

Correlación entre el sistema sanguíneo ABO y riesgo de infarto agudo de miocardio

Correlation between ABO blood system and risk of acute myocardial infarction

Prof. Carla Toro Opazo^I, Prof. Marcela Vásquez Rojas^I, Prof. Roxana Orrego Castillo^I, Prof. Mónica Maldonado Rojas^I, Prof. Verónica Mujica Escudero^{II}

^I Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunohematología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca, Chile.

^{II} Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Chile.

RESUMEN

Introducción: entre las enfermedades cardiovasculares (ECV) se incluye el infarto agudo del miocardio (IAM), enfermedad que representa en la actualidad el 30 % del total de las defunciones mundiales. La predisposición individual y la presencia de factores de riesgo clásicos de ECV determinan la ocurrencia de un IAM; sin embargo, hay individuos que sufren un IAM y carecen de estos factores. Esto podría ser explicado por la presencia de factores de riesgo emergentes, entre los cuales encontramos al grupo sanguíneo ABO.

Objetivo: determinar la frecuencia de los grupos del sistema sanguíneo ABO en pacientes con IAM y asociar la influencia que podría ejercer sobre el riesgo de padecer esta condición.

Métodos: se seleccionaron 60 pacientes con diagnóstico de IAM y 60 sin antecedentes de IAM, a los cuales se les determinó el fenotipo y genotipo ABO. Se utilizó el Chi-cuadrado para establecer asociaciones entre el fenotipo ABO y la presencia de IAM. Los análisis de riesgo asociados fueron desarrollados calculando el *odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95 %.

Resultados: se encontró que en los individuos sin IAM existe una frecuencia del 71,7 % del fenotipo «O». En la categoría indicada como «No O» que incluye los fenotipos A, B y AB, se obtuvo un OR de 2,21 para IAM (IC 95 %: 1,04-4,72 $p=0,038$). En relación con el genotipo, los individuos con IAM que presentan genotipos heterocigotos para el

alelo O tienen un OR de 3,17 (IC95 %: 1,09-9,17 $p=0,034$) respecto a los homocigotos. Se pudo establecer un grupo de bajo riesgo para IAM asociado al fenotipo-genotipo homocigoto O y un grupo de mayor riesgo conformado por los fenotipos-genotipos A, B y AB.

Palabras clave: Infarto Agudo del Miocardio, Sistema Sanguíneo ABO, factor de riesgo, enfermedades cardiovasculares.

ABSTRACT

Background: among cardiovascular diseases (CVD) acute myocardial infarction (AMI) is included, a disease that currently represents 30 % of total global deaths. The individual predisposition and the presence of traditional risk factors for CVD determine the occurrence of AMI, but there are individuals who suffer an AMI and without these factors. This could be explained by the presence of emerging risk factors, among which is the ABO system blood group.

Aim: to assess the frequency of ABO blood group system in patients with AMI and to investigate the influence it could have on the risk of developing that condition.

Methods: we selected 60 patients with a diagnosis of AMI and 60 with no history of AMI, to which were determined ABO group phenotype and genotype were determined. We used the Chi-square for association between ABO phenotype and the presence of AMI. The associated risk analysis was developed by calculating the odds ratio (OR) with a confidence interval of 95 %.

Results: it was found that in individuals without AMI exists a frequency of 71.7 % of the phenotype «O» exists. In the category marked «No O» phenotypes including A, B and AB, an OR of 2.21 for MI (95% CI 1.04 to 4.72 $p = 0.038$) was obtained. In relation to genotype, individuals presenting with AMI heterozygous genotypes for allele OR have an OR of 3.17 (95% CI: 1.09 to 9.17 $p = 0.034$) compared to homozygous. It was established A group of low risk for MI associated with the phenotype-genotype homozygous O and a higher risk group consists of the phenotypes, genotypes A, B and AB was established.

