ha estudiado y comprobado la influencia del tipo de sangre ABO y Rh en la susceptibilidad a las infecciones por diferentes agentes. Cada vez hay más pruebas que sugieren que el grupo sanguíneo ABO desempeña un papel en la inmunopatogenia de la infección por SARS-CoV-2.

**Objetivo:** determinar la asociación entre el grupo sanguíneo y la infección por SARS-CoV-2 en estudiantes pinareños de segundo año de medicina.

**Métodos:** se realizó un estudio analítico, transversal, retrospectivo; en 402 estudiantes de segundo año de medicina de Pinar del Río, entre febrero y mayo de 2022. Se determinó el grupo sanguíneo de los participantes mediante la técnica de inmunohemaglutinación.

**Resultados:** en la muestra predominaron grupos A y O con la misma cantidad de 173 individuos (43,03 %). El 85,82 % fueron Rh positivo. El 35,82 % de los sujetos tuvieron Covid-19. El 45,14 % de los individuos que tuvieron Covid-19 fueron del grupo O y un 38,19 % del grupo A; el 80,56 % fue Rh positivo. De forma similar, el 34,72 % de los sujetos que tuvieron Covid-19 fueron O+. En los análisis de asociación, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas, en ninguno de los diseños de comparación.

**Conclusiones:** el papel del grupo sanguíneo ABO en la infectividad del SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad COVID-19 requiere estudios adicionales. No se pudo comprobar o refutar la hipótesis de que el grupo sanguíneo haya sido un factor influyente en la infección por SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** Covid-19; Grupo Sanguíneo; ABO; Rh.

## INTRODUCCIÓN

Desde diciembre de 2019, el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se ha extendido por todo el mundo. Se manifiesta con diversos síntomas clínicos en pacientes infectados, como anosmia, tos seca, fatiga, fiebre, diarrea y neumonía. Esta pandemia ha supuesto una grave amenaza para la salud de la población mundial y un desafío a para los sistemas de salud de todo el mundo.<sup>(1,2,3)</sup> La identificación de los factores de riesgo que afectan la susceptibilidad a la infección y la progresión de la enfermedad se ha convertido en una prioridad de investigación.<sup>(4,5,6)</sup>

Tras los primeros informes en la literatura sobre la asociación entre el sistema de grupo sanguíneo ABO y la COVID-19, una serie de estudios se han enfocado, no solo en la infección inicial, sino también con su gravedad y mortalidad relacionada.<sup>(7,8,9,10)</sup>

El sistema de grupo sanguíneo ABO está determinado por antígenos específicos ABH (el antígeno H define el tipo de sangre O); son oligosacáridos expuestos en la superficie de los glóbulos rojos y otras células y contenidos en fluidos corporales y secreciones. Los antígenos A y B están determinados por alelos que codifican glicosiltransferasas que añaden monosacáridos a los extremos no reductores de glicanos específicos en glicoproteínas y glicolípidos. Los antígenos A y B se heredan de forma codominante sobre el O.<sup>(7,8,10,11,12)</sup>

El plasma sanguíneo contiene anticuerpos circulantes de clase inmunoglobulina G (IgG) e IgM contra estos antígenos (isoaglutininas): el tipo de sangre A contiene anticuerpos anti-B, el tipo B presenta anticuerpos anti-A, el tipo AB no contiene anticuerpos y el tipo de sangre O tiene ambos anticuerpos, anti-A y anti-B.<sup>(7,8,11)</sup>

Además, el sistema del factor Rhesus (Rh), determinado principalmente por los antígenos D, de naturaleza proteica, también está presente en la superficie de los glóbulos rojos. En presencia de antígenos D, un individuo es “Rh positivo”, y en ausencia de ellos, es “Rh negativo”. El individuo Rh negativo, ante un evento de sensibilización (contacto con sangre Rh positivo), produce anticuerpos IgG anti-D.<sup>(13,14)</sup>

