



Original breve

## Infección y trombosis asociada a la COVID-19: posible papel del grupo sanguíneo ABO

Saioa Zalba Marcos<sup>a</sup>, María Luisa Antelo<sup>b</sup>, Arkaitz Galbete<sup>c</sup>, Maialen Etayo<sup>a</sup>, Eva Ongay<sup>d</sup> y José Antonio García-Erce<sup>e,f,g,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>b</sup> Servicio de Apoyo a la Gestión Clínica y Continuidad Asistencial, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>c</sup> Navarrabiomed-Complejo Hospitalario de Navarra-UPNA, IDISNA, REDISSEC, Pamplona, Navarra, España

<sup>d</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital García Orcoyen, Estella-Lizarrza, Navarra, España

<sup>e</sup> Banco de Sangre y Tejidos de Navarra, Servicio Navarro de Salud, Osasunbidea, Pamplona, Navarra, España

<sup>f</sup> Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM), Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

<sup>g</sup> Grupo idiPAZ de «Investigación en PBM», Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2020

Aceptado el 12 de junio de 2020

On-line el 9 de julio de 2020

#### Palabras clave:

Grupos sanguíneos ABO

SARS-CoV-2

COVID-19

Factor de von Willebrand

Factores de riesgo

Coronavirus

### R E S U M E N

**Introducción:** La infección por SARS-CoV-2 presenta gran heterogeneidad clínica, desde asintomática hasta cuadros clínicos graves con un desenlace fatal. Algunos autores refieren el grupo sanguíneo ABO como posible marcador biológico de susceptibilidad para la enfermedad.

**Pacientes y métodos:** Se ha recogido a los pacientes ingresados con infección por COVID-19 y se ha analizado la incidencia por grupos en relación con la base poblacional de la Comunidad Foral de Navarra, así como sus principales complicaciones y evolución.

**Resultados:** Los pacientes de grupo O ingresados con infección por COVID-19 son proporcionalmente menos respecto a la base poblacional, sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Los grupos AB y B son un 38% más en el grupo de infectados que en la población. El grupo B ha presentado significación estadística en cuanto al número de complicaciones trombóticas junto con mayor tasa de ingreso en unidades de Cuidados Intensivos.

**Conclusión:** El estudio sugiere menor susceptibilidad a la infección de los pacientes de grupos O y mayor riesgo de complicaciones en el grupo B. Hacen falta estudios con mayor tamaño muestral para poder obtener resultados significativos.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Infection and thrombosis associated with COVID-19: Possible role of the ABO blood group

### A B S T R A C T

**Background:** SARS-CoV-2 infection is clinically very heterogeneous, varying from asymptomatic to severe clinical conditions with a fatal outcome. Some studies suggests that the ABO blood group could be a biological marker of susceptibility for the development of the disease.

**Patients and methods:** We collected data from patients admitted with COVID-19 infection who had ABO blood group recorded, and analyzed the incidence by groups, compared with the global population in Navarre, as well as their main complications and evolution.

**Results:** Group O was proportionally less represented in the hospitalized patients with respect to the global population, although the difference was not statistically significant. Group B had significantly higher rates of thrombotic complications and required more admissions in intensive care units.

#### Keywords:

Blood groups ABO

SARS-CoV-2

COVID-19

Von Willebrand factor

Risk factors

Coronavirus

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ja.garcia.erce@navarra.es, jagarciaerce@gmail.com (J.A. García-Erce).

**Conclusion:** The study suggests a lower susceptibility to infection in group O and a higher risk of complications in group B. Studies with a larger sample size are required in order to obtain significant results.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La infección por SARS-CoV-2, cursa mayoritariamente con sintomatología leve (80%), aunque la mortalidad aumenta (50%) en pacientes que precisan ingreso en unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con ventilación mecánica invasiva<sup>1</sup>. La mayor edad, el género masculino y ciertas enfermedades crónicas predisponen a mayor riesgo de infección y gravedad, y eventos tromboembólicos.

