

Inmunofenotipo linfocitario en pacientes adultos cubanos convalecientes de COVID-19 con antecedentes de inmunodeficiencias

Lymphocyte immunophenotype in Cuban COVID-19 convalescent patients with a history of immunodeficiency

Bárbara Torres Rives^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9729-5172>

Hilda Roblejo Balbuena¹ <https://orcid.org/0000-0002-5895-8057>

Nayade Pereira Roche¹ <https://orcid.org/0000-0001-6009-0405>

Yaíma Zúñiga Rosales¹ <https://orcid.org/0000-0001-9483-9971>

Goitybell Martínez Téllez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6679-1410>

Cira Rodríguez Pelier¹ <https://orcid.org/0000-0003-3920-0299>

Lilia Caridad Marín Padrón¹ <https://orcid.org/0000-0001-9819-4648>

Beatriz Marcheco Teruel¹ <https://orcid.org/0000-0001-6009-0405>

¹Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: (barbara.torres@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: Las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 son objetivos primarios de investigaciones debido al conocimiento insuficiente sobre los efectos de este virus, en especial en pacientes con inmunodeficiencias.

Objetivo: Caracterizar el inmunofenotipo linfocitario en adultos cubanos convalecientes de COVID-19 con antecedentes de inmunodeficiencias.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal en el Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba, que incluyó 251 convalecientes de COVID-19; de ellos, 10 con antecedentes de inmunodeficiencias. Se cuantificaron las subpoblaciones de linfocitos B (CD19+), linfocitos T (CD3+CD4+, CD3+ CD8+) y células asesinas naturales (CD3-CD56+) mediante citometría de flujo. Se analizaron los valores porcentuales y el conteo absoluto mediante la prueba Z de comparación de proporciones y la prueba de Mann Whitney, con un nivel de significación de $p < 0,05$.

Resultados: Predominó el antecedente de déficit de anticuerpos (90 %) como tipo de inmunodeficiencia. El número de células asesinas naturales, fue menor en los convalecientes con inmunodeficiencia respecto a los que no presentaron esta condición tanto en porcentaje ($p=0,014$) y como en el conteo absoluto ($p= 0,034$).

Conclusiones: Los convalecientes cubanos de la COVID-19 con antecedentes de inmunodeficiencias presentaron alteraciones del inmunofenotipo linfocitario, condición que los predispone a desarrollar complicaciones relacionadas con el sistema inmune.

Palabras clave: COVID-19; convaleciente; inmunodeficiencia; subpoblaciones linfocitarias; citometría de flujo

ABSTRACT

Introduction: The consequences of SARS-CoV-2 infection have become primary objectives of global research, due to insufficient results on the effects of this infection over time, especially in patients with immunodeficiencies.

Objective: To characterize the lymphocyte immunophenotype in Cuban patients convalescents from COVID-19 with a history of immunodeficiency.

Methods: An analytical, cross-sectional study was carried out at the National Center for Medical Genetics, Havana, Cuba, which included 10 convalescents with a history of immunodeficiencies and 241 without a diagnosis of immunodeficiencies. The subpopulations of B lymphocyte (CD19+), T lymphocytes (CD3+CD4+, CD3+ CD8+) and

natural killer cells (NK, CD3-CD56+) were quantified using flow cytometry (Beckman Coulter Gallios). Percentage values and absolute were analyzed using the Z test for comparing proportions and the nonparametric Mann-Whitney test. In all cases, $p < 0.05$ was shown as the level of statistical significance.

Results: 3.98% of the convalescents had a diagnosis of immunodeficiency with a predominance of antibody defects (90%). The percentage of natural killer cells ($U=655.0$; $p=0.0145$) and absolute count ($U=729.0$; $p=0.0344$) were lower in convalescents with immunodeficiency compared to those who did not have this condition.

Conclusions: Cuban COVID-19 convalescents with a history of immunodeficiencies presented alterations in the lymphocyte immunophenotype, which predispose them to develop complications related to the immune system.

Keywords: COVID-19 convalescent; immunodeficiency; cell subpopulations; flow cytometry.