Las frecuencias de los grupos sanguíneos varían entre las poblaciones humanas, lo que sugiere que la migración y la ventaja selectiva de grupos sanguíneos particulares, tal vez relacionadas con la exposición a patógenos específicos, pueden haber contribuido a estas variaciones. El grupo O es el más común a nivel mundial, seguido del A, luego el B y luego el AB.<sup>(8,11)</sup>

Se ha estudiado y comprobado la influencia del tipo de sangre ABO y Rh en la susceptibilidad a las infecciones por diferentes agentes: *E. coli*, *V. cholerae*, *Plasmodium*, Influenza, SARS-CoV-1 y recientemente el SARS-CoV-2.<sup>(8,9,11,12,13,15)</sup> Cada vez hay más pruebas que sugieren que el grupo sanguíneo ABO desempeña un papel en la inmunopatogenia de la infección por SARS-CoV-2.<sup>(8,10,14,16,17)</sup>

La evidencia sobre el grupo A como factor de riesgo para la infección, la evolución tórpida y mortalidad; así como el papel protector del grupo O, ante el SARS-CoV-2 es bien copiosa.<sup>(7,8,9,10,11,13,14,16,18,19,20,21)</sup>

El presente estudio pretende determinar la asociación entre el grupo sanguíneo y la infección por SARS-CoV-2 en estudiantes pinareños de segundo año de medicina.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, transversal, retrospectivo; en una muestra de 402 estudiantes de segundo año de la carrera de medicina, en la Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, en el periodo de febrero a mayo de 2022. Se excluyeron del estudio aquellos individuos que se negaron a participar en el estudio o se ausentaron durante la ejecución de la investigación.

Se determinó el grupo sanguíneo de los participantes mediante la técnica de inmunohemaglutinación; con antiseros IgM anti-A, anti-B, anti-AB y anti-D sobre láminas de vidrio.

Se realizó un análisis de la frecuencia de los individuos por grupo sanguíneo y antecedentes personales de Covid-19, y luego se efectuó análisis de asociación a través de la prueba de independencia Chi cuadrado de Pearson;  $\alpha=0,05$ . En caso de significación, se utilizó Odds ratio como magnitud de asociación y se calculó su intervalo de confianza al 95%.

La investigación recibió la aprobación del Consejo Científico y Comité de Ética de la institución. Se respetó la confidencialidad de la información obtenida empleada solo para fines científicos. Se respetaron los principios de la bioética según lo establecido en la declaración de Helsinki para la realización de estudios investigativos en seres humanos.

## RESULTADOS

En el análisis de frecuencias de individuos por grupos sanguíneos se encontró que en la muestra predominaron grupos A y O con la misma cantidad de 173 individuos (43,03 %); les siguieron el grupo B y AB con 38 (9,45 %) y 18 (4,48 %) individuos respectivamente. El 85,82 % de los individuos (345) fueron Rh positivo.

Grupo sanguíneo	No.	%
A-	22	5,47
A+	151	37,56
Subtotal A	173	43,03
B-	5	1,24
B+	33	8,21
Subtotal B	38	9,45
AB-	1	0,25
AB+	17	4,23
Subtotal AB	18	4,48
O-	29	7,21
O+	144	35,82
Subtotal O	173	43,03
Subtotal Rh-	57	14,18
Subtotal Rh+	345	85,82
Total	402	100

En el desglose de individuos con antecedente de Covid-19 por grupo sanguíneo, se encontró que el 35,82 % de los sujetos tuvieron la enfermedad. Se observó que el 45,14 % de los individuos que tuvieron Covid-19 fueron del grupo O y un 38,19 % del grupo A; el 80,56 % fue Rh positivo. De forma similar, el 34,72 % de los sujetos que tuvieron Covid-19 fueron O+.

