



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

GRADO EN MEDICINA

**“IMPACTO DEL GRUPO SANGUÍNEO SOBRE LA
RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES COVID”**

AUTOR

González González, Álvaro

TUTORES

Dra. Gómez Sánchez, Esther

Dr. Tamayo Velasco, Álvaro

Trabajo de Fin de Grado 2020-2021

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 COVID19.....	6
1.2 Importancia del grupo sanguíneo ABO.....	6
1.3 Grupo sanguíneo ABO e infección por SARS-COV2.....	7
1.4 Aplicaciones del grupo sanguíneo ABO en pacientes COVID.....	8
2. OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo principal	9
2.2 Objetivos secundarios.....	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
3.1 Selección de los pacientes.....	9
3.2 Grupo sanguíneo.....	10
3.3 Análisis de citoquinas.....	10
3.4 Análisis estadístico.....	10
4. RESULTADOS.....	11
4.1 Características de los pacientes incluidos en el estudio.....	11
4.2 Perfil inflamatorio según el grupo sanguíneo ABO.....	13
4.3 Regresión logística multivariante riesgo intubación-mortalidad.....	14
5. DISCUSIÓN.....	15
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19
8. ANEXOS.....	23

RESUMEN

Introducción

Desde el principio de la pandemia de COVID-19, se encontró un mayor riesgo de infección por SARS-COV2 y gravedad de la enfermedad para el grupo A y menor para el grupo O (18,21) (22–25). Sabiendo el papel que juega la respuesta inflamatoria en la gravedad de la COVID-19 el objetivo de este estudio es describir el perfil inflamatorio por medio de variables analíticas y cuatro citoquinas según el grupo sanguíneo ABO en pacientes con COVID-19, determinar la influencia del grupo sanguíneo en la severidad por COVID-19, y cuáles pueden ser las variables inflamatorias principalmente involucradas.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo que incluyó muestras sanguíneas de 108 pacientes diagnosticados de COVID-19 e ingresados en el Hospital Clínico Universitario (Valladolid, España) entre el 24 de Marzo y el 11 de Abril de 2020. Se dividió a los pacientes en dos grupos según el grupo ABO: I Grupo O (n=35) y II. Grupo (A/B/AB) (n=73). Variables analíticas y parámetros clínicos fueron recogidos de cada paciente. Además se realizó el análisis de 4 citoquinas mediante la técnica Luminex. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 24.

Resultados

Las cuatro citoquinas analizadas (IFN- α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α) tuvieron una mayor expresión en el grupo sanguíneo O que en el grupo sanguíneo no O, tres de ellas de forma significativa. En un análisis multivariante ajustado por edad y sexo utilizando las cuatro citoquinas (IFN- α , IL1- β , IL-6 y TNF- α), se observó que la citoquina que mejor diferenció entre grupos sanguíneos A/B/AB vs O fue la IL1- β (OR=1,070; IC95% 1,010-1,134; p valor<0,022). El análisis univariante ajustado por edad y sexo asoció de manera significativa menor riesgo de intubación-mortalidad (OR= 0,393; IC95% 0,156-0,988; p<0,047) en el grupo sanguíneo O, mostrando resultados límite en el análisis de regresión multivariante. Sin embargo, no se encontraron parámetros analíticos rutinarios que fuesen capaces de diferenciar los grupos sanguíneos en la COVID-19.

Conclusiones

Nuestro estudio muestra como los pacientes de grupo sanguíneo O presentan de manera significativa niveles más elevados de IL1- β , IL-6 y TNF- α con respecto al resto de grupos sanguíneos. La citoquina que mejor diferenció entre el grupo sanguíneo O y

el resto fue IL1- β . El grupo O asoció menor riesgo de intubación o mortalidad que el resto de grupos y las citoquinas más implicadas en ese riesgo fueron IL1- β y TNF- α . No se encontraron parámetros analíticos rutinarios que fuesen capaces de diferenciar los grupos sanguíneos en la COVID-19

1. INTRODUCCIÓN

1.1 COVID-19

A finales de Diciembre de 2019, llegaban las primeras noticias, desde la ciudad china de Wuhan, de un nuevo coronavirus causante de neumonía que más tarde se convertiría en una amenaza de salud pública mundial (1). El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaraba la emergencia de salud pública de importancia internacional y finalmente, el 11 de marzo la pandemia (2). La COVID-19 está causada por el virus SARS-COV-2, un beta coronavirus de la familia del SARS-COV-1 con el que comparte menos del 80% de su secuencia genómica (3). Este virus tiene una proteína llamada espícula o “spike” (S) que le sirve para unirse al receptor ACE-2 de las células de nuestro organismo (4). Se sabe de hecho, que los órganos y tejidos más afectados son aquellos que tienen una mayor expresión de este receptor (5).

La sintomatología es leve o no produce síntomas en la mayoría de los pacientes, pero en un 15-20% la enfermedad se puede agravar provocando diferentes cuadros clínicos (6,7). Esta enfermedad se caracteriza por neumonía y puede dar complicaciones como el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) (8) o cuadros inflamatorios en distintos órganos que pueden llegar a provocar un fallo multiorgánico (9). De hecho, en estos pacientes se ha descrito una reacción inflamatoria excesiva y mal regulada llamada tormenta de citoquinas o “cytokine storm”(5)

Diversos factores de riesgo predisponen a sufrir un peor curso de la enfermedad. Algunos de estos factores de riesgo son la edad, el sexo, y las enfermedades crónicas preexistentes (10,11), como la obesidad, la diabetes, el cáncer o la inmunosupresión, entre otras (12).