Recibido: 22/11/2024

Aceptado: 22/12/2024

Introducción

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, (del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) causa la heterogénea enfermedad COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).⁽¹⁾ Esta infección puede provocar secuelas prolongadas e incluso el deceso del paciente.⁽²⁾

La presencia subyacente de inmunodeficiencias (ID) primarias y secundarias, se asocia a mayor riesgo de hospitalización y mortalidad en la infección por SARS-CoV-2.^(3,4,5)

También de manera controversial se reporta en algunos casos un efecto protector de esta condición.⁽²⁾

La integridad de la respuesta inmune es esencial para la eliminación eficiente del virus SARS-CoV-2 y una rápida recuperación en el periodo de convalecencia.^(6,7,8) Se describen factores que propician una respuesta adaptativa exagerada que paradójicamente generan una respuesta inflamatoria desregulada.^(11,12)

Las alteraciones inmunológicas en convalecientes de la COVID-19, predisponen a complicaciones.^(13,14) Además, es controversial que la presencia de ID sea un factor de riesgo que contribuya a desarrollar complicaciones provocadas por el SARS-CoV-2.

El presente trabajo, tiene como objetivo caracterizar el inmunofenotipo linfocitario en pacientes cubanos convalecientes de COVID-19 con antecedentes de ID.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), La Habana, Cuba, de casos del primer brote de COVID-19, entre el 11 de marzo y el 11 de junio de 2020. La muestra quedó constituida por 251 convalecientes de la COVID-19 de todo el país, seleccionados mediante el método de afijación de compromiso;⁽¹⁵⁾ divididos en dos grupos: 10 con diagnóstico de ID y 241 sin diagnóstico de ID. Se incluyeron pacientes convalecientes mayores de 18 años, con infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR (siglas del inglés, *reverse polymerase chain reaction real time*) que estuvieran de alta clínica y epidemiológica.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Los diagnósticos de ID se realizaron según los criterios establecidos para las ID por defectos de anticuerpos, basados en la reducción de inmunoglobulinas, la cuantificación de linfocitos B y la respuesta a la vacunación.⁽¹⁹⁾

Los convalecientes se estratificaron según la gravedad de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽¹⁶⁾ En el grupo de no graves se incluyeron

aquellos que presentaron infección por SARS-CoV-2 con formas clínicas asintomáticas, leves o moderadas; y los graves incluyeron los convalecientes que requirieron ingresos en unidades de cuidados intensivos de acuerdo a la necesidad de oxígeno suplementario. ⁽¹⁶⁾

El inmunofenotipo linfocitario se realizó mediante citometría de flujo siguiendo la metodología estandarizada en el CNGM. ^(7,20) Se diseñó un panel para el análisis de las subpoblaciones B, T y células asesinas naturales (NK, siglas del inglés *natural killer*) (Fig. 1). ⁽⁷⁾ Se utilizaron anticuerpos monoclonales conjugados con fluorocromos de la firma MACS MiltenyiBiotec (Alemania): anti-CD45 APC-Vio770 (Clon 5B1), anti-CD19 PE-Vio700 (Clon LT19), anti-CD3 FITC (Clon BW264/56), anti-CD4 PerCP-Vio700 (Clon M-T466), anti-CD8 APC (Clon BW135/80), anti-CD56 PE (Clon REA196).