Algunos autores señalan al grupo sanguíneo ABO como posible marcador biológico de susceptibilidad a COVID-19, sugiriendo que personas de grupo O tienen menor probabilidad de infección<sup>2</sup>.

Los determinantes antigénicos ABO también se expresan en células de ciertos tejidos endoteliales y epiteliales como el sistema respiratorio. La presencia de antígenos A y B se relaciona con mayor susceptibilidad para infecciones, enfermedades cardiovasculares y cáncer, mientras que el grupo O suele asociarse con mayor resistencia a enfermedades<sup>3</sup>.

Los pacientes con COVID-19 presentan complicaciones trombóticas frecuentes, incluso utilizando profilaxis<sup>4</sup>. El factor de von Willebrand (VWF) es una glucoproteína vinculada con la hemostasia cuyos niveles plasmáticos están influidos por diversos factores, incluyendo los «loci» ABO, que condicionan aproximadamente el 30% de sus niveles plasmáticos totales<sup>5</sup>. Los pacientes del grupo O tienen niveles de VWF más bajos, pudiendo contribuir este hecho a que pacientes O afectados de COVID-19 tengan menos complicaciones trombóticas.

Nuestro objetivo es describir la distribución de la enfermedad COVID-19 y sus complicaciones por grupos sanguíneos en la población navarra e intentar dilucidar una posible relación con el grupo ABO.

## Pacientes y métodos

Analizamos a pacientes con COVID-19 (PCR frotis nasofaríngeo positiva) y grupo sanguíneo previamente documentado, ingresados en 2 centros públicos la primera quincena de abril del 2020.

Revisamos datos demográficos, parámetros analíticos y datos clínicos, incluyendo complicaciones infecciosas y trombóticas.

Los datos poblacionales de distribución de grupos sanguíneos ABO se extrajeron de la aplicación de gestión de donantes y transfusiones e-Delphyn BB versión 8.0.17.2 (Hemasoft®, Valladolid, España). Una base común y única para centros y servicios de transfusión de la red pública Navarra, que permite disponer de una muestra representativa de nuestra población.

Los datos analíticos se han revisado del programa Cobas® Infinity IT solutions versión 2.5.3.3596 (Roche Diagnostics [Schweiz] AG Industriestrasse 7 CH-6343 Rotkreuz) y los datos clínicos de la aplicación Historia Clínica Informatizada (propiedad del Servicio Navarro de Salud-Osansunbidea). La base de datos ha sido anonimizada cumpliendo la LOPD.

Para comparar la distribución por grupos sanguíneos, mostramos frecuencias y porcentajes de cada grupo sanguíneo en población general y en pacientes con COVID-19, calculando los riesgos relativos de pertenencia a cada grupo y el test de la chi al cuadrado para bondad de ajuste. Los datos demográficos y clínicos se describen mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y usando media y desviación típica o mediana y rango

intercuartílico en las variables cuantitativas. Las variables cuantitativas se compararon por grupo sanguíneo usando test Anova o test de Kruskal-Wallis y las variables categóricas mediante test de Fisher. Para estudiar diferencias en complicaciones por grupo se estimaron modelos logísticos multivariantes, ajustando por sexo y edad, y para estudiar la evolución analítica, modelos lineales ajustando por sexo, edad y grupo sanguíneo. Las comparaciones fueron bilaterales asumiendo un nivel de significación de 0,05. El análisis se realizó con programas IBM SPSS v. 25.0 y R software v.3.4.3. (Licencia SNS-O).

## Resultados

Analizamos a 226 pacientes con una edad media de 70,9 años, de los que un 17,9% ingresó en la UCI y un 16,3% falleció. El test de la chi al cuadrado para bondad de ajuste no muestra diferencias significativas en nuestra comunidad para la distribución del grupo ABO en población con COVID frente a población general (tabla 1). Observamos mayor porcentaje de grupos AB y B en pacientes, pero el efecto es no significativo y se trata de grupos con pocos casos. Uniendo los grupos AB y B, el p valor global de bondad de ajuste continúa sin ser significativo, pero la razón de riesgo o el riesgo relativo del grupo combinado AB + B está al borde de la significación, hay un 38% más de presencia de estos grupos en los pacientes con COVID que en la población general.