1.2 Importancia del grupo sanguíneo ABO

Desde que a principios del siglo XX Landsteiner descubrió el sistema ABO (13), éste ha sido relacionado con muchas enfermedades como la enfermedad cardiovascular, las enfermedades infecciosas o el cáncer (14). Además de los eritrocitos, muchas otras células de nuestro organismo expresan los antígenos del sistema ABO, como son las plaquetas, las células endoteliales o las neuronas (15).

Es sabido también, que los grupos sanguíneos A, B, AB y O poseen anticuerpos anti-A, anti-B, ninguno, o anti-A y anti-B, respectivamente (15). Este sistema tiene una importancia fundamental en las donaciones de sangre y explica que el grupo O sea el donante universal y el grupo AB el receptor universal (16,17).

El grupo sanguíneo de la población cubierto por nuestro hospital fue del 42% para el grupo A, 8% para el grupo B, 3% para el grupo AB y 47% para el grupo O.

1.3 Grupo sanguíneo ABO e infección por SARS-COV2

Desde el principio de la pandemia, se encontró un mayor riesgo de infección por SARS-COV2 para el grupo A y menor para el grupo O (18). A partir de entonces, se han publicado algunos estudios sobre ello que han puesto de manifiesto que podría haber una asociación estadística entre el grupo sanguíneo ABO y la infección por SARS-COV2, así como la gravedad de la enfermedad (19), mientras otros no han encontrado esa relación con la gravedad (20).

En resumen, el grupo O podría estar asociado con un menor riesgo de infección, y con una enfermedad más leve que los grupos no O (21). La literatura científica al respecto ha crecido en los últimos meses, y cada vez hay más evidencia que sugiere que el grupo O podría tener relación con una menor gravedad de la COVID-19 (22–25), aunque considerando la heterogeneidad y el aún limitado número de estudios, son necesarios más estudios de calidad para confirmarlo (11).

Hasta la fecha, se han planteado diversas hipótesis sobre los mecanismos que podrían explicar una relación entre el grupo ABO y la infección por SARS-COV2, así como con la gravedad de la enfermedad (21).

La primera hipótesis es el papel de los anticuerpos anti-A. Se ha planteado que los anticuerpos anti-A en los individuos con grupo O se unen a la ACE-2, receptor que usa el virus para entrar en nuestras células (4, 21). Otra hipótesis es que los anticuerpos anti-A del grupo O impedirían la unión uniéndose al antígeno A en la misma espícula (S) del virus (21).

Por ejemplo, si el virus infectase a una persona con el grupo A, éste expresaría el antígeno A en su superficie e infectaría con mayor facilidad a personas con el grupo A o AB que no tienen anticuerpos anti-A. Por otro lado, si infectase a personas con el grupo B ó O que, sí tienen anticuerpos anti-A, se podría dificultar o impedir la entrada del virus en la célula (15,26).

Otra hipótesis que se ha planteado es que los pacientes del grupo A tienen niveles más elevados de VWF (Factor de Von Willebrand) y factor VIII, contribuyendo así al riesgo tromboembólico y por lo tanto de padecer una enfermedad más grave (21). Además, se ha visto que una mayor actividad de ACE-1 en pacientes del grupo A podría predisponer también a complicaciones cardiovasculares en la enfermedad grave por COVID-19 (21).

1.4 Aplicaciones del grupo ABO en pacientes COVID.

Como hemos mencionado anteriormente (**ver 1.2**), muchas células de nuestro organismo expresan los antígenos ABO.

El grupo ABO ya ha sido previamente relacionado con algunas enfermedades infecciosas como los norovirus, la hepatitis B, el chikungunya, la malaria, el cólera, la tuberculosis, E. Coli o H. Pylori (17,21,27). Otras patologías como el cáncer se han relacionado también con el grupo ABO. Por ejemplo, se sabe que el cáncer gástrico es más prevalente en individuos con grupo A, y el de páncreas en individuos con grupo A, B o AB (21). También durante la epidemia anterior del SARS-COV1, se observó que el ABO podría contribuir a la enfermedad, siendo de menor susceptibilidad los individuos con el grupo O (28).

Puesto de manifiesto el papel que juega la respuesta inmunitaria en la gravedad de la COVID-19 (8,10,19,29–34) y los recientes hallazgos de que el grupo sanguíneo ABO podría jugar un papel tanto en el desarrollo de la infección como de su gravedad (18,19), relacionar la respuesta inmunitaria mediante el perfil inflamatorio de citoquinas con el grupo sanguíneo ABO del paciente es algo que puede aportarnos información nueva y sobre lo que apenas hay literatura (19). El papel de estas citoquinas relacionadas con la respuesta inflamatoria en la COVID-19 y su posible relación con un determinado grupo sanguíneo es algo sobre lo que hay muchas incógnitas todavía. Por un lado, sabemos que los pacientes con enfermedad grave presentan una respuesta inmunitaria excesiva y mal regulada que conduce a una cascada inflamatoria denominada “tormenta de citoquinas”(5). Por otro lado, una respuesta inmunitaria precoz se asocia con una eliminación viral más rápida y una enfermedad más leve (35).

Ser capaces de identificar si un determinado grupo sanguíneo se asocia a un mayor riesgo de tener una respuesta inflamatoria excesiva o por el contrario de una respuesta inmunitaria precoz y eficaz en la eliminación del virus podría ser importante de cara a poder predecir la evolución de los pacientes COVID, estratificar su riesgo mediante escalas pronósticas o establecer un tratamiento precoz.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal:

Describir el perfil inflamatorio por medio de variables analíticas y cuatro citoquinas según el grupo sanguíneo ABO en pacientes con COVID-19.