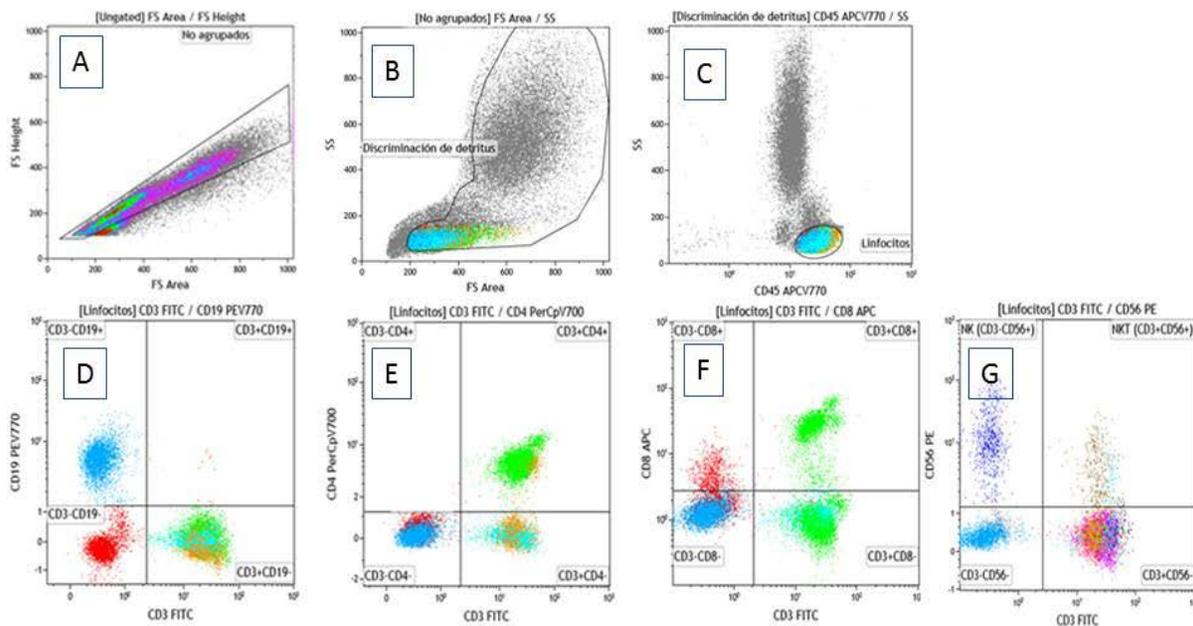


Fig. 1. Estrategia de ventana para identificar inmunofenotipos linfocitarios en sangre periférica mediante citometría de flujo.

- A. Eliminación de eventos coincidentes, B. Detritus celulares y hematíes no lisados, C. Selección de los linfocitos,
- D. Selección de linfocitos CD19+ y de los linfocitos CD3+, E. Selección de linfocitos CD3+CD4+,
- F. Selección de linfocitos CD3+CD8+, G. Selección de las células asesinas naturales.

La lectura se realizó en un citómetro de flujo Beckman Coulter Gallios de 8 fotomultiplicadores para fluorescencia. El análisis se efectuó con el software Kaluza, versión 1.4. Se adquirieron 50 000 células por tubo. Se obtuvieron los valores porcentuales y absolutos (células/ μ L) de cada subpoblación ⁽⁷⁾⁽¹⁶⁾ y se compararon con los valores de referencia de la población cubana. ⁽²⁰⁾

La normalidad de las variables cuantitativas se verificó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se resumieron en las frecuencias absolutas y relativas (valores porcentuales de las subpoblaciones celulares). Las variables cuantitativas con distribución diferente a la normal se expresaron como mediana y rango intercuartíl (RIC). Se realizó la comparación de las variables cuantitativas mediante la prueba no paramétrica de Mann Whitney. Se empleó la prueba Z de diferencia de proporciones para comparar los porcentajes de convalecientes con disminución o aumento de las subpoblaciones celulares, teniendo en cuenta la presencia de ID. Se utilizaron los programas SPSS Statistics versión 22.0, GraphPadPrism versión 9 y EPIDAT versión 4.1. El nivel de significación estadística fue $p < 0,05$.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del CNGM y el Comité de Innovación del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de los participantes y de los responsables legales en el caso de personas con discapacidades cognitivas. En la investigación se siguieron los principios universales de investigación en humanos. ⁽²¹⁾

Resultados

La mediana de la edad del total de convalecientes fue de 51 (39-63) años, con predominio del sexo femenino (142 (55,6 %) y una mediana de tiempo de estudio de 85 (71-95) días.

Los 10 convalecientes con ID presentaron defectos de anticuerpos. La más frecuente fue la hipogammaglobulinemia inespecífica (n=6); seguida de la hipogammaglobulinemia inespecífica con respuesta defectuosa a la vacunación (n=3) y la inmunodeficiencia secundaria al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (n=1).

La edad fue similar entre los convalecientes con y sin diagnóstico de ID (U=991,0; p=0,3413) (tabla 1). No obstante, los convalecientes que no presentaron antecedentes de ID con formas graves de la COVID-19 exhibieron edades superiores respecto a los que evolucionaron con formas no graves (U=2928,5; p<0,0001) (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de un grupo de convalecientes de la COVID-19 según la gravedad clínica y los antecedentes de inmunodeficiencias

Variables	CONVALECIENTES / COVID-19					
	Con Inmunodeficiencia			Sin Inmunodeficiencia		
	No grave (n=6)	Grave (n=4)	Total (n=10)	No grave (n=183)	Grave (n=58)	Total (n=241)
Edad (años) [m, (RIC)]	38 (28-59)	55 (33-65)	45 (30-59)	48 (37-57)^a	64 (52,5-74)^a	51,9 (39-63,5)
Femenino [(n (%))]	5 (71,4)	2 (28,6)	7 (70)	38 (56,7)	37 (59,6)	135 (56,0)^b
Masculino [(n (%))]	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (30)	29 (43,2)	25 (40,3)	106 (44,0)^b
t-Estudio [m, (RIC)]	85 (57,0-100,8)	92 (87,5-97)	92 (69,5-101,0)	83 (68,8-94,3)	86 (79,3-96)	84,5 (71-95)

