

Relación entre grupo sanguíneo ABO y enfermedad diarreica aguda severa causada por *Vibrio cholerae*

Relationship of ABO blood groups and severe acute diarrhea by cholera.

VIDAL Julio¹, YI Augusto², SALINAS Eduardo³, ADACHI Roberto⁴, VALDEZ Hernán

1 Jefe del Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

2 Director del Centro de Investigaciones de Salud Humana Hugo Lumbreras Cruz.

3. Jefe encargado del Servicio de Emergencia, Hospital Nacional Cayetano Heredia

4. Bachiller en Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia

SUMMARY

We have compared the blood groups prevalences among patients who attended to the Emergency at Hospital Nacional Cayetano Heredia (Lima, Perú) in April 1991 complaining of severe acute diarrhoea and with isolation of *Vibrio cholerae* in feces, with the prevalence in a control group of blood donors of the Blood Bank, matched by residency zone. The prevalence of O blood group among 136 patients with positive stool cultures (*V.cholerae* O: 1 El Tor biotype Inaba serotype) was 94.9% and among 554 controls was 79,2% (similar to the estimated prevalence in our population). Although our methodology underestimated the real relative risk, we found an estimated relative risk of 4.832 (CI95=2.196, 10.628) to have severe acute diarrhoea caused by *V. Cholerae* among O blood group people ($p<0.00002$). The exact cause of this association has not been found yet. Its influence on the presente cholerae epidemic morbidity and mortality is still unknown since Peru is a country with a high O blood group prevalence.

KEY WORDS: Cholerae, ABO Blood-group.

RESUMEN

Hemos comparado las prevalencias de grupos sanguíneos entre los pacientes que acudieron al Servicio de Emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia (Lima, Perú) durante el mes de abril de 1991 con diarrea aguda severa con aislamiento de *Vibrio cholerae* en los coprocultivos, con la de un grupo control conformado por los donantes del Banco de Sangre del mismo hospital, apareados por distritos de residencia. La prevalencia de grupo sanguíneo O entre los 136 pacientes con coprocultivos positivos (todo a *V. Cholerae* O1 biotipo Inaba) fue de 94.9% mientras que entre los 544 controles fue de 79.2% (similar a la reportada en otros estudios sobre prevalencia de grupos sanguíneos en nuestra población).

Aunque el diseño del estudio tiende a subestimar el real riesgo relativo, encontramos un riesgo relativo estimado de 4.832 (IC95=2.196, 10.628) de presentar diarrea aguda severa por *V.cholerae* entre las personas con grupo sanguíneo O ($p<0.00002$). Queda por descubrir la base fisiopatológica de esta asociación y el impacto que puede tener en la morbilidad y mortalidad de la presente epidemia de cólera en el Perú, país con alta prevalencia de grupo sanguíneo O.

PALABRAS CLAVES: Cólera, grupo sanguíneo ABO.

INTRODUCCIÓN

El cólera es una enfermedad diarreica aguda causada por la toxina del *Vibrio cholerae*, un bacilo gram negativo, móvil, no esporulado, flagelado, con un tiempo de generación muy corto, que crece bien a 37°C en medios alcalinos y es destruido en medios ácidos.

Estos bacilos presentan dos clases de antígenos: los somáticos (O) y el flagelar (H). De todos los antígenos O el más importante es el O1 que está presente en los biotipos clásicos y El Tor que se diferencian por algunas pruebas como: aglutinación de eritrocitos de pollo, lisis por bacteriógrafos, etc. El antígeno =1 tiene tres diferentes clases de determinantes: A, B y C, que se combinan para dar los serotipos Inaba (A,C) Ogawa (A,B) y Hikojima (A,B,C) (1).

Lo que hasta hace pocos meses era una enfermedad no reportada en nuestro medio se ha convertido en una epidemia que es parte de la séptima pandemia mundial originada en 1961 (1).

En otros países afectados por esta pandemia causada por el *Vibrio cholerae* O1 biotipo El Tor serotipo Inaba, se ha descrito una asociación entre el grupo sanguíneo O y una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad y a manifestarla de manera más grave (2,3).

El presente trabajo tiene por objetivo estudiar si la asociación descrita se cumple también en nuestro país donde la prevalencia de grupo sanguínea O es mucho mayor que en las poblaciones donde se ha observado este fenómeno (4).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se comparó la distribución de los grupos sanguíneos en los pacientes que consultaban por enfermedad diarreica aguda severa al Servicio de Emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia y cuyos coprocultivos resultaron positivos a *V. Cholerae* entre el 01 al 14 de abril de 1991 con la prevalencia de grupos sanguíneos en una muestra representativa de la población de la zona de influencia del hospital.