**Tabla 2.** Distribución de frecuencias de sujetos con antecedente de Covid-19 por grupo sanguíneo ABO y Rh

Grupo sanguíneo	Antecedente de Covid-19				
	FA	FR <sup>1</sup>	FR <sup>2</sup>	FR <sup>3</sup>	FR <sup>4</sup>
A-	10	2,49	45,45	12,72	6,94
A+	45	11,19	29,80	87,28	31,25
Subtotal A	55	13,68	31,79	100	38,19
B-	3	0,75	60,00	13,16	2,08
B+	15	3,73	45,45	86,84	10,42
Subtotal B	18	4,48	47,37	100	12,50
AB-	0	-	-	5,56	-
AB+	6	1,49	35,29	94,44	4,17
Subtotal AB	6	1,49	33,33	100	4,17
O-	15	3,73	51,72	16,76	10,42
O+	50	12,44	34,72	83,24	34,72
Subtotal O	65	16,17	37,57	100	45,14
Subtotal Rh-	28	6,97	49,12	14,18	19,44
Subtotal Rh+	116	28,86	33,62	85,82	80,56
Total	144	35,82	-	100	100

**Leyenda:** FA: frecuencia absoluta, FR<sup>1</sup>: porcentaje en base al total (n=402), FR<sup>2</sup>: porcentaje en base a la fila, FR<sup>3</sup>: porcentaje en base al subtotal del grupo, FR<sup>4</sup>: porcentaje en base al total de positivos a covid (n=144).

En los análisis de asociación, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas, en ninguno de los diseños de comparación.

## DISCUSIÓN

Comprender el papel del fenotipo del grupo sanguíneo ABO en el impacto de la susceptibilidad y la gravedad de la COVID-19 ofrece la oportunidad de obtener conocimientos novedosos sobre la patogenia de la enfermedad, la estratificación del riesgo y la respuesta a la terapia.<sup>(22)</sup>

La distribución de frecuencias de individuos por grupos ABO y Rh encontrada en el presente estudio no difiere notablemente de las frecuencias encontradas en otros estudios internacionales.<sup>(7,16,18,20,23)</sup> Sin embargo, las frecuencias de los grupos A y O fueron iguales, lo que discorda de lo reportado a nivel mundial, donde el tipo O es considerado el más frecuente.<sup>(8,11)</sup>

En la cohorte saudita de Jawdat et al.<sup>(22)</sup> las frecuencias de los fenotipos de grupo sanguíneo A, B, AB y O fueron 27,3; 23,6; 5,4 y 43,7 % respectivamente.

Latz et al.<sup>(24)</sup> revisaron los datos de todos los pacientes con COVID-19 que acudieron a cinco hospitales importantes de Massachusetts de marzo a abril de 2020. De los pacientes positivos, el 34,2 % era del grupo A; 15,6 % del B; 4,7 % AB y 45,5 % eran del grupo O. Sin embargo, obtuvieron que tipo de sangre O tuvo la frecuencia más baja de positividad de la enfermedad, pero el tipo A tuvo una frecuencia más baja que los tipos B y AB que se asociaron con mayores probabilidades de ser positivos a la enfermedad. En este estudio, el Rh+ se asoció con mayores probabilidades de ser positivo.

En Baréin, Almadhi et al.<sup>(25)</sup> reportaron los individuos con COVID-19 por orden de frecuencia: grupo O (45,41 %), B (27,59 %), A (21,98 %) y AB (5,01 %). En este estudio, resultó de mayor riesgo asociado el grupo sanguíneo B, y de menor riesgo el grupo sanguíneo AB, en concordancia con Latz et al.<sup>(24)</sup>

Las frecuencias del presente estudio concuerdan con el patrón de frecuencias encontrado en la bibliografía mundial con respecto al menor porcentaje de representación del grupo AB y la predominancia del grupo O; aunque resalta la relativamente alta prevalencia del grupo A. Esto puede deberse a la distribución heterogénea de los grupos sanguíneos en las poblaciones humanas. Se observa que en la región del Oriente Medio y la India hay mayor frecuencia del grupo B, mientras que el grupo A es más frecuente en las poblaciones caucásicas de la que la población cubana posee gran parte de su ascendencia.<sup>(8,11,17)</sup>