Key words: Acute myocardial Infarction, ABO blood system, risk factor, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo heterogéneo de padecimientos que afectan al sistema circulatorio y al corazón; entre ellas podemos mencionar el infarto agudo del miocardio (IAM). En Chile, esta enfermedad es la principal causa de muerte en ambos sexos, representando en el año 2009 alrededor del 9 % de estas y en la Región del Maule, el 8,21 % de las muertes anuales.¹

La ocurrencia de un IAM es producto de la interrelación entre los factores individuales, además de la presencia de factores de riesgo (FR) clásicos como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión, entre otros.² En la actualidad, los FR emergentes explican la aparición de IAM en personas jóvenes que no tienen FR clásicos,³ entre los que se encuentra el grupo sanguíneo ABO, del cual existen estudios que datan de los años 70 del siglo pasado, donde se reportó la asociación de este sistema con un mayor riesgo para IAM, aterosclerosis y trombosis venosas.⁴⁻⁶ Este riesgo estaría asociado con la influencia del grupo ABO sobre los niveles plasmáticos del factor von Willerbrand (FvW),⁷ influencia que está completamente dilucidada y que indica que los individuos de fenotipo O presentan niveles de FvW y Factor VIII significativamente menores que los individuos de los grupos A, B y AB. Esta influencia se explica por un efecto pleiotrópico del locus del gen ABO sobre la concentración de FvW en los fenotipos A y B,⁸ lo que hace que la depuración hepática de esta proteína en estos fenotipos sanguíneos sea menor. Ello lleva a incrementar su concentración plasmática y así aumentar el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.⁴

Los esfuerzos actuales, tanto a nivel mundial como local, apuntan a prevenir la ocurrencia de las ECV, por lo que es vital contar con la mayor cantidad de información en relación con los factores emergentes que son predisponentes para esta enfermedad. Por ello, se buscó determinar la asociación entre pertenecer a un determinado grupo sanguíneo ABO y el riesgo de desarrollar un IAM.

MÉTODOS

Grupos de estudio

Grupo IAM: entre Abril-Junio de 2006 se reclutaron 60 pacientes con diagnóstico de IAM con al menos 3 meses de evolución, quienes se controlaban en el Policlínico de Especialidades Cardiológicas del Hospital Regional de Talca. El diagnóstico fue confirmado a través de la revisión de la ficha clínica, en busca de evidencias electrocardiográficas y bioquímicas de IAM y presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Grupo Sin IAM: de la base de datos de 1 007 personas reclutadas para el estudio «Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en población adulta de Talca, Chile, 2005»⁹ se seleccionó aleatoriamente a 60 individuos que habían respondido a la pregunta que estaba contenida en la encuesta aplicada para dicho estudio, no tener antecedentes de IAM diagnosticado por un médico. En esta selección se consideró la misma distribución por edad y sexo que tenía el grupo IAM.

Cada individuo seleccionado había emitido en forma libre y voluntaria el consentimiento informado para participar en el estudio. El trabajo fue aprobado por el comité de Bioética de la Universidad de Talca y Servicio de Salud del Maule.

Para el tamaño de las muestras se consideró una precisión del 15 %, una potencia del 80 % y un nivel de confianza del 95 %.

Fenotipo y Genotipo ABO

A todas las muestras de sangre obtenidas se les realizó inmunofenotipificación ABO mediante técnica convencional en tubo, de acuerdo con el protocolo establecido en el manual técnico de la AABB.¹⁰

La genotipificación ABO se realizó a partir de DNA obtenido y extraído de leucocitos presentes en sangre total colectada con EDTA según el método de Lahiri y col.¹¹ La técnica de amplificación utilizada fue el PCR alelo específico, realizada según el protocolo descrito por Pearson S y col, 1998.¹² Se modificaron la siguientes etapas de este trabajo: a) en lugar de un PCR multiplex, se realizó una amplificación de cada alelo, utilizando para esto solo los alelos A^2 , B , O^1 y O^2 ; la presencia del alelo A^1 fue determinada de forma indirecta por la ausencia de los otros alelos; b) en cada reacción se utilizaron 300 ng de DNA; c) se usaron 30 ciclos de amplificación de 1 min a 95 °C, 1 min a 95 °C, 1 min a 63 °C, 1 min a 72 °C; y extensión final de 10 min a 72 °C en equipo Termociclador Applied Biosystem 2720. El volumen final de reacción de PCR de 50 μ L, la concentración de la Taq polimerasa (Invitrogen, Brazil) y la secuencia y concentración de los primers utilizados (Invitrogen, Brazil) fueron las mismas utilizadas por Pearson S. y col. Finalmente, la amplificación de los alelos se analizó en una electroforesis de agarosa al 2 %, usando un marcador de peso molecular de 100 pb (Invitrogen, Brazil).