2.2 Objetivos secundarios:

Determinar la influencia del grupo sanguíneo en la severidad por COVID-19 y cuáles pueden ser las variables inflamatorias principalmente involucradas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Selección de los pacientes

Se reclutaron prospectivamente a un total de 108 pacientes mayores de 18 años, que fueron diagnosticados de COVID-19 y admitidos en el Hospital Clínico Universitario (Valladolid, España) entre el 24 de marzo y el 11 de abril de 2020. Se recogieron muestras de todos ellos tras su ingreso hospitalario con tubos de citrato de las analíticas rutinarias de coagulación del hospital.

Todos los pacientes tuvieron un resultado positivo en infección por SARS-COV-2 confirmado por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en muestras de exudado nasofaríngeo. No se incluyeron a pacientes con cualquier otra infección en el momento del diagnóstico de COVID-19 ó a aquellos con enfermedades crónicas terminales. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos de cada paciente.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital (CEIm) y se obtuvo la aprobación de todos los participantes del estudio (cod: 21-2173).

Este estudio siguió las normas éticas de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

3.2 Grupo sanguíneo

La determinación del grupo sanguíneo se realizó utilizando las muestras en un analizador totalmente automatizado (sistema automatizado Erytra para la determinación de grupo sanguíneo) utilizando tecnología DG Gel.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: I. Grupo sanguíneo O (n=35) y II. Grupo sanguíneo no O (A/ B/ AB, n=73).



3.3 Análisis de citoquinas

La cuantificación de mediadores solubles se realizó utilizando las alícuotas de plasma anteriores. Fueron analizadas cuatro citoquinas mediante la técnica Luminex.

3.4 Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticos descriptivos para resumir los datos demográficos, clínicos y analíticos. Las variables categóricas se expresaron en número total y en porcentaje $\{(n), (\%)\}$ y se detectó la significación mediante el test Chi cuadrado. Las variables continuas se expresaron mediante la mediana y el rango intercuartílico $\{\text{Mediana}, (\text{IQR})\}$ y la significación se detectó con la prueba U de Mann Withney.

Para evaluar si el grupo ABO se relacionaba con la severidad y un determinado perfil de citoquinas (**ver 4. RESULTADOS**), los pacientes se dividieron en dos grupos: I: Grupo sanguíneo O y II: Grupo sanguíneo no O (A /B/AB).

La variable principal fue grupo sanguíneo O (variable dicotómica). La fuerza de cada citoquina para definir los diferentes perfiles de acuerdo con el grupo sanguíneo se evaluó en modelos de regresión univariante ajustados por edad y sexo.

Después, se realizó un modelo multivariante que incluyó a las citoquinas que obtuvieron un p valor < 0,1 en los análisis univariantes. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 24.

4. RESULTADOS

4.1 Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Durante el estudio se incluyeron a 108 pacientes con diagnóstico de COVID19, de los cuales n=47 (43,5%) fueron varones. Se dividieron a los pacientes en dos grupos según su grupo sanguíneo: I. Grupo A/B/AB (n=73, 67,6%) y II: Grupo O (n=35, 32,4%).

No se observaron diferencias significativas en edad, sexo o comorbilidades entre los pacientes. Se detectaron diferencias significativas en la necesidad de ventilación mecánica invasiva, que fue mayor en el grupo A/B/AB que en el grupo O (35,6% vs 17,1%, p= 0,019). Además, el grupo A/B/AB tuvo una mayor estancia hospitalaria (33±25 días vs 26,5±39 días, p=0,053) y mayor riesgo de mortalidad a los 28 días (23,3% vs 8,6%, p=0,065), siendo ambos p valores borderline. El grupo O tuvo menores niveles de bilirrubina total (p=0,011) y mayor número de linfocitos (p=0,057) que el grupo A/B/AB. En la **Tabla 1** se describen las características clínicas y analíticas de los pacientes según el grupo sanguíneo.

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes.

	Grupo A/B/AB (N=73)	Grupo O (N=35)	p valor
Edad, en años [mediana (IQR)]	71,5 (68)	64,50 (66)	0,226
Sexo masculino [n (%)]	33 (47,1)	14 (41,2)	0,566
-Comorbilidades [n (%)]			
Fumador	5(6,8)	4(11,4)	0,467
Enfermedad coronaria	7 (9,5)	3(8,6)	0,864
Fibrilación auricular	8(11,0)	4(11,4)	0,942
Diabetes	14(18,2)	5(14,3)	0,646
Enfermedad neurológica	1(1,4)	1(2,9)	0,545
Ictus	2(2,8)	1(2,9)	0,545
Hipertensión	37(50,7)	13(37,1)	0,187
Hepatopatía	2(2,7)	0(0,0)	0,323
Obesidad	7(9,6)	3(8,6)	0,864
EPOC	12(16,4)	4(11,4)	0,549
Enfermedad Renal Crónica	3(4,1)	0(0,0)	0,549
-Laboratorio [mediana (IQR)]			
Glucemia (mg/dL)	145 (105)	148 (87,5)	0,815
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,6)	0,8 (0,3)	0,105
Bilirrubina total (mg/dL)	1,0 (1,1)	0,7 (0,3)	0,011
Leucocitos (×10⁹/L)	7,3 (4,5)	7,1 (4,9)	0,841
Linfocitos (×10⁹/L)	0,7 (0,6)	0,8 (1,0)	0,057
Neutrófilosl (×10⁹/L)	5,7 (4,4)	5,7 (5,1)	0,939
Procalcitonina (ng/ml)	0,1 (0,3)	0,1 (0,2)	0,415
Plaquetas (×10⁹/L)	273 (148)	301,5 (167)	0,343
PCR (mg/L)	42,0 (61)	34,5 (30)	0,348
Ferritina (µg/L)	1000 (1247)	920,0 (927)	0,220
Dímero-D (mg/L)	872,5 (1219)	770 (1003)	0,690
Lactato (mmol/L)	2,2 (1,0)	2,9 (0,9)	0,672
-Parámetros hospitalarios			
Ventilación mecánica invasiva, [n (%)]	26 (35,6)	6 (17,1)	0,019
Estancia en el hospital, [días, mediana (IQR)]	26,5 (39)	33 (25)	0,053
Estancia en UCI, [días, mediana (IQR)]	19 (16)	19 (21)	0,947
-Mortalidad, [n (%)]			
Mortalidad día 28	17(23,3)	3(8,6)	0,065