Los grupos sanguíneos ABO han sido implicados en la susceptibilidad y la gravedad de las infecciones por SARS-CoV-2.<sup>(18)</sup> La mayoría de los estudios identifican una mayor proporción del grupo A y una menor proporción del grupo O entre los pacientes con COVID-19, en comparación con los controles sanos.<sup>(8)</sup> En particular, el grupo O se ha asociado con un menor riesgo de contraer COVID-19 y desarrollar una enfermedad grave, en comparación con los grupos no O.<sup>(7,8,9,11,13,14,16,17,18,19,20,21,22,23,26)</sup> También se describe que las personas Rh positivas tienen un riesgo aún mayor de infecciones tanto por SARS-CoV-2 como por otras infecciones.<sup>(8,13,14,15,17,27)</sup>

Contrario a las expectativas de los autores, la casuística de este estudio no arrojó evidencia estadística suficiente para establecer asociación entre las variables en ninguno de los diseños de comparación, por lo que no fue posible comprobar o refutar la hipótesis de que en los sujetos de esta muestra el grupo sanguíneo haya sido un factor protector o predisponente a la infección por SARS-CoV-2. En cuanto a esto, se debe revisar el tamaño muestral, la variabilidad de los datos, y los posibles sesgos de información en futuras reediciones del estudio. Cabe señalar que, por lo observado en la bibliografía, las diferencias de frecuencias entre los grupos no parecen afectar la asociación estadística de estos con la infección por SARS-CoV-2; por lo que la falta de asociación hallada en este estudio podría verse justificada por otros factores distintos a la alta frecuencia del grupo A en la muestra.

Un volumen creciente de evidencia expone varios mecanismos moleculares que justifican la asociación del grupo sanguíneo A con la infección, evolución y mortalidad en el contexto de la Covid-19:

El SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de las células diana para entrar a ellas.<sup>(28)</sup> La expresión de ACE2 en los individuos con sangre tipo A es significativamente mayor que los de tipo B, AB y O. Esta sobreexpresión se refleja en la capacidad de unión y entrada viral a la célula diana.<sup>(29)</sup> Zeng et al.<sup>(29)</sup> demostraron que, en comparación con los eritrocitos de tipo A, la unión de la proteína S a los eritrocitos de tipo B y AB fue significativamente menor, mientras que la capacidad de unión de los eritrocitos de tipo sanguíneo O fue significativamente menor que la de otros grupos.

Se ha descrito que las personas con el grupo sanguíneo A tienen una actividad menor de la ECA en comparación con los individuos del grupo sanguíneo O.<sup>(12,30)</sup> La angiotensina-2 mejora la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en las células endoteliales vasculares humanas y aumenta la liberación de ICAM-1 soluble *in vivo*.<sup>(12)</sup> Luego, las personas del grupo A tienen niveles menores de expresión de sICAM-1, en comparación con las del grupo O. ICAM-1 está asociada a los procesos de reclutamiento leucocitario e inflamación, por cuanto una menor expresión en individuos del grupo A sugiere una respuesta inmunológica desmejorada comparados a individuos no A.<sup>(12)</sup>

Los anticuerpos anti-A y/o anti-B sirven como anticuerpos neutralizantes uniéndose a los antígenos A y/o B expresados en la envoltura viral, previniendo así la infección de las células diana.<sup>(8,18)</sup> Es probable que los virus humanos del SARS-CoV que expresan antígenos ABO sean bloqueados por los anticuerpos anti-A y anti-B, reduciendo el riesgo de infección en las personas del grupo O. Se ha observado un efecto protector similar para otras infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias.<sup>(10,13,16)</sup>

Este mecanismo sería relevante para la gravedad de la enfermedad, porque las rondas posteriores de proliferación viral en un huésped grupo O producirían virus que expresan el antígeno H en su envoltura, contra el cual no se producen isoaglutininas potencialmente neutralizantes.<sup>(8)</sup> Asimismo, un virión proveniente de un paciente grupo O pudiera tener más capacidad de infectividad puesto que el nuevo

hospedero, independientemente de su grupo sanguíneo, no tendría isoaglutininas potencialmente neutralizantes.