Para determinar la asociación entre los fenotipos ABO y el riesgo de IAM se agrupó a los pacientes según el fenotipo: a) grupo de bajo riesgo para IAM, denominado fenotipo «O»; y b) grupo de alto riesgo denominado fenotipos «No O».

Para el estudio de la influencia de la cigocidad del alelo O en el riesgo para esta enfermedad se agrupó a la población en: individuos homocigotos (O/O), heterocigotos ($O/-$) a los genes A o B asociados y carentes del alelo O ($-/-$).

Análisis estadístico

Las variables con distribución normal se expresaron como media \pm DS; en caso contrario se expresaron a través de mediana y rango intercuartílico. Para establecer asociaciones entre el fenotipo ABO y la presencia de IAM se utilizó el test estadístico de Chi-cuadrado. Los análisis de riesgo asociados, tanto para el fenotipo como para el genotipo ABO, fueron determinados mediante el cálculo del *odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95 %. Para establecer el efecto del genotipo ABO sobre el IAM, ajustado por edad e hipertensión arterial (HTA), se utilizó un análisis de regresión logística binaria.¹³⁻¹⁵ Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS 14.0 para Windows y se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características de los grupos en estudio

En la [tabla 1](#) se presentan las características principales que describen a los dos grupos del estudio. Ambos estaban conformados por el 70 % de hombres y el 30 % de mujeres.

Es posible observar que existe una diferencia significativa en la edad de ambos grupos ($p < 0,001$), siendo mayor la de los pacientes con IAM. Esta diferencia se produce en los hombres, cuyo promedio fue de $60,6 \pm 11,8$ y $49,0 \pm 14,9$ ($p < 0,001$), en el grupo con IAM y sin IAM, respectivamente.

En el caso de las mujeres, el promedio de edad, tanto en el grupo con IAM como el sin IAM, fue de $63,8 \pm 10,0$ y $59,1 \pm 10,5$ ($p = 0,18$), respectivamente.

Respecto de la frecuencia de otros factores de riesgo cardiovascular presentes en ambas poblaciones, se destacó la alta frecuencia de HTA en el grupo IAM con relación a los individuos sin IAM ($p < 0,001$).

Determinación de Fenotipos y Genotipos ABO

La [tabla 2](#) muestra los patrones de amplificación molecular obtenidos, los que permitieron determinar las diferentes combinaciones fenotípicas y genotípicas del sistema ABO de los grupos en estudio. No existieron discrepancias entre el fenotipo y el genotipo de las muestras estudiadas.

Frecuencia de fenotipo y genotipo ABO

La distribución de los fenotipos entre pacientes con IAM y sin IAM no resultó significativa ($p = 0,098$); sin embargo, es posible observar que el grupo con IAM tiene una menor prevalencia de fenotipo O y una mayor prevalencia de los fenotipos A, B y AB comparado con grupo sin IAM ([figura 1](#)).

De acuerdo con esto fue posible observar que la presencia de los fenotipos "No O" se asocian significativamente a la presencia de IAM ($p = 0,038$), y presentaron dos veces más riesgo de sufrir IAM que los pacientes que tienen fenotipo «O» (OR = 2,21 IC 95 %: 1,04-4,72) ([tabla 3](#)). Sin embargo, el análisis de regresión logística binaria para la presencia de infarto, ajustando por edad e HTA del fenotipo "O" vs "No O", no resultó estadísticamente significativo para explicar la presencia de infarto ($p = 0,466$). (OR ajustado: 1,38 IC 95 %: 0,58-3,31).

Por otra parte, también se observó una mayor frecuencia de los genotipos homocigotos para el alelo O en la población sin IAM respecto al grupo IAM.

En la [tabla 4](#) se muestran las frecuencias obtenidas para estas categorías en los grupos analizados. Se observó que la proporción de individuos homocigotos, heterocigotos y carentes, difiere entre ambos grupos ($p = 0,003$). Al ajustar un modelo de regresión logística binaria para la presencia de IAM por edad e HTA, la cigocidad del alelo O mantiene su significación ($p = 0,003$) que demuestra que los individuos con genotipo heterocigoto tienen tres veces más riesgo de tener IAM que los individuos homocigotos (OR = 3,17 IC 95 %: 1,09-9,17, $p = 0,034$).

