



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Original breve

Asociación del grupo sanguíneo A con mayor comorbilidad hospitalaria en pacientes infectados por SARS-CoV-2



Álvaro Tamayo-Velasco^{a,*}, María Teresa Jiménez García^a, Alba Sánchez Rodríguez^a, Milagros Hijas Villaizan^a, Juana Carretero Gómez^b y José Pablo Miramontes-González^{c,d,**}

^a Hematología Clínica, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Medicina Interna, Hospital de Zafra, Zafra, Badajoz, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Valladolid, España

^d Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de enero de 2021

Aceptado el 15 de junio de 2021

On-line el 15 de julio de 2021

Palabras clave:

Grupos sanguíneos

COVID-19

Índice de Charlson

Mortalidad

R E S U M E N

Fundamento y objetivos: En la pandemia provocada por SARS-CoV-2 es importante identificar qué factores de riesgo se asocian a las formas más graves de la enfermedad. El grupo sanguíneo A se ha presentado en diversos estudios como factor de mal pronóstico. El objetivo de este estudio radica en evaluar si los pacientes de grupo sanguíneo A asocian comorbilidades más importantes, medido por el Índice de Charlson, que puedan justificar también su peor evolución clínica.

Pacientes y método: Estudio prospectivo y consecutivo con 100 pacientes diagnosticados de COVID-19 ingresados en marzo de 2020. Se empleó un modelo de regresión lineal multivariante para evaluar la asociación del grupo sanguíneo A con el Índice de Charlson.

Resultados: Los pacientes del grupo A presentaron mayor índice de Charlson ($p=0,037$), linfopenia ($p=0,039$), trombocitopenia ($p=0,014$) y mortalidad hospitalaria ($p=0,044$).

El grupo sanguíneo A demostró ser un factor independiente asociado a dicho índice (B 0,582; IC 95% [0,02-1,14], $p=0,041$).

Conclusiones: El grupo A se asocia de forma independiente a mayor comorbilidad, asociando un incremento de 0,582 puntos en el índice de Charlson con respecto al resto de grupos sanguíneos. Además, asocia una tendencia de menor mortalidad hospitalaria.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Association of blood group A with hospital comorbidity in patients infected by SARS-CoV-2

A B S T R A C T

Keywords:

Blood groups

COVID-19

Charlson Index

Mortality

Background and objectives: In the pandemic caused by SARS-CoV-2, identifying which risk factors are associated with the most serious forms of the disease is important. Blood group A has been presented in various studies as a poor prognostic factor. The objective of this study was to evaluate whether patients with blood group A were associated with more important comorbidities, measured by the Charlson Index, which may explain their worse clinical evolution.

Patients and methods: A prospective and consecutive study examined 100 patients diagnosed with COVID-19 and admitted in March 2020. A multivariate linear regression model was used to evaluate the association of blood group A with the Charlson Index.

Results: Patients in group A had a higher Charlson Index ($P=.037$), rate of lymphopenia ($P=.039$) and thrombopenia ($P=.014$), and hospital mortality ($P=.044$). Blood group A was an independent factor associated with the Charlson Index (B 0.582, 95% CI 0.02-1.14, $P=0.041$).

* Autor para correspondencia.

** Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: alvarotv1993@gmail.com (Á. Tamayo-Velasco), jpmiramontes@hotmail.com (J.P. Miramontes-González).

Conclusions: Group A was independently associated with greater comorbidity, associated with an increase of 0.582 points in the Charlson Index compared to other blood groups. It was also associated with lower hospital mortality.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Fundamento y objetivos

En diciembre de 2019, una nueva cepa de coronavirus, SARS-CoV-2, apareció en Wuhan, China¹. Desde entonces se han elaborado numerosos estudios para comprender las características epidemiológicas y fisiopatológicas de la enfermedad. Sabemos que, tras un período medio de incubación de aproximadamente 5 días, al menos la mitad de los pacientes presentan síntomas leves o nulos. El resto presenta enfermedad respiratoria moderada o grave, quizás el 20% manifiesta una enfermedad grave con fiebre alta y neumonía², que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda.