La proteína S del SARS-CoV-2 está unida a anticuerpos anti-A humanos, que pueden bloquear la interacción entre el virus y ACE2R, impidiendo la entrada al epitelio pulmonar.<sup>(8,10)</sup>

Los niveles de factor de Von Willebrand y factor VIII varía por tipo ABO, con niveles más altos en los individuos del grupo A, lo que contribuye al riesgo de enfermedad tromboembólica y COVID-19 grave.<sup>(8,11,12,26)</sup>

Los glicanos ABH, si están presentes en la proteína S del SARS-CoV-2, pueden modificar la afinidad del SARS-CoV-2 por ACE2.<sup>(8)</sup> La ACE2 es una glicoproteína y puede expresar glicanos ABH. LA ACE2 que expresa glicanos del antígeno H puede no ser tan eficaz para unirse e internalizar el SARS-CoV-2 producido por cualquier fuente, con independencia del tipo ABO. Esto también podría relacionarse con la posterior gravedad de la enfermedad.<sup>(8,10)</sup>

En contraparte, el dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 comparte una secuencia similar a una antigua familia de lectinas que se une a antígenos de grupos sanguíneos. El RBD del SARS-CoV-2 se une al grupo sanguíneo A expresado en las células epiteliales respiratorias.<sup>(8,10,19)</sup>

Los glicanos ABH en las células diana podrían servir como receptores alternativos de menor afinidad para la proteína S del SARS-CoV-2 o unirse a otras estructuras de la envoltura viral. La evidencia actual sugiere que esto es poco probable.<sup>(8,10)</sup>

Estudios como el de Gil-Manso y col.<sup>18</sup> en España, señalan que los individuos grupo O necesitan un tiempo medio menor que los individuos no grupo O para el aclaramiento viral. Asimismo, la respuesta inmune en individuos no grupo O parece ser más fuerte, pero labil que en los individuos grupo O que tuvieron una respuesta aguda menos intensa pero más duradera. Tamayo-Velazco et al.<sup>(28)</sup> otuvieron resultados que coinciden en este aspecto.

A pesar de estas conexiones conocidas, en la presente investigación, el porcentaje de sujetos grupo A entre los infectados de Covid-19 fue menor que el de los sujetos grupo O. Estos resultados paradójicos pudieran reinterpretarse luego de considerar algunos factores que pudieron haber influido en la susceptibilidad de los sujetos a la infección de Covid-19. Primero, el origen diverso de los individuos que componen la muestra (los estudiantes provienen de todos los municipios de la provincia, con representaciones heterogeneas de cada uno). Las medidas de restricción de movimiento y de cuarentena durante la pandemia lograron que las poblaciones municipales tuvieran menores índices de infección que el municipio cabecero que además tiene la mayor concentración poblacional de la provincia. Conjuntamente, por su condición de estudiantes de medicina, están especialmente expuestos a un mayor riesgo de infección al participar en las actividades de pesquisa, zonas de cuarentena y centros de aislamiento. Una proporción de casos en la muestra tres veces mayor que la reportada a nivel nacional (10,1 % hasta marzo de 2023)<sup>(31)</sup> es también indicio de que la muestra no representa la población general, es patente entonces que no se hayan obtenido los resultados esperados.

## CONCLUSIONES

El papel del grupo sanguíneo ABO en la infectividad del SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad COVID-19 requiere estudios adicionales. La evidencia internacional acumulada sugiere que, a niveles bioquímicos y fisiológicos, puede haber una contribución del tipo de sangre ABO a la inmunopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, el papel del grupo sanguíneo ABO y Rh probablemente sea secundario y factor de riesgo no modificable por su naturaleza genética. No obstante, la presente investigación no obtuvo evidencia estadística que apoye o refute las observaciones de otros autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serna-Trejos JS, Prado-Molina DG. Avances en vacunación para COVID-19 en Colombia, 2021-2022. Univ Médica Pinareña 2023;19:879. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7885037>.