DISCUSIÓN

En este estudio se investigó la asociación entre los alelos más comunes del gen ABO y el IAM, usando una población de 60 pacientes con diagnóstico de IAM y una población

de 60 individuos sin antecedentes de esta enfermedad considerando la distribución por edad y sexo, presencia de FR cardiovascular clásicos.

La distribución de las frecuencias de fenotipos sanguíneos ABO de la población IAM siguió la misma tendencia que la informada en la población chilena por Palomo I y col, en 1995,¹⁶ a diferencia de las frecuencias mostradas en la población sin IAM.

Se reconoce que en este trabajo el tamaño de la muestra es limitado y es necesario fortalecerlo con un mayor tamaño muestral que permita obtener frecuencias representativas de todos los genotipos sanguíneos, que reflejen claramente la prevalencia de estos y así poder asociarlos con alguna enfermedad. No obstante, considerando esta limitación se discuten los resultados

Respecto a la asociación de los fenotipos sanguíneos del sistema ABO y el riesgo de IAM, se encontró que los individuos categorizados con fenotipo "No O" (A, B y AB) presentan dos veces más riesgo de sufrir IAM que quienes presentan el fenotipo "O". Estos resultados son similares a los obtenidos por Nydegger W y col., en 2003,¹⁷ que determinaron que el grupo sanguíneo B presenta un riesgo 2,7 veces mayor para IAM que otros fenotipos.

La distribución de los genotipos homocigoto, heterocigoto y carente del alelo *O*, fue significativamente diferente en los grupos estudiados ($p = 0,003$). Se destaca una alta frecuencia del genotipo homocigoto (71,7 %) en los individuos sin IAM. Situación similar fue informada por Schleeff M y col, en 2004,¹⁸ al comparar las frecuencias genotípicas entre pacientes con trombosis y sin ella.

El análisis de regresión logística binaria para la asociación entre la cigocidad del alelo *O* y el IAM, demostró que el genotipo heterocigoto tiene tres veces más riesgo de sufrir IAM que el homocigoto; resultados similares fueron obtenidos por Von Beckerath N y col en 2004. En dicho estudio concluyeron que el incremento en el número de alelos *O* en el genotipo de un individuo, se asocia con una disminución en el riesgo de IAM, lo que permite pensar que este alelo ejerce un efecto protector para el IAM¹⁹ y nuestros resultados apoyan esta conclusión. Sin embargo, es importante mencionar que la ocurrencia de un IAM es producto de la interrelación de varios factores (medioambientales, predisposición individual, entre otros) y que los esfuerzos de las investigaciones actuales están enfocadas en definir factores genéticos que predisponen a la enfermedad, siendo esta la base para identificar a los individuos con mayor riesgo.

Es conocida la influencia que ejerce el grupo sanguíneo ABO sobre los niveles plasmáticos de FvW.⁴⁻⁸ Al respecto, en el 2002, O'Donnell y col demostraron esta influencia a nivel genotípico, comprobando que la concentración plasmática de FvW disminuía de acuerdo con el orden genotípico siguiente: $A^1A^1 > A^1O^1 > A^2O^1 > O^1O^1$.²⁰ Dado que los niveles plasmáticos de esta proteína se incrementan durante la fase aguda del IAM, este efecto se descarta en nuestro estudio porque los individuos que conformaron el grupo IAM llevaban al menos 3 meses de evolución de producido el evento.

Los niveles plasmáticos de FvW son influenciados significativamente por el fenotipo sanguíneo ABO. Clásicamente los individuos de grupo sanguíneo O presentan aproximadamente el 25 % menos de concentración plasmática de esta proteína que los otros fenotipos sanguíneos. Está demostrado, además, que los individuos que han sufrido IAM presentan altos niveles de FvW.^{5,6}

En conclusión, este estudio mostró que los individuos con fenotipo «No O» presentan mayor riesgo de sufrir un IAM que los individuos con fenotipo «O», y se podría afirmar que esta última categoría tiene un efecto protector para el IAM, que se relaciona, de acuerdo con la literatura, con menores niveles plasmáticos de FvW circulantes, y establece al grupo sanguíneo como factor de riesgo para este padecimiento. Por lo tanto, la determinación del grupo sanguíneo asociado a la determinación plasmática del FvW podría contribuir en la práctica clínica en el manejo de individuos que presenten factores de riesgo para IAM.