Pacientes: Se tomaron muestras para coprocultivo y determinación de grupo sanguíneo de los primeros diez pacientes, tanto del turno de la mañana como del turno de la tarde, que consultaban por enfermedad diarreica aguda severa al Servicio de Emergencia de Medicina (mayores de 14 años): se definió como severo a todo caso que requiriera rehidratación endovenosa a juicio del médico en servicio.

Se calculó el tamaño muestral capaz de encontrar una diferencia de por lo menos un 15% tomando una prevalencia estimada de grupo sanguíneo O entre 70 y 80%.

Controles: Para cada uno de los casos se buscó en el registro de donantes del Banco de Sangre (periodo 1988-1990) cuatro personas que procedieran del distrito, no se recurrió al pareamiento por sexo y edad dado que el grupo sanguíneo es variable independiente a éstas.

El tamaño muestral fue adecuado para estimar la prevalencia de grupo sanguíneo O en la población del área de influencia del hospital con un error muestral del 1.5% a 1.8%.

Procesamiento de Muestras: Las muestras de heces se recolectaron en el medio de transporte Cary-Blair, se inocularon e incubaron a 37°C.

Durante 6 horas en agua peptonada y luego se sembraron en medio TCBS (tiosulfato-citrato-bilis-sacarosa) que es un medio selectivo para vibriones.

Las colonias de color amarillo fueron replicadas a TSI y LIA y luego se estudiaron con antígenos polivalentes y monovalentes y otras pruebas bioquímicas para su definitiva identificación (5).

La determinación de grupo sanguíneo se hizo mediante técnicas usuales tanto en fase sérica como en fase celular (6).

Análisis de Datos: Se compararon las proporciones de los dos grupos sanguíneos, tanto individualmente como agrupados, entre los grupos empleando la prueba de Chi-cuadrado (corrección de Yates). Además se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC95) para todas las proporciones.

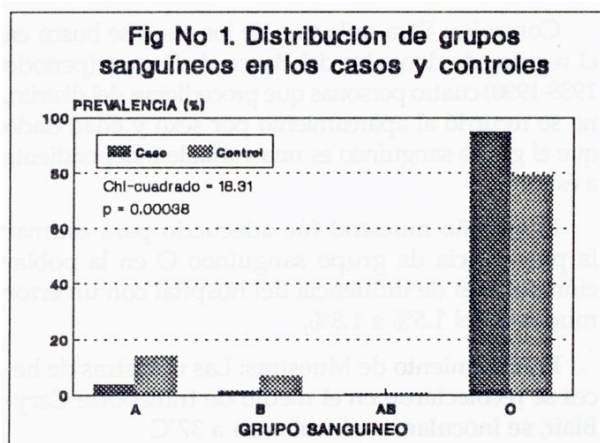
La base de datos fue elaborada con FoxPro V1.02 y se empleó Epi-Info V5.0 y software brindando por el Departamento de Física y Matemáticas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para el procesamiento estadístico.

RESULTADOS

De los 154 pacientes a los que se les tomó muestras para coprocultivos, 136 (88.3%) resultaron positivos para *Vibrio cholerae* y sólo estos fueron incluidos en el análisis; de estos 90 (66,2%) fueron varones y 46 (33,8%) mujeres con una edad promedio de 37.2 ± 16.5 años.

Todos los *V. Cholerae* aislados fueron 01 biotipo El Tor serotipo Inaba. Además se ubicaron 544 controles (4 por cada caso) apareados por el distrito de residencia.

Como vemos en la Figura N°1 de los 136 casos 5 (3,7%) eran grupos A, 2 (1.5%) grupo B, ninguno grupo AB y 129 del grupo O; los controles fueron de 76 (14%), 36 (6,6%), 1 (0.2%) y 431 (79,2%) respectivamente; siendo el Chi-cuadrado estadísticamente significativo ($p=0.0004$).



En la Tabla N°1 comparamos la diferencia de prevalencia de grupo sanguíneo O entre los pacientes y el grupo control. El 95% (IC=90%-98%) de las personas con aislamiento de *V. cholerae* en el coprocultivo presentaban el grupo sanguíneo O, en comparación con el 79% (IC95 = 76%-83%) en los controles. Además vemos que el tener grupo sanguíneo O ofrece un riesgo relativo de presentar diarrea aguda severa por *V. cholerae* 4.832 veces (IC95= 2.196-10.68) mayor en comparación con los otros grupos sanguíneos.