A nivel fisiopatológico, a grandes rasgos, el virus conduce a una rápida activación de las células inmunes innatas. Además se han elaborado perfiles de riesgo con biomarcadores que se relacionan con una infección moderada o grave, como son una linfopenia absoluta, una elevación de la proteína C reactiva en suero, hipoalbuminemia o aumento de enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa, ferritina o dímero D³, pero estos marcadores no son definitivos y no pueden explicar o predecir muchos de los casos como se puede ver en la literatura.

Es conocida la asociación del grupo sanguíneo y la susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas, por ejemplo por *Helicobacter pylori*, *Plasmodium falciparum* o distintos virus, tales como norovirus⁴, virus de la hepatitis B⁵, SARS-COV⁶, MERS-COV⁷, y recientemente se comienza a poner de manifiesto la asociación con el SARS-CoV-2. Dados estos antecedentes en múltiples infecciones virales, se han elaborado estudios que exploran la influencia de los grupos sanguíneos en la evolución y severidad de la enfermedad por Covid-19⁸, mostrando un aumento en la susceptibilidad en individuos del grupo sanguíneo A⁹.

El objetivo de este estudio es evidenciar esa peor evolución en pacientes de grupo sanguíneo A y esclarecer si dichos pacientes presentan un aumento en sus comorbilidades, medidas por el índice de Charlson, de manera que puedan explicar la peor evolución clínica hospitalaria en COVID-19.

Pacientes y método

Diseño del estudio

Estudio prospectivo y consecutivo que incluye a 100 pacientes adultos diagnosticados de COVID-19 que ingresaron en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid para recibir tratamiento entre el 23 y el 27 de marzo de 2020. A todos ellos se les realizó el grupo sanguíneo de manera manual con la sangre recibida en los tubos de hemograma (EDTA) de rutina al ingreso hospitalario. Todos los pacientes tuvieron un diagnóstico positivo a la infección por SARS-CoV-2, establecido mediante la realización de la reacción en cadena de polimerasa específica en un frotis nasofaríngeo. Se recogieron datos clínicos y epidemiológicos, así como variables analíticas. Se excluyeron pacientes con infección activa y pacientes paliativos. El grupo sanguíneo fue determinado mediante el autoanizador (Erytra automated system). Nuestro estudio fue aprobado por el Comité de Ética Clínica del Hospital (CEIm) (cod: PI 20-1717). Este estudio siguió el código de ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Se sigue la Declaración STROBE en la realización y consecución del estudio.

Análisis estadístico

La variable principal de estudio fue el índice de Charlson, variable cuantitativa en forma de escala que se establece con un conjunto de variables clínicas. Las diferencias entre las variables continuas se establecieron a través del test U de Mann Whitney. Para las variables clínicas y demográficas se utilizó el test Chi-cuadrado para variables categóricas. Para evaluar la asociación entre el grupo sanguíneo A y el índice de Charlson se realizó un análisis de regresión lineal multivariante mediante el método automático de pasos hacia adelante. Aquellos potenciales factores de confusión que mostraron una $p < 0,1$ se introdujeron en dicho modelo como variables de ajuste. No hubo valores perdidos en ninguna de las variables incluidas en el análisis. El análisis estadístico fue realizado con el programa IBM SPSS versión 24.

Resultados

En cuanto a la edad y la composición de sexo, los 2 grupos fueron similares. Con respecto a las comorbilidades, el grupo de pacientes con grupo sanguíneo A presentó con mayor frecuencia antecedente de cáncer ($p = 0,038$). Los tratamientos previos de ambos grupos de pacientes fueron similares. Los pacientes con grupo sanguíneo A presentaron una mayor comorbilidad, representada por el índice de Charlson ($p = 0,037$) así como un mayor porcentaje de no supervivientes ($p = 0,044$), en comparación con los pacientes con otros grupos sanguíneos. Además, este grupo de pacientes presentó un menor recuento de plaquetas ($p = 0,014$) y linfocitos ($p = 0,039$) con respecto al otro grupo (tabla 1).

El análisis de regresión lineal multivariante mostró que el grupo sanguíneo A es un factor independientemente asociado a la presencia de comorbilidades, de hecho, el grupo sanguíneo A se asoció a un incremento de 0,582 puntos en el índice de Charlson (B 0,582; IC 95% [0,02-1,14], $p = 0,041$) (tabla 2).