No se observan diferencias significativas en distribución por sexo, edad o grupo sanguíneo. Tanto las complicaciones respiratorias como los fallecimientos aumentan con la edad, pero sin diferencias significativas por grupo sanguíneo. Existe más riesgo de presentar otras infecciones en pacientes ingresados en UCI y en grupos AB-B (tablas 2 y 3).

Observamos asociación estadísticamente significativa entre complicaciones trombóticas e ingreso en UCI con grupo sanguíneo. El grupo B desarrolla más trombosis (28,6%) con una OR de 6,16 (1,75, 21,8) y precisa más ingreso en la UCI (38,1%), siendo el grupo O el que menos ingresa en la UCI. El dímero D aumenta más en el grupo A frente al O (diferencia significativa; beta = 2392,7) y el fibrinógeno aumenta significativamente más en grupos AB-B que en O (anexo, tabla suplementaria). No encontramos diferencias en complicaciones hemorrágicas, siendo poco valorable por escaso tamaño muestral.

## Discusión

En nuestra población el grupo menos prevalente entre los pacientes con COVID-19 ingresados y con menor incidencia de ingreso en la UCI es el O, observando mayor incidencia de infección por SARS-CoV-2 entre los grupos AB y B.

La herencia de los antígenos ABH está asociada con una predisposición a ciertas enfermedades o al riesgo de infecciones<sup>3</sup>. Hay estudios que relacionan el grupo B con asma grave<sup>6</sup>, mientras que los anticuerpos naturales anti-A se han descrito como protectores para ciertas infecciones. Al grupo O se le ha asignado también un papel protector frente a la malaria, mientras que el grupo B se asocia con mayor riesgo de infección grave por malaria.

La relación de los grupos ABO fue estudiada para otros coronavirus con hallazgos similares a los encontrados para SARS-CoV-2,

**Tabla 1**  
Comparativa distribución grupos sanguíneos población vs. pacientes con COVID-19

Grupo	COVID PCR + ingresado	Población general	Razón riesgo	p valor global <sup>a</sup>
A	99 (44,0%)	78.402 (43,0%)	1,02 (0,88, 1,19)	0,123
AB	10 (4,4%)	4.652 (2,6%)	1,74 (0,95, 3,20)	
B	19 (8,4%)	11.725 (6,4%)	1,31 (0,85, 2,02)	
O	97 (43,1%)	87.605 (48,0%)	0,90 (0,77, 1,04)	

<sup>a</sup> Test de la chi al cuadrado para bondad de ajuste.