Las variables continuas son representadas como (mediana, (rango intercuartílico, IQR)). Las variables categóricas son representadas como (%), (n). Abreviaturas EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica, PCR= proteína C reactiva, UCI= unidad de cuidados intensivos. Se consideraron significativas las diferencias con una $p < 0,05$ y borderline aquellas con $0,05 < p < 0,1$.

4.2 Perfil inflamatorio según el grupo sanguíneo ABO

Se analizaron cuatro citoquinas para describir el perfil inflamatorio de los pacientes. Las cuatro citoquinas analizadas fueron IFN- α , IL-1 β , IL-6 Y TNF- α . Las muestras de análisis de estas citoquinas fueron recogidas durante el segundo y tercer día de ingreso de los pacientes en el hospital.

Las cuatro citoquinas analizadas (IFN- α , IL1- β , IL-6 y TNF- α) tuvieron una mayor expresión en el grupo sanguíneo O que en el grupo sanguíneo no O (A/B/AB) como se muestra en la Figura 1.

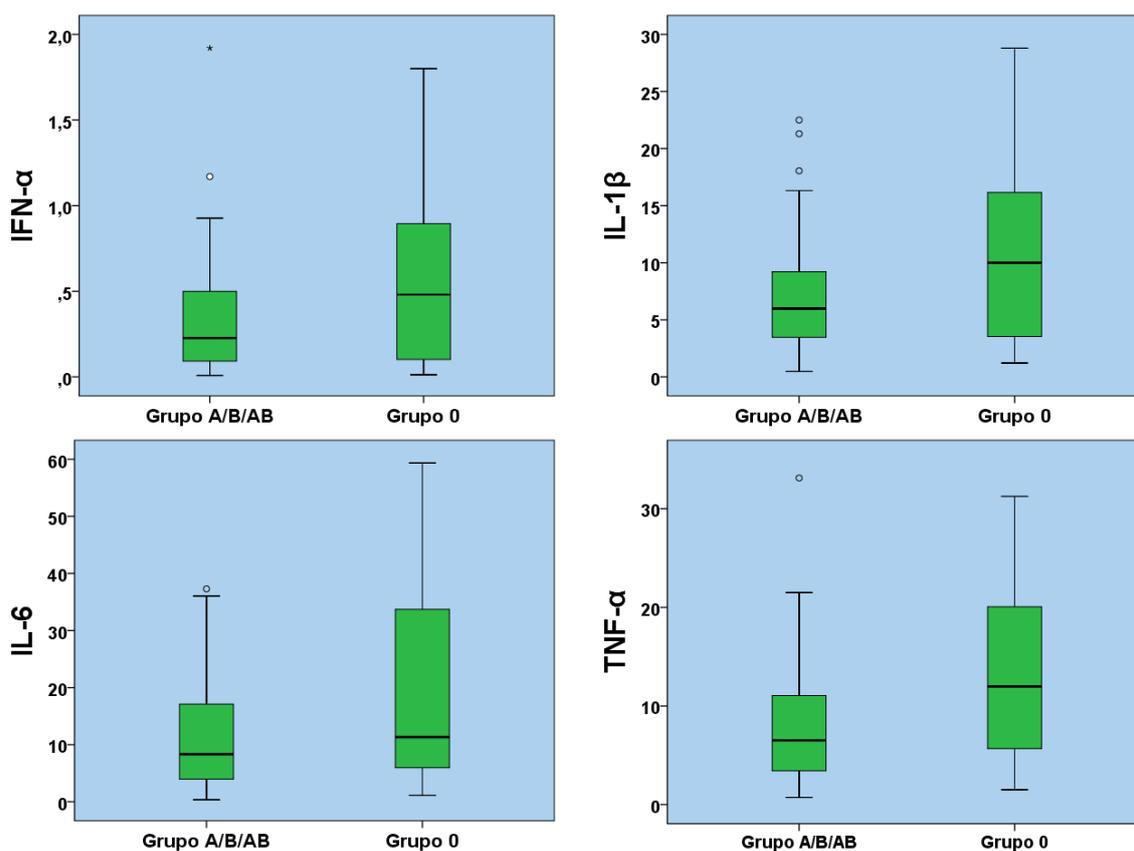


Figura 1: Box plots de las cuatro citoquinas analizadas en relación con la respuesta inflamatoria: Niveles de citoquinas medidos en pg/mL según el grupo sanguíneo A/B/AB vs grupo sanguíneo O Arriba izq: IFN α , arriba dcha: IL1- β , abajo izqda: IL-6, abajo dcha: TNF- α

Posteriormente, se realizó un análisis multivariante ajustado por edad y sexo utilizando las cuatro citoquinas (IFN- α , IL1- β , IL-6 y TNF- α) y se observó que la citoquina que mejor fue capaz de diferenciar entre grupos sanguíneos A/B/AB vs O fue la IL1- β (OR=1,070; IC95% 1,010-1,134; p valor<0,022).