2. Horta GAH, García ZG, Miranda GLH. La obesidad como factor de riesgo de complicaciones en pacientes con COVID-19. *Univ Médica Pinareña* 2022;19:827. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7884906>.
3. García-Vargas A, Areces-López A, Viton-Moreno R. Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por COVID-19. *Univ Médica Pinareña* 2022;19:836. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8374300>.
4. Sixto DB, Castillo OO, Lanza LV, Valdés CAM, Hernández AL, Carmona YM. Aspectos clínicos-epidemiológicos de la COVID-19 en pacientes de Pinar del Río. *Rev Cienc Médicas Pinar Río* 2022;26:5486.
5. García ML, Rodríguez YH, Pérez RAV. Fisiopatología de la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID 19. *Rev Cienc Médicas Pinar Río* 2022;26:5037.
6. Martínez TA, Alemán DMH. Urticaria en la COVID-19 en una serie de casos. *Rev Cienc Médicas Pinar Río* 2022;26:5353.
7. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Giuseppe Marano G x, Candura F, Lopez N, et al. ABO blood group and COVID-19: an updated systematic literature review and meta-analysis. *Blood Transfus* 2021;317-26. <https://doi.org/10.2450/2021.0049-21>.
8. Goel, Ruchika, Bloch, Evan, Pirenne, France, Al-Riyami, Arwa, Crowe, Elizabeth, Dau, Leticia, et al. ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 Working Group. *Vox Sang* 2021;116:849-61.
9. Van Alsten SC, Aversa JG, Santo L, Camargo MC, Kemp T, Liu J, et al. Association between ABO and Duffy blood types and circulating chemokines and cytokines. *Genes Immun* 2021;22:161-71. <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00137-5>.
10. Bullerdiek J, Reisinger E, Rommel B, Dotzauer A. ABO blood groups and the risk of SARS-CoV-2 infection. *Protoplasma* 2022;259:1381-95. <https://doi.org/10.1007/s00709-022-01754-1>.
11. Jajosky RP, Wu S-C, Zheng L, Jajosky AN, Jajosky PG, Josephson CD, et al. ABO blood group antigens and differential glycan expression: Perspective on the evolution of common human enzyme deficiencies. *iScience* 2023;26:105798. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105798>.
12. Hamad MNM. Blood Group Type, Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and Angiotensin-2 Impact on COVID.19 Outcomes. *EC Endocrinol Metab Res* 2020;5.
13. Butler EA, Parikh R, Grandi SM, Ray JG, Cohen E. ABO and Rh blood groups and risk of infection: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2023;23:797. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08792-x>.
14. Ray JG, Schull, Michael J., Vermeulen, Marian J., Park, Alison L. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness. *Ann Intern Med* 2020;174:308-15.
15. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *medRxiv* 2020.