**Tabla 2**  
Comparaciones de variables por grupo

Variable	A	AB	B	O	p valor
Edad	70,1 (15,1)	62,8 (18,6)	67,5 (10,8)	73,1 (14,5)	0,094 <sup>a</sup>
Linfocitos al diagnóstico	1.372,3 (2.487,2)	1.120 (528,7)	942,1 (561,1)	1.115,7 (571,1)	0,660 <sup>a</sup>
D-dímero	952,5 (1.040,3)	611,5 (1.085,5)	743,0 (1.354,0)	797,0 (746,3)	0,794 <sup>b</sup>
Fibrinógeno al diagnóstico	674,5 (159,1)	573,0 (169,2)	715,4 (238,7)	651,5 (158,1)	0,180 <sup>a</sup>
Linfocitos a la semana	1.583,5 (2.346,2)	1.200,0 (624,5)	1.235,3 (890,2)	1240,7 (763,7)	0,560 <sup>a</sup>
D-dímero a la semana	1.104,0 (1.688,0)	748,5 (1.141,0)	1.446,0 (6.323,0)	728,0 (1.135,5)	0,085 <sup>b</sup>
Fibrinógeno a la semana	620,0 (176,5)	657,6 (275,2)	800,6 (370,7)	642,7 (567,7)	0,516 <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>					
Mujer	41 (41,4%)	2 (20,0%)	5 (26,3%)	33 (34,0%)	0,391 <sup>c</sup>
Hombre	58 (58,6%)	8 (80,0%)	14 (73,7%)	64 (66,0%)	
<b>Complicaciones respiratorias</b>					
No	4 (4,4%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	5 (6,0%)	0,667 <sup>c</sup>
Sí	87 (95,6%)	8 (100,0%)	18 (94,7%)	78 (94,0%)	
<b>Complicaciones tromboticas</b>					
No	86 (94,5%)	6 (85,7%)	13 (68,4%)	75 (89,3%)	0,012 <sup>c</sup>
Sí	5 (5,5%)	1 (14,3%)	6 (31,6%)	9 (10,7%)	
<b>Complicaciones hemorrágicas</b>					
No	89 (97,8%)	7 (100,0%)	19 (100,0%)	79 (94,0%)	0,494 <sup>c</sup>
Sí	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (6,0%)	
<b>Otras infecciones</b>					
No	77 (84,6%)	6 (85,7%)	11 (57,9%)	60 (71,4%)	0,033 <sup>c</sup>
Sí	14 (15,4%)	1 (14,3%)	8 (41,2%)	24 (28,6%)	
<b>UCI</b>					
No	76 (83,5%)	7 (77,8%)	11 (57,9%)	76 (86,4%)	0,037 <sup>c</sup>
Sí	15 (16,5%)	2 (22,2%)	8 (42,1%)	12 (13,6%)	
<b>Fallecimiento</b>					
No	89 (89,9%)	8 (80,0%)	19 (100,0%)	83 (85,6%)	0,182 <sup>c</sup>
Sí	10 (10,1%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)	14 (14,4%)	

<sup>a</sup> Test Anova y los valores son media (desviación estándar).

<sup>b</sup> Test de Kruskal-Wallis y los valores son mediana (IQR).

<sup>c</sup> Test de Fisher.

encontrando menores tasas de infección en el grupo O<sup>7</sup>. El SARS-CoV-2 se replica en células epiteliales de vías respiratorias y digestivas con capacidad de sintetizar los epítomos de hidratos de carbono ABH, por lo que la proteína S de los viriones podría unirse a epítomos de hidratos de carbono A o B.

Los coronavirus son virus RNA cuyo dominio de unión presenta importantes similitudes con el receptor de la angiotensina 2 (ACE2). Los anticuerpos anti-A o anti-B naturales podrían unirse a la proteína S viral y bloquear su interacción con ACE2, proporcionando protección al bloquear la interacción entre el virus y su receptor. Un modelo matemático del 2008 sobre la dinámica de transmisión del virus indicó que el polimorfismo ABO podría contribuir a reducir sustancialmente la transmisión viral, afectando tanto al número de individuos infectados como a la cinética de la epidemia<sup>8</sup>.

Otro dato interesante observado es el mayor porcentaje de complicaciones tromboticas diagnosticadas en el grupo B (28,6%), coincidiendo también con una mayor proporción de ingreso en la UCI (38,1%). El análisis evolutivo del dímero D en estos pacientes muestra un aumento mayor a la semana del ingreso en el grupo A y un aumento del fibrinógeno mayor en los grupos AB y B frente al O. Los sujetos de grupo O tienen un título de factor VIII y de VWF inferior a la media que podría justificarlo<sup>9</sup>. Los pacientes con COVID-19

fallecidos presentaban niveles elevados de dímero D significativamente mayores y el 71,4% de los fallecidos cumplían criterios de coagulación intravascular diseminada frente al 0,6% de los que sobrevivieron a la infección<sup>6</sup>. Si se confirma la relación del grupo ABO con los niveles de dímero D con estudios más amplios, el grupo ABO podría utilizarse también como factor de riesgo de forma similar a lo que sugiere el estudio de Zhou et al., que concluye que un valor de dímero D superior a 1 µg/l permitiría identificar a pacientes con peor pronóstico en estadios tempranos<sup>10</sup>.