El cálculo de frecuencias y el test de Chi-cuadrado demostraron que el grupo sanguíneo A lleva asociada una mayor mortalidad hospitalaria ($p = 0,044$) con respecto al resto de grupos sanguíneos.

Discusión

Nuestro estudio muestra cómo los pacientes de grupo sanguíneo A presentan un incremento en la comorbilidad asociada a la infección por COVID-19, ya que asocian un incremento de 0,582 puntos en el índice de Charlson con respecto al resto de grupos sanguíneos. Estos hallazgos podrían indicar, por tanto, que el grupo sanguíneo ABO se correlaciona con la susceptibilidad al SARS-CoV-2.

El sistema de grupo sanguíneo ABO involucra principalmente los antígenos A y B y sus correspondientes anticuerpos. Existen un total de 4 fenotipos genéticos (grupos A, B, O y AB).

Las diferencias de expresión antigénica se han relacionado con la susceptibilidad a desarrollar infecciones¹⁰, ya que los diversos antígenos pueden modificar el sistema inmune innato. Esta teoría se ha validado en algunos estudios, como en el de Cooling en el que demuestra que los antígenos de los grupos sanguíneos son receptores válidos para algunos microorganismos infecciosos¹⁰. Esto ha sido descrito en diversas infecciones virales ampliamente conocidas como son la infección por el virus del Nilo Occidental o la gastroenteritis por rotavirus.

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes

	Grupo sanguíneo A (n = 55)	Otros grupos sanguíneos (n = 45)	Valor de p
<i>Características</i>			
Edad, años, mediana (RIC)	70 (15)	66 (16)	0,376
Sexo, % (n)	55,6 (30)	59,1 (26)	0,765
<i>Comorbilidades, % (n)</i>			
Cardiopatía	20 (11)	13,3 (6)	0,472
EPOC	10,9 (6)	4,4 (2)	0,356
Asma	3,6 (2)	0 (0)	0,542
HTA	54,5 (30)	37,8 (17)	0,298
Insuficiencia renal crónica	3,6 (2)	2,2 (1)	0,671
Hepatopatía crónica	3,6 (2)	0 (0)	0,193
Ictus	1,8 (1)	0 (0)	0,360
Diabetes mellitus	0 (0)	2,2 (1)	0,755
Obesidad	12,7 (7)	11,1 (5)	0,720
Cáncer	9,1 (5)	0 (0)	0,038
Enfermedad autoinmune	1,8 (1)	0 (0)	0,360
<i>Tratamientos previos, % (n)</i>			
Glucocorticoides orales	3,6 (2)	4,4 (2)	0,671
Hormonas tiroideas	12,7 (7)	13,3 (6)	0,513
Estatinas previas	43,6 (24)	31,1 (14)	0,123
Betabloqueantes	14,5 (8)	6,7 (3)	0,785
Inmunosupresores	9,1 (5)	2,2 (1)	0,243
IECA	18,2 (10)	13,3 (6)	0,219
ARA II	18,2 (10)	13,3 (6)	0,879
<i>Gravedad</i>			
Índice de Charlson, mediana (RIC)	3 (2)	2 (2)	0,037
Ingreso en REA, % (n)	45,5 (25)	33,3 (15)	0,089
Ventilación mecánica, % (n)	38,2 (21)	24,4 (11)	0,056
Mortalidad hospitalaria, % (n)	27,3 (15)	11,1 (5)	0,044
<i>Medidas al diagnóstico, mediana (RIC)</i>			
PCR (mg/L)	97 (113)	63 (158)	0,819
Procalcitonina (ng/ml)	0,15 (0,38)	0,09 (0,20)	0,993
Dímero D (ng/ml)	983 (1.700)	907 (1.250,25)	0,233
LDH (UI/l)	321,50 (159,25)	300 (147)	0,234
CPK (UI/l)	87,50 (112)	87 (106,25)	0,801
Plaquetas (cél/mm ³)	191.000 (84.500)	237.000 (139.500)	0,014
Leucocitos (cél/mm ³)	7.270 (5750)	7.390 (3965)	0,897
Linfocitos (cél/mm ³)	735 (735)	940 (601)	0,039
Neutrófilos (cél/mm ³)	5.665 (5172,50)	5.250 (3965)	0,894

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CPK: creatinfosfocinasa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; REA: unidad de reanimación; RIC: rango intercuartílico.