Para relacionar el riesgo de severidad, medido en riesgo de mortalidad e intubación, según el grupo sanguíneo ABO se realizó primero un análisis univariante (**ver 8. ANEXOS, Tabla 3**) ajustado por edad y sexo obteniendo para el grupo O (OR= 0,393; IC95% 0,156-0,988; p<0,047)

4.3 Regresión logística multivariante riesgo intubación-mortalidad

Por último se realizó un análisis de regresión logística multivariante (**Tabla 2**). Se definió el grupo sanguíneo O como la variable principal y se utilizaron las tres citoquinas que de forma significativa tuvieron una mayor expresión en el grupo sanguíneo O que en el grupo sanguíneo no O como variables de ajuste. Se definió la gravedad como el riesgo de los pacientes en llegar a requerir intubación o de fallecer.

Se observó (**Tabla 2**) que el grupo sanguíneo O no permaneció en este análisis multivariante pero sin embargo mostró una tendencia a un menor riesgo de intubación-mortalidad. (OR= 0,387, IC 95% 0,137-1,091, p valor < 0,073)

Tabla 2: Análisis de regresión logística multivariante riesgo intubación-mortalidad.

	p valor	OR	IC 95%	
Grupo O	0,073	0,387	0,137	1,091
IL1- β	0,016	0,835	0,720	0,967
IL-6	0,078	1,027	0,997	1,059
TNF- α	0,019	1,105	1,017	1,200

OR= Odds Ratio IC95%= Intervalo de confianza al 95%.

5. DISCUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia distintos estudios mostraron una relación entre una menor gravedad de la COVID-19 y los pacientes con grupo sanguíneo O (22–25). Por otro lado, el papel de la respuesta inmunitaria juega un papel en la gravedad de esta enfermedad (8,10,19,29–34). Una respuesta inmune precoz y bien regulada ayudaría a eliminar la infección,(35) mientras que una respuesta inflamatoria excesiva generaría una cascada inflamatoria que conduciría a cuadros más graves (5).

En este estudio prospectivo el objetivo fue precisamente caracterizar el perfil inflamatorio mediante la medición de cuatro citoquinas de esa respuesta inflamatoria (IFN- α , IL1- β , IL-6 y TNF- α) basándose en el grupo sanguíneo ABO de pacientes con COVID-19, dividiendo a los pacientes en dos grupos I: Grupo O y II:Grupo no O (A/B/AB).

Los resultados mostraron que las cuatro citoquinas analizadas (IFN- α , IL1- β , IL-6 y TNF- α) tuvieron niveles más elevados en los pacientes con grupo sanguíneo O que en los pacientes con grupo sanguíneo A/B/AB (**ver Figura 1**). Sin embargo no se encontraron parámetros analíticos rutinarios que fuesen capaces de diferenciar los grupos sanguíneos en el COVID-19. En un análisis multivariante se demostró que la IL1- β fue la citoquina que mejor diferenció entre el grupo sanguíneo O y el grupo sanguíneo A/B/AB. (OR=1,070; IC95% 1,010-1,134; p valor<0,022). Se realizó además un análisis univariante ajustado a edad y sexo que demostró que el grupo sanguíneo O tiene 2,54 veces menos riesgo de intubación/mortalidad que el grupo sanguíneo A/B/AB. (OR= 0,393; IC95% 0,156-0,988; p<0,047). A pesar de que no permaneció en el análisis multivariante ajustado con las cuatro citoquinas analizadas (IFN- α , IL1- β , IL-6 y TNF- α) el grupo O mostró una tendencia a menor riesgo de intubación/mortalidad (**ver Tabla 2**) Las citoquinas que parecieron más implicadas en la gravedad de la enfermedad medida ésta como el riesgo de intubación/mortalidad fueron la IL1- β y TNF- α (**ver Tabla 2**). No se observaron diferencias entre los grupos sanguíneos en ningún marcador inflamatorio salvo en las citoquinas. Tampoco hubo diferencias en edad y sexo entre los grupos sanguíneos (**ver Tabla 1**). Sin embargo en la cohorte de pacientes ingresados en nuestro hospital se encontró un aumento de pacientes con el grupo A (54,6%) y una disminución significativa en los pacientes con el grupo O (32,4%). El grupo O no sólo se asoció a un menor riesgo de mortalidad o ventilación mecánica, si no también a la necesidad de ingreso hospitalario.

Algunos estudios han puesto de manifiesto que el grupo sanguíneo O se asocia con una menor gravedad (22–25). Nuestro análisis está en línea con los resultados de estos estudios y confirmó que el riesgo de gravedad medido en riesgo de intubación/mortalidad fue 2,54 veces menor en los pacientes con grupo sanguíneo O que en aquellos que no eran O y eran A,B o AB. (OR= 0,393; IC95% 0,156-0,988; $p<0,047$). Apenas se han realizado estudios sobre la caracterización del perfil inflamatorio mediante las citoquinas y su relación con un determinado grupo sanguíneo ABO. Uno de los pocos estudios (Hoiland et al., 2020) realizado sobre ello “*no encontró diferencias entre el perfil de citoquinas estudiado y el grupo sanguíneo ABO de los pacientes*” (19) pero a pesar de la ausencia de diferencias significativas, “*la diferencia de seis veces en la mediana de IL6 entre los grupos A o AB y B o O sugiere que es demasiado pronto para ignorar la respuesta inmune del huésped como factor que pueda afectar de forma diferencial la gravedad de la COVID19 entre grupos sanguíneos ABO*” (19). Así, nuestro estudio mostró unos niveles más altos de las cuatro citoquinas medidas (IFN- α , IL1- β , IL-6 y TNF- α) en pacientes con grupo sanguíneo O, de las cuales tres de forma significativa. De ellas IL1- β se asoció al grupo sanguíneo O y fue la que mejor discriminó entre grupos sanguíneos, (OR=1,070; IC95% 1,010-1,134; p valor<0,022).