Leyenda: [m, (RIC)] mediana y rango intercuartil, t-Estudio: tiempo desde el diagnóstico hasta que se realizó la extracción de sangre. (a) Prueba de Mann Whitney, p<0,05. (b): Prueba Z de comparación de proporciones, p<0,05.

El sexo femenino predominó en el total de los convalecientes (Z=2,95; p=0,0032; IC95%=0,04-0,22) y en el grupo que no presentó ID (Z=2,64; p=0,0083; IC95%=0,03-0,21) (tabla 1). Aunque el 70 % de los convalecientes con ID fueron del sexo femenino, no se observaron diferencias significativas respecto a la proporción del sexo masculino (30 %) (Z=1,79; p=0,0736; IC95% = -0,00 a 0,80) (tabla 1).

El tiempo de duración de la COVID-19 fue similar entre los convalecientes con ID y sin ID ($U=982,0$; $p=0,8779$); no obstante, en los pacientes del grupo sin ID se observó que la infección por SARS-CoV-2 tuvo una duración mayor en los enfermos graves ($U=3565,5$; $0,0162$) (tabla 1).

El tiempo de estudio (t-Estudio) fue de 85 días (rango intercuartil: 71-95) en el total de convalecientes y fue similar en los convalecientes con ID y sin ID ($U=902,5$; $p=0,5148$).

El 40 % ($n=4$) de los convalecientes con ID presentaron formas clínicas graves de la COVID-19, mientras que en los que no presentaban ID fue del 24,1 % ($n=58$), sin diferencias entre las proporciones ($Z=1,14$; $p=0,252$; IC 95 %=-0,47 a 0,15).

En los convalecientes con ID la proporción de pacientes graves (40 %; $n=4$) y no graves (60 %, $n=6$) fue similar ($Z=0,89$; $p=0,3711$; IC95 %: -0,63 a 0,23); mientras que en los que no presentaron diagnóstico de ID predominó la forma clínica no grave (76 %; $n=183$) de la COVID-19 ($Z=11,4$; $p<0,0001$; IC95 %: 0,44 - 0,59) (tabla 1).

En el análisis del inmunofenotipo de las subpoblaciones linfocitarias, solo existieron diferencias entre las células NK de los convalecientes con ID, al compararlos con los que no presentaron diagnósticos de ID. La mediana del porcentaje ($U=655,0$; $p=0,0145$) y del conteo absoluto ($U=729,0$; $p=0,0344$) de las células NK fue menor en los convalecientes con ID respecto a los que no presentaban este diagnóstico (fig. 2).

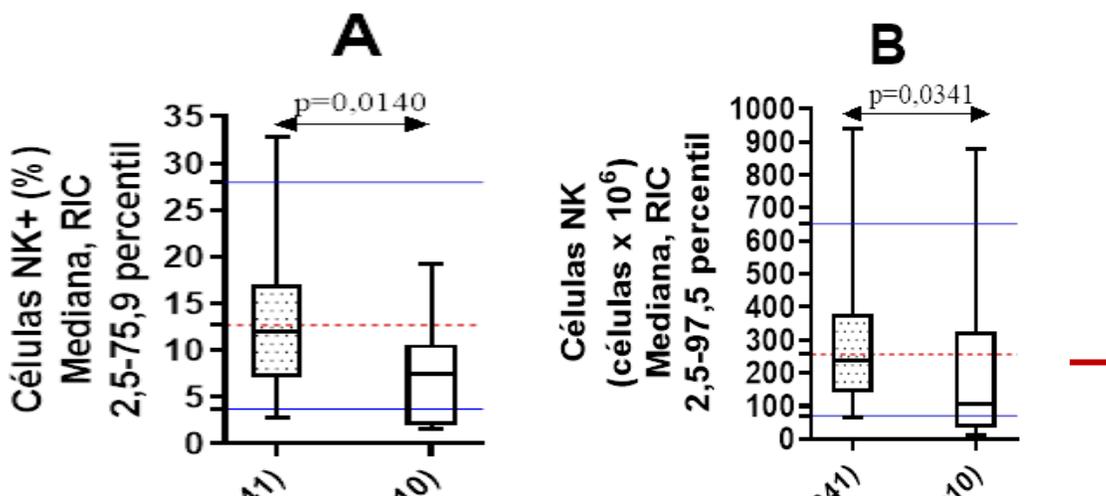


Fig.2. Análisis de la cuantificación de las células NK en convalecientes de la COVID-19 según la presencia de inmunodeficiencia.