16. Wu B-B, Gu D-Z, Yu J-N, Yang J, Shen W-Q. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. *Infect Genet Evol* 2020;84:104485. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104485>.
17. Rana R, Ranjan V, Kumar N. Association of ABO and Rh Blood Group in Susceptibility, Severity, and Mortality of Coronavirus Disease 2019: A Hospital-Based Study From Delhi, India. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:767771. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.767771>.
18. Gil-Manso S, Miguens Blanco I, Motyka B, Halpin A, López-Esteban R, Pérez-Fernández VA, et al. ABO blood group is involved in the quality of the specific immune response anti-SARS-CoV-2. *Virulence* 2022;13:30-45. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2019959>.
19. Wu S-C, Arthur CM, Jan, Hau-Ming, García-Beltrán, Wilfredo, Patel, Kashyap R, Rathgeber, Matthew F., et al. Blood group A enhances SARS-CoV-2 infection. *Blood Transfus* 2023;142.
20. Pourali F, Afshari M, Alizadeh-Navaei R, Javidnia J, Moosazadeh M, Hessami A. Relationship between blood group and risk of infection and death in COVID-19: a live meta-analysis. *New Microbes New Infect* 2020;37:100743. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100743>.
21. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20114991>.
22. Jawdat D, Hajeer A, Massadeh S, Aljawini N, Abedalthagafi MS, Alaamery M. Correlation between ABO Blood Group Phenotype and the Risk of COVID-19 Infection and Severity of Disease in a Saudi Arabian Cohort. *J Epidemiol Glob Health* 2022;12:85-91. <https://doi.org/10.1007/s44197-021-00023-3>.
23. Golinelli D, Boetto E, Maietti E, Fantini MP. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *PLOS ONE* 2020;15:e0239508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239508>.
24. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol* 2020;99:2113-8. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04169-1>.
25. Almadhi MA, Abdulrahman A, Alawadhi A, Rabaan AA, Atkin S, AlQahtani M. The effect of ABO blood group and antibody class on the risk of COVID-19 infection and severity of clinical outcomes. *Sci Rep* 2021;11:5745. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84810-9>.
26. Nafakhi, Ahmed, Rabeea, Ihsan S, Al-Darraj, Rasha, Nafakhi, Hussein, Mechi, Ahmed, Al-Khalidi, Alhan, et al. Association of ABO blood group with in-hospital adverse outcome and long term persistent symptoms of COVID-19 infection: A single-center longitudinal observational study. *Health Sci Rep* 2022;5:e656.
27. Taha SAH, Osman MEM, Abdoelkarim EAA, Holie MAI, Elbasheir MM, Abuzeid NMK, et al. Individuals with a Rh-positive but not Rh-negative blood group are more vulnerable to SARS-CoV-2 infection: demographics and trend study on COVID-19 cases in Sudan. *New Microbes New Infect* 2020;38:100763. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100763>.

28. Tamayo-Velasco Á, Peñarrubia Ponce MJ, Álvarez FJ, Gonzalo-Benito H, De La Fuente I, Pérez-González S, et al. Can the Cytokine Profile According to ABO Blood Groups Be Related to Worse Outcome in COVID-19 Patients? Yes, They Can. *Front Immunol* 2021;12:726283. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.726283>.

29. Zeng X, Fan H, Kou J, Lu D, Huang F, Meng X, et al. Analysis between ABO blood group and clinical outcomes in COVID-19 patients and the potential mediating role of ACE2. *Front Med* 2023;10:1167452. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1167452>.

30. Gassó P, Ritter MA, Mas S, Lafuente A. Influence of ABO genotype and phenotype on angiotensin-converting enzyme plasma activity. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15:580-4. <https://doi.org/10.1177/1470320313510583>.

31. MINSAP. Parte de cierre del día 30 de marzo a las 12 de la noche 2023. <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-30-de-marzo-a-las-12-de-la-noche-3/>.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **FUENTES DE FINANCIACIÓN**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación

### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Carlos Alfredo Miló-Valdés, Odalys Orraca-Castillo.

*Curación de datos:* Carlos Alfredo Miló-Valdés, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

*Análisis formal:* Carlos Alfredo Miló-Valdés, Adrián Alejandro Vitón-Castillo, Odalys Orraca-Castillo

*Investigación:* Carlos Alfredo Miló-Valdés, Alberto Lugo Hernández, Anthuanet Pino Falcón, Mayelín García García.

*Metodología:* Carlos Alfredo Miló-Valdés, Odalys Orraca-Castillo.

*Administración del proyecto:* Carlos Alfredo Miló-Valdés.

*Supervisión:* Odalys Orraca-Castillo.

*Redacción - borrador original:* Carlos Alfredo Miló-Valdés, Alberto Lugo Hernández, Anthuanet Pino Falcón, Mayelín García García, Adrián Alejandro Vitón-Castillo, Odalys Orraca-Castillo.

*Redacción - revisión y edición:* Carlos Alfredo Miló-Valdés, Alberto Lugo Hernández, Anthuanet Pino Falcón, Mayelín García García, Adrián Alejandro Vitón-Castillo, Odalys Orraca-Castillo.