Concluimos que es posible que exista una relación entre el grupo sanguíneo y la predisposición a la COVID-19 y a sus complicaciones, con menor incidencia en el grupo O y una peor evolución de los pacientes del grupo B. No obstante, consideramos que se trata de un estudio de tamaño modesto sobre una población ubicada en un ámbito geográfico limitado, que llama a la realización análisis multicéntricos con mayor tamaño muestral.

## Ética

No se ha experimentado con animales. Se respetó la Declaración de Helsinki.

**Tabla 3**  
Complicaciones por grupos

Respiratorias			
Variable	Categoría	OR (IC del 95%)	p valor
Edad		0,93 (0,87, 0,99)	0,023
Sexo	Hombre	Ref	0,775
	Mujer	0,82 (0,21, 3,16)	
Grupo	O	Ref	0,958
	A	1,22 (0,31, 4,84)	
	AB-B	1,01 (0,10, 9,82)	
Trombóticas			
Variable	Categoría	OR (IC del 95%)	p valor
Edad		0,99 (0,96, 1,02)	0,627
Sexo	Hombre	Ref	0,970
	Mujer	0,98 (0,36, 2,65)	
Grupo	A	Ref	0,017
	AB-B	6,16 (1,75, 21,8)	
	O	2,09 (0,67, 6,54)	
Otras infecciones			
Variable	Categoría	OR (IC del 95%)	p valor
Edad		0,99 (0,97, 1,01)	0,254
Sexo	Hombre	Ref	0,114
	Mujer	1,74 (0,88, 3,48)	
Grupo	A	Ref	0,035
	AB-B	3,05 (1,11, 8,39)	
	O	2,36 (1,11, 5,01)	

Ref: referencia; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Se ha solicitado una exención del consentimiento informado para la recogida de datos retrospectivos de pacientes que siguen vivos, han fallecido o se han perdido para el seguimiento. Los autores justifican dicho proceder basándose en 2 premisas: la primera de ellas es que en el momento de recopilación de los datos de este estudio varios pacientes han fallecido. La segunda es que los investigadores consideran que, incluso aunque se pueda hacer un esfuerzo por localizar a los pacientes vivos, ponerse en contacto con ellos o con los familiares de pacientes ya fallecidos supone una carga emocional innecesaria y no lo consideran justificado, ya que el estudio se basa en la recogida observacional retrospectiva de los datos ya disponibles y no tiene implicaciones terapéuticas ni pronósticas para los pacientes.

### Financiación

Ninguna para este trabajo.

### Conflicto de intereses

Ninguno para este trabajo. Realizado por iniciativa propia sin presión comercial.

### Agradecimientos

Al equipo de soporte informático de Hemasoft® por la explotación de los datos, a la técnica de laboratorio doña Blanca Apestequia y al Dr. D. José Manuel Sánchez, del Servicio de Hematología y Hemoterapia, por su colaboración en la recogida de datos.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.020>.

### Bibliografía

- Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 case from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 susceptibility. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.20031096v2>.
- Gillmiyarova FN, Kolotyeva NA, Kuzmicheva YI, Gussyakova OA, Borodina IA, Baisheva GM, et al. Blood group and human diseases. *Klin Lab Diagn*. 2020;65:216–21. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-216-221>.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094–9. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>. PMID: 32220112.
- Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, Padrini R, Sartorello F, Pontara E, et al. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood*. 2008;111:3540–5.
- Uwaezuoke SN, Eze JN, Ayuk AC, Ndu IK. ABO histo-blood group and risk of respiratory atopy in children: A review of published evidence. *Pediatric Health Med Ther*. 2018;9:73–9.
- Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PK, Ng MH, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2005;293(29312):1450–1.
- Guillon P, Clément M, Sebille 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;18:1085–93.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1089–98. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).