Se destaca que este estudio es el primero que se realiza en la población chilena, donde se determina la frecuencia de los diferentes genotipos ABO y su asociación con el riesgo de IAM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud de Chile. Disponible en <http://www.deis.cl/estadisticas-mortalidad/> "Diez principales causas de muerte. Chile 2000 2009. Consultado en Junio 2012.
2. Hall AS, Barth JH. Universal definition of myocardial infarction. *Heart*. 2009 Mar; 95(3): 247-9
3. Dalmau J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular detectable en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr*. 2001; 54(3): 4-8
4. Wu O; Bayoumi N; Vickers MA; ClarckP. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008 Jan; 6(1): 62-9.
5. van Chie MC; van Loon JE; de Maat MPM; Leebeek FWG. Genetic determinants of von Willebrand factor levels and activity in relation to the risk of cardiovascular disease: a review. *J Thromb Haemost*. 2011 May; 9(5): 899-908.
6. Clark P, Wu O. ABO blood groups and thrombosis: a causal association, but is there value in screening? *Future Cardiol*. 2011 Mar; 7(2):191-201.
7. Klarmann D, Eggert C, Geisen C, Becker S, Seifried E, Klingebiel T, Kreuz W. Association of ABO(H) and I blood group system development with von Willebrand factor and Factor VIII plasma levels in children and adolescents. *Transfusion*. 2010; Jul; 50(7):1571-80.
8. Morelli VM, de Visser MC, van Tilburg NH, Vos HL, Eikenboom JC, Rosendaal FR, et al. ABO blood group genotypes, plasma von Willebrand factor levels and loading of von Willebrand factor with A and B antigens. *Thromb Haemost*. 2007 Apr; 97(4):534-41.
9. Palomo I, Icaza G, Mujica V, Nuñez L, Leiva E, Vásquez M. et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en población adulta de Talca, Chile, 2005. *Rev Méd Chile* 2007 Jul; 135(7): 904-12.

10. Brecher ME, ed Technical manual. 15th ed. Bethesda MD: American Association of Blood Banks; 2005.p. 289-312.
11. Lahiri D, Nurnberger J. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. Nucleic Acids Res. 1991 Oct; 19(19):5444.
12. Pearson S, Hessner M. A(1,2)BO(1,2) genotyping by multiplexed allele-specific PCR. Br J Haematol. 1998 Jan; 100(1): 229-34.
13. Cadarso-Suarez C. Test Chi-Cuadrado, Asociación de Variables cualitativas o categóricas. Disponible en https://www.u-curso.cl/ingenieria/2008/2/INSB58/1/material_docente/bajar?id_material=191462 . Consultado en Junio 2012.
14. Aedo S, Pavlov S, Clavero F. Riesgo relativo y Odds ratio ¿Qué son y cómo se interpretan? Rev Obstet Ginecol. 2010; 5(1): 51-4.
15. Milton J. Regresión y Correlación en Estadística para Biología y Ciencias de la Salud 3th ed. Mac Graw-Hill ed. 2001. p. 389-437.
16. Palomo I, Pereira J Fisiopatología de las citopenias Inmunes. 1th ed. Talca: Universidad de Talca ed.1995. p. 51-8.
17. Nydegger U, Wuillemin W, Julmy F, Meyer B, Carrel T. Association of ABO histo-blood group B allele with myocardial infarction. Eur J Immunogenet. 2003; 30(3): 201-06.
18. Schleef M, Strobel E, Dick A, Frank J, Schramm W, Spannagl M. Relationship between ABO and Secretor genotype with plasma levels of factor VIII and von Willebrand factor in thrombosis patients and control individuals. Br J Haematol. 2005 128(1): 100-7
19. Von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, Gorchakova O, Braun S, Schomig A, et al. ABO locus O1 allele and risk of myocardial infarction. Blood Coagul Fibrinolysis. 2004; 15: 61-7.
20. O'donnell J, Boulton F, Manning R, Laffan M. Amount of H antigen expressed on circulating von Willebrand factor is modified by ABO blood group genotype and is a major determinant of plasma von Willebrand factor antigen levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002 Feb; 22(2): 335-41.

Recibido: Julio12,2012

Aceptado: Septiembre 19,2012

MCs. Carla Toro Opazo.

Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunohematología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca. Casilla 747, Talca, Chile. E-mail: ctoro@utalca.cl,
Fono-Fax: 56-71-200488