Comparación de las medianas del porcentaje (A) y conteo absoluto (B) de las células asesinas naturales. La línea discontinua representa la mediana correspondiente al valor de referencia. Las líneas continuas horizontales y de los extremos a la mediana, corresponden a los percentiles entre el 2,5 al 97,5 del rango de referencia. ID: Inmunodeficiencia. No ID: no presencia de inmunodeficiencia. RIC: rango intercuartil. NK: células naturales asesinas. para comparar la mediana entre los convalecientes con ID y No ID.
(Prueba U de Mann-Whitney).

Se identificó que en los convalecientes con ID, existió una tendencia a presentar menor porcentaje y conteo absoluto de las células NK respecto a los que no presentaron ID (Fig. 3A y 3B). Sin embargo, solo en los convalecientes con ID, que presentaron formas no graves de la infección por SARS-CoV-2 fue estadísticamente significativa la disminución del porcentaje de células NK ($U=253$; $p=0,0250$).

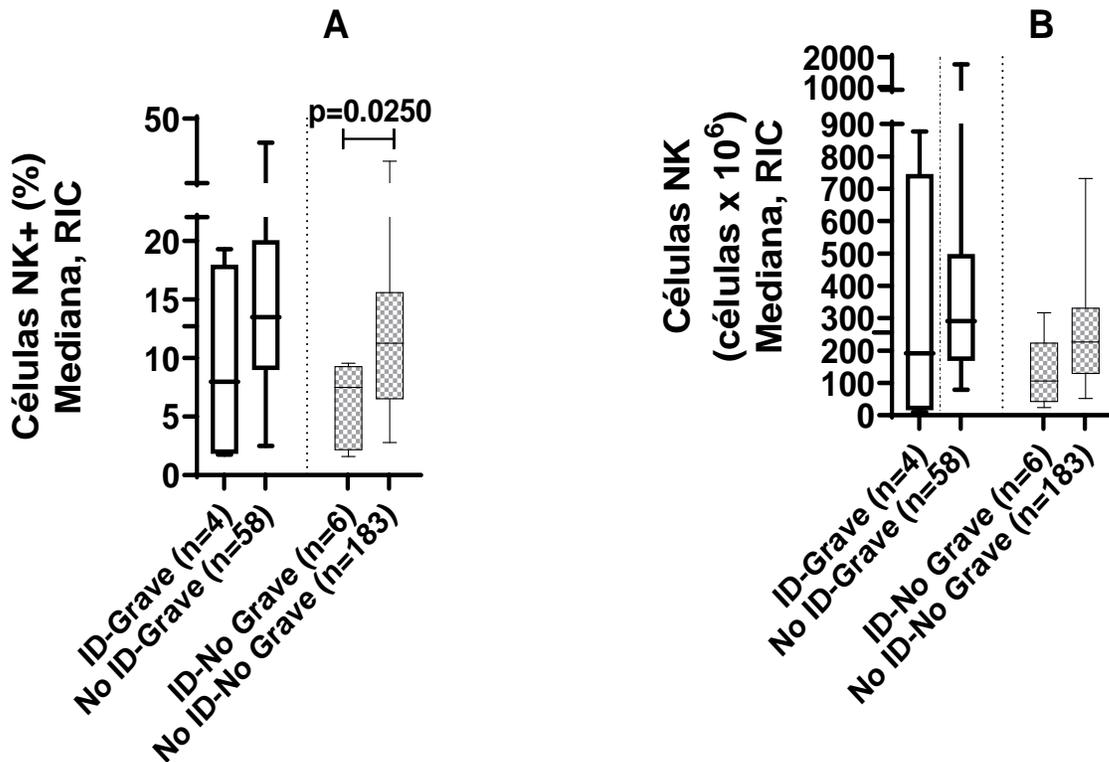


Fig.3. Análisis de la cuantificación de las células NK en convalecientes de la COVID-19 según la presencia de inmunodeficiencia y de la gravedad de la infección por SARS-CoV-

2.