Tabla No 1. Prevalencia de grupo O en casos y controles

	Caso	Control
O	129	431
No O	7	113
Total	136	544
P (F/D) **	0.95	0.79
IC95 ***	(0.90 - 0.98)	(0.76 - 0.83)

Chi-cuadrado = 17.2

p < 0.00002

RR = 4.832 (2.196, 10.620)

** Proporción de grupos O en casos y controles

*** Intervalo de confianza al 95%

DISCUSIÓN

Al igual que en otros países (2,3), en nuestra población se repite la asociación entre grupo sanguíneo O y mayor probabilidad de desarrollar enfermedad diarreica aguda severa por *V.cholerae*.

Se pueden plantear varias posibles explicaciones para esta asociación: que los pacientes con grupo O sean mas propensos a infectarse o que, no habiendo diferencias en la tasa de infección sean más susceptibles a desarrollar manifestaciones severas. También se podría decir que nuestros controles no expresan la real distribución de grupos sanguíneos de la población que acude al Servicio de Emergencia del hospital, sin embargo consideramos que nuestros controles son adecuados pues provenían de los mismos distritos de los casos; el grupo sanguíneo es una variable independiente de sexo y edad, el tamaño muestral fue adecuado y además, como vemos en la tabla N°2, las prevalencias encontradas coinciden con los resultados de otros trabajos orientados a estimar la distribución de grupos sanguíneos en la población de Lima (7). En todo caso, el hecho de que la muestra control estime una prevalencia de grupo O mayor que la demostrada en los otros trabajos, ofrece un sesgo en contra de nuestra hipótesis de que los pacientes con cólera severo presenten una prevalencia significativamente mayor de grupo O que la población general.

Tabla No 2. Distribución del Sistema ABO en el grupo control y estudios realizados en Lima (8)

AUTOR (Año)	MUESTRA	n	O	Grupo sanguíneo		
				A	B	AB
Arae (1981)	Estudiantes de Medicina y servicios privados	2000	75	15	7	3
Battistini (1989)	Servicios privados y hospitales de Lima	872	88	18	18	2
Belari (1946)	Escolares de Lima	4805	54	84	10	1
Luna (1980)	Pacientes hospitalizados y voluntarios	800	87	28	9	1
Avendaño (1955)	Extracciones del Hospital Obrero	21781	87	28	9	1
Rodríguez (1959)	Pacientes del Hospital Loayza	1128	89	18	11	1
Muñoz (1959)	Banco de Sangre del Hospital de Policía	10798	82	24	11	3
Escudero (1980)	Cadetes del Colegio Militar Leoncio Prado	1058	88	31	11	2
Aguyo (1983)	Estudiantes de la Universidad de San Marcos	18108	88	21	8	1
Almanara (1988)	Banco de Sangre del Hospital Obrero	187000	89	20	8	1
Gonzales (1988)	Banco de Sangre del I.N.E.M	10000	88	22	8	1
G. Heredia (1988)	Reclutamiento del Hospital Cayetano Heredia	845	78	18	7	1
CONTROL	Banco de Sangre del Hospital Cayetano Heredia	554	78	14	7	0

Otro defecto es que, cuando las enfermedades agudas se presentan en forma epidémica en poblaciones que presentan grupos con diferente susceptibilidad, los riesgos relativos tienden a incrementarse y estabilizarse en su valor real conforme avanza la epidemia reduciendo el número de susceptibles. La metodología escogida en nuestro estudio inevitablemente subestima el verdadero riesgo relativo, siendo otro sesgo en contra de nuestra hipótesis alternativa. Los dos defectos metodológicos apoyan nuestra afirmación de que existe una diferencia y el riesgo relativo real debe ser mayor del que encontramos.

No tenemos referencia de estudios que describan esta asociación en poblaciones con alta prevalencia de sujetos con grupo sanguíneo O en la nuestra.