Las variables continuas se representan como mediana (RIC).

Las variables categóricas se representaron como % (n).

Los números en negrita son los que han alcanzado significación estadística.

Tabla 2
Análisis multivariante para evaluar la asociación entre el grupo sanguíneo A y el índice de Charlson

	Análisis multivariante para índice de Charlson				p
	B	Error	[IC 95%]		
Estatinas previas	1,386	0,288	0,81	1,96	<0,001
Hormonas tiroideas	0,937	0,411	0,12	1,75	0,025
Grupo sanguíneo A	0,582	0,281	0,02	1,14	0,041

En el caso del SARS-CoV-2, el conocimiento previo del virus SARS-CoV, que presenta una secuencia de ácido nucleico y una combinación de receptor con la enzima convertidora de angiotensina 2 similares al SARS-CoV-2 puede explicar la razón por la cual las personas con grupo sanguíneo A podrían ser más susceptibles a su desarrollo. Guillon et al. describieron cómo los anticuerpos anti-A podrían bloquear la interacción entre SARS-CoV y su receptor, proporcionando así protección frente a la infección⁶. De esta manera, la adhesión de células que expresan la proteína SARS-COV-2 podría ser inhibida específicamente por anticuerpos anti-A.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la mayor frecuencia de grupos A ingresados en nuestra cohorte (55%) en comparación con lo observado en la población general española (43%). De la misma manera, se ha observado que existe una disminución de los ingresos en el caso de pacientes del grupo 0. Esto corroboraría la hipótesis de la existencia de una mayor

susceptibilidad en pacientes del grupo sanguíneo A⁸, que al mostrar una mayor morbimortalidad y gravedad precisarían con mayor frecuencia ingreso hospitalario e incluso, como observamos en nuestro estudio, presentarían una mayor mortalidad hospitalaria.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. Por un lado, un reducido tamaño muestral, con 100 pacientes con COVID-19 y una potencia en el contraste de hipótesis del 52%, lo que podría conducir a un cierto sesgo en los resultados. Por otro lado, se carece de un grupo control de pacientes sin infección por COVID-19, aunque las variaciones observadas en este grupo de pacientes con infección por SARS-CoV-2, no han sido evidenciadas en población general sana. Serían precisos nuevos estudios con un amplio tamaño muestral que busquen la asociación entre la susceptibilidad a la infección y la relación con diversas comorbilidades y, asimismo, estudios moleculares que expliquen estos hechos.

Conclusión

En el contexto de una infección por SARS-CoV-2, el grupo sanguíneo A está independientemente relacionado con el Índice de Charlson mediante un modelo multivariante con unas variables de ajuste especificadas. Además, existe una relación entre la presencia de este grupo sanguíneo y una mayor mortalidad hospitalaria.

Sería preciso confirmar los hallazgos encontrados con nuevos análisis que incluyan otras variables predictoras, así como definir la susceptibilidad a la infección describiendo su mecanismo a nivel molecular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–81.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8.
- Liao Y, Xue L, Gao J, Wu A, Kou X. ABO blood group-associated susceptibility to norovirus infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect Genet Evol*. 2020;81:104245.
- 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.
- Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain J-G, Chou C-F, 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;18:1085–93.
- Varughese S, Read JG, Al-Khal A, Abo Salah S, El Deeb Y, Cameron PA. Effectiveness of the Middle East respiratory syndrome-coronavirus protocol in enhancing the function of an Emergency Department in Qatar. *Eur J Emerg Med*. 2015;22:316–20.
- 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;509:220–3.
- Göker H, Aladağ Karakulak E, Demiroğlu H, Ayaz Ceylan ÇM, Büyükaşık Y, Inkaya AÇ, et al. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turk J Med Sci*. 2020;50:679–83.
- Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:801–70.