(A): Porcentaje y (B) conteo absoluto de las células NK. Prueba de U de Mann-Whitney. ID: Inmunodeficiencia. No ID: Sin inmunodeficiencia. NK: células naturales asesinas. RIC: rango intercuartílico.

El grupo de convalecientes con ID presentó una mayor proporción de individuos con disminución de los valores absolutos de los linfocitos T CD4+ ($Z= 2,64$; $p=0,0083$; IC95 %: $-0,08$ a $0,42$) y de los linfocitos T CD8+ ($Z= -2,30$; $p=0,0021$; IC95 %: $- 4,41$ a $0,09$). Al comparar ambos grupos de convalecientes, se observó mayor proporción de pacientes con disminución del porcentaje ($Z= - 4,84$; $p=0,0001$; IC95 %: $-0,66$ a $-0,05$) y del valor absoluto de células NK ($Z= -5,33$; $p< 0,0001$; IC95 %: $- 0,67$ a $-0,06$) en el grupo de convalecientes con ID (tabla 2).

Tabla 2. Proporción de convalecientes de la COVID-19 con subpoblaciones linfocitarias disminuidas y aumentadas según la presencia de inmunodeficiencia

Subpoblaciones linfocitarias	Convalecientes con subpoblaciones linfocitarias disminuidas [n (%)]		Convalecientes con subpoblaciones linfocitarias aumentadas [n (%)]	
	ID (n=10)	No ID (n=241)	ID (n=10)	No ID (n=241)
Linfocitos CD19+ (%)	1 (10,4)	25 (10,0)	0	0
Linfocitos CD19+(VA)	2 (20,0)	39 (16,2)	1 (10,0)	0
Linfocitos CD3+ (%)	0	12 (4,98)	2 (20,0)	14 (5,81)
Linfocitos CD3+ (VA)	2 (20,0)	13 (5,39)	1 (10,0)	13 (5,39)
Linfocitos CD4+ (%)	1 (10,0)	8 (3,32)	0	14 (5,81)
Linfocitos CD4+ (VA)	2 (20,0) ^a	8 (3,32)	1 (10,0)	7 (2,90)
Linfocitos CD8+ (%)	0	2 (0,83)	1 (10,0)	10 (4,15)
Linfocitos CD8+ (VA)	2 (20,0) ^b	10 (4,15) ^b	1 (10,0)	13 (5,39)
Células NK (%)	4 (40,0) ^c	10 (4,15) ^c	0	12 (4,98)
Células NK (VA)	4 (40,0) ^d	8 (3,32) ^d	1 (10,0)	21 (8,71)
Índice CD4+/CD8+	1 (10,0)	10 (4,15)	0	7 (2,90)

Leyenda: ID: inmunodeficiencia; No ID: no antecedentes de inmunodeficiencias. n: número de casos. NK: células naturales asesinas. Prueba Z para la comparación Significación estadística $p < 0,05$. VA: valor absoluto.

Discusión

La pandemia de COVID-19 parece estar controlada en la mayoría de los países; sin embargo, las consecuencias de la infección han pasado a ser objetivos de investigadores y decisores de salud, debido a los resultados insuficientes y controversiales sobre los efectos de esta infección, sobre todo en los convalecientes con ID. (2, 4, 5, 22, 23)

La ID por defecto de anticuerpo es la ID que con mayor frecuencia ha sido reportado a nivel mundial, (19) en el presente estudio también fue las ID de mayor prevalencia, lo que coincide con lo informado en la literatura. (2, 4)

La implicación de la presencia de ID en la evolución de la infección por SARS-CoV-2 es controversial. ^(2, 5, 22, 23) Aunque para algunos autores las ID constituyen un factor de riesgo para evolucionar de manera desfavorable con la COVID-19, ^(3,4,5) en el presente estudio no se evidenció una relación sólida entre la presencia de ID y el curso grave de esta infección, lo que coincide con otros investigadores. ^(2, 23, 24)

Las investigaciones sugieren una importante función de las células B en la patogenia de la COVID-19,⁽²⁵⁾ este postulado es inducido por la observancia que los pacientes con ID del tipo de la agammaglobulinemia presentaron evolución y recuperación más favorable que en los pacientes con ID variable común (IDVC), ⁽²⁵⁾ En el presente estudio la mayoría de los pacientes presentaron ID a expensas de defectos de anticuerpos, pero ninguno presentó diagnóstico de agammaglobulinemia. No obstante, de los tres pacientes que presentaron diagnóstico IDVC, dos presentaron formas clínicas graves. El pequeño tamaño de la muestra puede ser un factor que incide sobre estos resultados.