El cólera se adquiere por ingestión de productos contaminados por el bacilo requiriéndose un inóculo de 10^8 organismos. La primera línea de defensa del huésped que debe franquear es el medio ácido del estómago. Cuando los organismos entran al intestino delgado deben atravesar la capa del moco del epitelio intestinal dependiendo de la motilidad y quimiotaxis para ello. Luego *V. Cholerae* se debe adherir a la membrana celular de los enterocitos, esta adherencia es membrana a membrana, e impide la eliminación del microorganismo por la acción de la secreción de fluidos y el peristaltismo. El paso final involucra la acción de la exotoxina similar a la enterotoxina termolábil de *E.coli* que consta de dos subunidades, la B que se adhiere al Gangliósido GM1 de la membrana celular y la A que penetra en la célula dando como resultado la activación de la adenil ciclasa que lleva a la acumulación de AMPc produciendo una secreción neta de fluidos a la luz intestinal (1).

La diferencia de riesgo entre las personas de diferente grupo sanguíneo podría explicarse por una interferencia en cualquiera de los pasos antes señalados.

Se sabe que la prevalencia de aclorhidria, un factor de susceptibilidad reconocido, es mayor en personas con grupo A, por lo tanto es improbable que ésta sea una explicación (8).

Faltan estudios para establecer la existencia de diferencias en secreción de fluidos, peristaltismo, moco y microflora intestinal según el grupo sanguíneo.

No se ha estudiado profundamente la posibilidad que el *V.cholerae* se adhiera de manera diferente a los enterocitos de las personas con distintos grupos sanguíneos. Pero se ha demostrado que no existe diferencia en el riesgo de colonización intestinal, sino en la probabilidad de desarrollar diarrea severa (4,9).

Podría sugerirse un defecto inmunológico específico ya que se ha demostrado que la vacuna oral contra el *V. Cholerae* es menos eficiente en sujetos con grupo sanguíneo O (4).

Aproximadamente el 80% de las personas con grupo sanguíneo A o B secretan al tubo digestivo polisacáridos de grupo sanguíneo. Se ha demostrado que existe mayor incidencia de cólera en las personas no secretoras que en las secretoras (10). Estudios experimentales en cobayos demuestran que glicopéptidos que se aglutinan frente a anticuerpos anti-A presentes en el moco gástrico compiten con el gangliósido BM1 por la toxina del *V. Cholerae* (11,12). No existe esta diferencia en la susceptibilidad de desarrollar diarrea por *E.coli* enterotoxigénica a pesar de que las enterotoxinas de ambas bacterias son similares en su estructura y mecanismo de acción (4).

En conclusión, existe una diferencia en la susceptibilidad a desarrollar enfermedad diarreica aguda severa por *V.cholerae* en los pacientes con grupo sanguíneo O en la presente epidemia de cólera de nuestro país.

Correspondencia:

Dr. Julio Vidal Escudero. Banco de Sangre. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado s/n. Lima 31, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelly MT. Cholera: a worldwide perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: S101-4.
2. Chaudhuri A, de SP. Cholera an blood-groups. *Lancet* 1977; 2: 404.
3. Sicar BK, Dutta P. de SP, et al. *Ann Hum Biol* 1981; 88: 289-291.
4. Glass RI, Holmgren J, Haley CE, et al. Predisposition for cholera of individuals with O blood group: possible evolutionary significance. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 791-796.
5. Linares J. Inmunohematología y transfusiones, principios y procedimientos. 1ra ed. Caracas: Gemotip CA, 1986. Pp: 180-185.
6. Jawetz E, melnick JL, Adelberg EA. Manual de Microbiología Médica. 9na ed. México. Manual Moderno. 1983. Pp: 231-233.
7. Vidal JA, Vivanco E, Gonzáles M, Crosby E. Incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO-Rh materno fetal. Informe del Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital de Apoyo Cayetano Heredia al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. 1988, Lima Perú p33.
8. Clemens JD, Sack DA, Harris et al. ABO blood groups and cholera: new observations on specificity of risk and modification of vaccine efficacy. *J Infect Dis* 1989; 159: 770-773.
9. Levine MM, Nalin DR, Nennels MB, et al. Genetic susceptibility to cholera. *Ann Hum Biol* 1979; 6: 359-374.
10. Chaudhuri A, Dasadhikary CR. Possible role of blood group secretory substance in the aetiology of cholera. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978; 72: 664-665.
11. Bennun FR, Roth GA, Monferran CG, Cumar FA. Binding of cholera toxin to pig intestinal mucosa glycosphingolipids: relationship with ABO blood group system. *Infect Immun* 1989; 57: 969-974.
12. Monferran CG, Roth GA, Cumar F. Inhibition of cholera toxin binding to membrane receptor by pig gastric mucin-derived glycopeptides: differential effect depending on the ABO blood group antigenic determinants *Infect Immun* 1990; 58:3966-3972.