A pesar de que parece claramente que el grupo sanguíneo ABO está relacionado con la gravedad de la enfermedad COVID-19, los mecanismos por los que esto sucede no están claros. Además de las hipótesis sobre los mecanismos ya mencionados anteriormente de los anticuerpos anti-A y la entrada a la célula dificultando la infección (**ver 1. INTRODUCCIÓN**), la relación entre la gravedad con el grupo ABO parece ser más compleja de explicar. Tampoco está claro si un determinado grupo ABO está relacionado con mayores niveles de citoquinas en relación a la respuesta inflamatoria, y mucho menos aún el mecanismo que lo explicaría, por lo que más estudios en un futuro deberían intentar explicar esos mecanismos.

Un posible mecanismo fisiopatológico por el cual se explicaría nuestro hallazgo de una mayor elevación de las cuatro citoquinas analizadas (IFN- α , IL1- β , IL-6 y TNF- α) en el grupo sanguíneo O que en el grupo sanguíneo A/B/AB (**ver Figura 1**) podría ser el siguiente:

Como hemos mencionado (**ver 4.2**), las muestras de citoquinas analizadas fueron tomadas el segundo día de ingreso de los pacientes. Una hipótesis podría ser que una activación precoz del sistema inmune con una elevación temprana de las citoquinas

podría ayudar a eliminar la infección y a tener una enfermedad más leve en el grupo O (35).

Por el contrario, los pacientes con un nivel más bajo de citoquinas al inicio de la infección que serían aquellos grupos no O (A/B/AB) tendrían una respuesta inmune más deficiente (37,38).

Como hemos mencionado anteriormente, el SARS-COV-2 se une al receptor ACE-2 de las células pulmonares (4). Este receptor participa también en el sistema renina-angiotensina-aldosterona de tal forma que después de la endocitosis del virus, se produciría una regulación a la baja “downregulation” del receptor y como consecuencia una acumulación de angiotensina II (39) .

Los anticuerpos anti-A presentes en el grupo sanguíneo O se unirían al receptor ACE2 y lo bloquearían (40) haciendo así una inhibición competitiva con SARS-COV2 por el receptor ACE-2, produciéndose una mayor regulación a la baja “downregulation” del receptor y una mayor acumulación de angiotensina II. La angiotensina II activaría citoquinas como IL1- β o TNF- α (41) favoreciendo así una mayor respuesta inflamatoria contra el virus y una menor carga viral, lo que podría explicar una enfermedad más leve en los pacientes con grupo sanguíneo O.

En nuestro estudio existen algunas limitaciones que se exponen a continuación:

El estudio se realizó en un único centro, por lo que generalizar los resultados del mismo se ve limitado y la muestra utilizada fue pequeña (n=108 pacientes)

Este estudio ha intentado describir el perfil inflamatorio por medio de citoquinas según el grupo sanguíneo ABO, de identificar esas citoquinas que mejor distingan entre los grupos y relacionar a éstas con la gravedad de los pacientes COVID. Es posible que el grupo sanguíneo ABO tenga una relación con la respuesta inflamatoria en pacientes COVID. Un distinto perfil y/o un mayor nivel de citoquinas al inicio de la infección podría explicar una mayor eliminación del virus y en consecuencia, una menor gravedad en el grupo O que en el resto de grupos sanguíneos (35).

Identificar las citoquinas que puedan predecir una mejor o una peor evolución podría ser útil para estratificar a los pacientes según su riesgo de enfermedad leve o grave e incluso supervivencia. Ser capaces de predecir esta gravedad de la enfermedad por COVID-19 mediante el perfil inflamatorio correspondiente a un determinado grupo sanguíneo de los pacientes puede ser una herramienta útil y sencilla forma de estratificación pronóstica debido al bajo coste de los test, la rapidez y fácil accesibilidad actual al grupo sanguíneo ABO (39).

A pesar de todo, son necesarios más estudios que confirmen que un determinado perfil inflamatorio y/o un mayor nivel de citoquinas al inicio de la infección explique una mayor eliminación del virus y en consecuencia, una menor gravedad en el grupo O, y además razonen sobre los mecanismos subyacentes a las diferencias en el perfil inflamatorio entre los distintos grupos sanguíneos. Estos futuros estudios deberían ser idealmente multicéntricos y con una muestra de pacientes mayores al nuestro.

6. CONCLUSIONES

En concordancia con los objetivos planteados y conforme a los resultados obtenidos se ha llegado a las siguientes conclusiones:

A. No se encontraron parámetros analíticos rutinarios que fuesen capaces de diferenciar los grupos sanguíneos en el COVID-19.

B. Tres de las cuatro citoquinas analizadas se asociaron significativamente al grupo sanguíneo O, éstas citoquinas fueron IL1- β , IL-6 y TNF- α .

C. La citoquina que mejor diferenció entre grupo sanguíneo O y el resto de grupos (A/B/AB) fue IL1- β .

D. Los pacientes del grupo sanguíneo O tuvieron 2,54 veces menor riesgo de ser intubados o de fallecer que el resto de grupo sanguíneos (A/B/AB)

E. Las citoquinas que tuvieron una mayor implicación en el riesgo de intubación o mortalidad fueron IL1- β y TNF- α .

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):470-3.
2. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [citado 17 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
3. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. mayo de 2020;581(7807):215-20.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. abril de 2020;26(4):450-2.
5. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol*. septiembre de 2020;10(9):200160.
6. informeunanodecoronavirus2020.pdf [Internet]. [citado 18 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Documents/informeunanodecoronavirus2020.pdf>
7. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 1 de junio de 2020;20(6):669-77.
8. 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. *The Lancet*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.
9. Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Maticic C. A rampage through the body. *Science*. 24 de abril de 2020;368(6489):356-60.
10. 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. *The Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
11. Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W, et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev*. 8 de diciembre de 2020;100785.

12. CDC. El COVID-19 y su salud [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
13. Lesky E. Viennese serological research about the year 1900: its contribution to the development of clinical medicine. *Bull N Y Acad Med.* febrero de 1973;49(2):100-11.
14. Jing W, Zhao S, Liu J, Liu M. ABO blood groups and hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2 de febrero de 2020;10(1):e034114.
15. Mathew A, Vignesh Balaji E null, Pai SRK, Kishore A, Pai V, Chandrashekar KS. ABO phenotype and SARS-CoV-2 infection: Is there any correlation? *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2 de febrero de 2021;90:104751.
16. Pendu JL, Breiman A, Rocher J, Dion M, Ruvoën-Clouet N. ABO Blood Types and COVID-19: Spurious, Anecdotal, or Truly Important Relationships? A Reasoned Review of Available Data. *Viruses.* 22 de enero de 2021;13(2).
17. Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol Rev.* julio de 2015;28(3):801-70.
18. 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. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 4 de agosto de 2020 [citado 17 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454371/>
19. Hoiland RL, Fergusson NA, Mitra AR, Griesdale DEG, Devine DV, Stukas S, et al. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. *Blood Adv.* 27 de octubre de 2020;4(20):4981-9.
20. 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.* 1 de septiembre de 2020;99(9):2113-8.
21. Goel R, Bloch EM, Pirenne F, Al-Riyami AZ, Crowe E, Dau L, et al. ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 working group. *Vox Sang.* 12 de febrero de 2021;
22. 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 J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. octubre de 2020;84:104485.

23. Muñoz-Díaz E, Llopis J, Parra R, Roig I, Ferrer G, Grifols J, et al. Relationship between the ABO blood group and COVID-19 susceptibility, severity and mortality in two cohorts of patients. *Blood Transfus*. enero de 2021;19(1):54-63.

24. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 abr [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.08.20058073>

25. Barnkob MB, Pottegård A, Støvring H, Haunstrup TM, Homburg K, Larsen R, et al. Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Adv*. 27 de octubre de 2020;4(20):4990-3.

26. Yamamoto F, Yamamoto M, Muñoz-Díaz E. Blood group ABO polymorphism inhibits SARS-CoV-2 infection and affects COVID-19 progression. *Vox Sang* [Internet]. 23 de septiembre de 2020 [citado 28 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537232/>

27. Eder A, Spitalnik S. Blood Group Antigens as Receptors for Pathogens. En 1997. p. 268-304.

28. Cheng Y, Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PKS, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 23 de marzo de 2005;293(12):1450-1.

29. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 26 de marzo de 2020;368:m1091.

30. 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*. 3 de marzo de 2020;1-3.

31. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 de julio de 2020;71(15):762-8.

32. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):507-13.
33. Hoiland RL, Stukas S, Cooper J, Thiara S, Chen LYC, Biggs CM, et al. Amelioration of COVID-19-related cytokine storm syndrome: parallels to chimeric antigen receptor-T cell cytokine release syndrome. *Br J Haematol*. agosto de 2020;190(3):e150-4.
34. Stukas S, Hoiland RL, Cooper J, Thiara S, Griesdale DE, Thomas AD, et al. The Association of Inflammatory Cytokines in the Pulmonary Pathophysiology of Respiratory Failure in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. septiembre de 2020;2(9):e0203.
35. Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep*. 9 de febrero de 2021;34(6):108728.
36. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 7 de enero de 2021;384(1):20-30.
37. Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. julio de 2020;20(7):397-8.
38. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 7 de agosto de 2020;369(6504):718-24.
39. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 23 de abril de 2020;382(17):1653-9.
40. AbdelMassih AF, Mahrous R, Taha A, Saud A, Osman A, Kamel B, et al. The potential use of ABO blood group system for risk stratification of COVID-19. *Med Hypotheses*. diciembre de 2020;145:110343.
41. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. septiembre de 2020;133:155151.

8. ANEXOS

Tabla 3: Análisis univariante ajustado por Edad y Sexo para el Grupo O

	p valor	OR	IC 95%	
Grupo O	0,047	0,393	0,156	0,988
Sexo	0,841	0,921	0,411	2,064
Edad	0,454	1,012	0,980	1,045

OR= Odds Ratio IC95%= Intervalo de confianza al 95%.



IMPACTO DEL GRUPO SANGUÍNEO SOBRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES COVID

AUTOR: ÁLVARO GONZÁLEZ GONZÁLEZ

TUTORES: Dra. GÓMEZ SÁNCHEZ, ESTHER Dr. TAMAYO VELASCO, ÁLVARO

1. INTRODUCCIÓN

Desde el principio de la pandemia COVID-19 se encontró un posible mayor riesgo de infección y gravedad de la enfermedad en el grupo sanguíneo A respecto al resto.

Sabiendo la importancia que juega la respuesta inflamatoria en la COVID-19, son objetivos de este estudio:

1. Describir el perfil inflamatorio por medio de variables analíticas y citoquinas según el grupo sanguíneo en pacientes COVID.
2. Determinar la influencia del grupo sanguíneo en la gravedad de la enfermedad.
3. Saber cuáles pueden ser las variables inflamatorias involucradas.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo, 108 pacientes COVID-19 ingresados en el HCUV 24-03 al 11-04-20.

Se dividió en dos grupos a los pacientes según el grupo ABO:

1. Grupo O (n=35) y 2. Grupo A/B/AB (n=73)



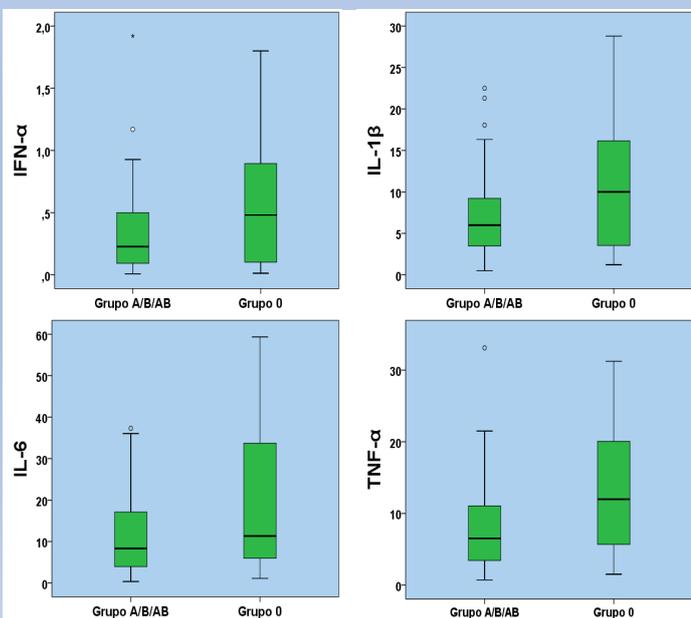
Se realizó el análisis de 4 citoquinas mediante la técnica Luminex.

3. RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	Grupo A/B/AB (N=73)	Grupo O (N=35)	p valor
Edad, en años [mediana (IQR)]	71,5 (68)	64,50 (66)	0,226
Sexo masculino [n (%)]	33 (47,1)	14 (41,2)	0,566
-Comorbilidades [n (%)]			
Fumador	5(6,8)	4(11,4)	0,467
Diabetes	14(18,2)	5(14,3)	0,646
Ictus	2(2,8)	1(2,9)	0,545
Hipertensión	37(50,7)	13(37,1)	0,187
Obesidad	7(9,6)	3(8,6)	0,864
EPOC	12(16,4)	4(11,4)	0,549
Enfermedad Renal Crónica	3(4,1)	0(0,0)	0,549
-Laboratorio [mediana (IQR)]			
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,6)	0,8 (0,3)	0,105
Bilirrubina total (mg/dL)	1,0 (1,1)	0,7 (0,3)	0,011
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	7,3 (4,5)	7,1 (4,9)	0,841
Linfocitos (x10 ⁹ /L)	0,7 (0,6)	0,8 (1,0)	0,057
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	5,7 (4,4)	5,7 (5,1)	0,939
Procalcitonina (ng/ml)	0,1 (0,3)	0,1 (0,2)	0,415
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	273 (148)	301,5 (167)	0,343
PCR (mg/L)	42,0 (61)	34,5 (30)	0,348
Ferritina (µg/L)	1000 (1247)	920,0 (927)	0,220
Dímero-D (mg/L)	872,5 (1219)	770 (1003)	0,690
Lactato (mmol/L)	2,2 (1,0)	2,9 (0,9)	0,672
-Parámetros hospitalarios			
Ventilación mecánica invasiva, [n (%)]	26 (35,6)	6 (17,1)	0,019
Estancia en el hospital, [días, mediana (IQR)]	26,5 (39)	33 (25)	0,053
Estancia en UCI, [días, mediana (IQR)]	19 (16)	19 (21)	0,947
-Mortalidad, [n (%)]			
Mortalidad día 28	17(23,3)	3(8,6)	0,065

3.2 PERFIL INFLAMATORIO SEGÚN EL GRUPO ABO



3.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE RIESGO INTUBACIÓN MORTALIDAD

	p valor	OR	IC 95%	
Grupo O	0,073	0,387	0,137	1,091
IL1-β	0,016	0,835	0,720	0,967
IL-6	0,078	1,027	0,997	1,059
TNF-α	0,019	1,105	1,017	1,200

4. CONCLUSIONES

1. Los pacientes del grupo sanguíneo O presentaron de manera significativa niveles más elevados de IL1-β, IL-6, y TNF-α que el resto de grupos sanguíneos.
2. La citoquina que mejor diferenció entre el grupo sanguíneo O y el resto fue IL1-β
3. El grupo sanguíneo O asoció menor riesgo de intubación o mortalidad que el resto de grupos y las citoquinas más implicadas en este riesgo fueron IL1-β y TNF-α .
4. No se encontraron parámetros analíticos rutinarios que fuesen capaces de diferenciar los grupos sanguíneos en el COVID19.

5. BIBLIOGRAFÍA

Holland RL, Fergusson NA, Mitra AR, Griesdale DEG, Devine DV, Stukas S, et al. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID -19. Blood Adv. 27 de octubre de 2020;4(20):4981-9.

Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of functional SARS -CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID -19 patients. Cell Rep. 9 de febrero de 2021;34(6):108728.