Se ha descrito un impacto mínimo de la COVID-19 en pacientes con ID, lo cual es atribuido a un alto nivel de conciencia de esta infección, a cuidados y medidas preventivas extremas en este tipo de pacientes, así como a la respuesta disfuncional propia de las ID.⁽²⁾ Otra explicación a este fenómeno es, que solo pudieran estar afectadas vías inmunitarias específicas como la señalización del interferón tipo I, por lo que la susceptibilidad a la infección puede ser heterogénea en los pacientes con ID. ^(8, 14) Además de estos fundamentos, en los protocolos cubanos para el manejo de la COVID-19 se adoptaron medidas que tuvieron un impacto significativo en la contención de la pandemia, como la aplicación temprana de tratamiento antiviral con interferón alfa a los enfermos y sus contactos, a lo que se le sumó el aislamiento estricto de los contagiados y contactos. ^(8, 17, 26)

En convalecientes de la población general se han descrito alteraciones de la respuesta inmune, ^(6,7,8) que incluye la disminución de los linfocitos T CD3+CD4+.^(7, 8, 27) En la presente investigación la mayor proporción de pacientes con disminución de linfocitos

T CD4+ en el grupo de convalecientes con ID puede ser explicado por los defectos intrínsecos de la respuesta inmune frente a la COVID-19.⁽¹⁹⁾

Otros mecanismos involucrados en la linfopenia de los linfocitos T CD4+ son la acción de la apoptosis,⁽⁸⁾ el secuestro de las células a nivel del pulmón u otros órganos, la presencia de la tormenta de citocinas, la supresión de la médula ósea y limitación funcional del timo.⁽⁸⁾ También se ha documentado en la literatura la recuperación de los valores de los linfocitos T CD4+ en convalecientes de COVID-19 con ID,⁽¹³⁾ así como sin ID.⁽²⁸⁾

Estudios en convalecientes cubanos de la COVID-19,⁽⁷⁾ así como de varios países,^(6,8,14,27,29,30) evidenciaron que durante el periodo de recuperación, existió un aumento de los linfocitos T citotóxicos, con mayor preponderancia en los que cursaron con formas graves de infección por SARS-CoV-2, lo que refuerza la función antiviral de estas células. Estos resultados permiten a la comunidad científica plantear, que una exposición antigénica mayor y prolongada, provoca aumento de estas células, para lograr un aclaramiento viral efectivo y la reparación tisular del daño originado por las respuestas inflamatorias exageradas.^(6,7,8,27,30)

Las células citotóxicas son biomarcadores de resultados desfavorables en la convalecencia.^(6,31) Este postulado es congruente con la falta de relación entre la gravedad de la enfermedad aguda y la presencia de ID en los convalecientes de la COVID-19.⁽²⁾ La disminución de los linfocitos T citotóxicos en los pacientes con ID pudiera también explicar el curso no grave de estos pacientes.⁽²⁾

En pacientes con COVID-19, sin ID, la disminución de las células NK es un factor de riesgo para evolucionar a cursos más graves de la infección por SARS-CoV-2.⁽⁸⁾

Aunque en la literatura se documenta que las células NK en los convalecientes de la enfermedad se recuperan,⁽³⁰⁾ también se evidencia un aumento de estas células posterior a la infección por SARS-CoV-2, más marcado en los que presentaron evolución

desfavorable durante el proceso agudo,^(7, 30) lo cual se relaciona con una persistencia viral después de la COVID-19 aguda y los efectos de la inflamación mantenida.⁽¹³⁾

La disminución de las células NK en los convalecientes con ID del presente estudio, pudiera estar relacionarse con mecanismos propios de la enfermedad de base. A su vez, esta citopenia está en consonancia con que no existiera correspondencia entre la gravedad y la presencia de ID, debido a que las células NK, participan en la inmunopatología de la gravedad de la COVID-19, lo que perpetua estados inflamatorios que pudieran persistir en los convalecientes. Además, el incremento de las células NK es indicativo de una desregulación prolongada del sistema inmune.^(13, 28, 30)

A la heterogeneidad de la respuesta inmune en los convalecientes, se le suman factores como la inmunosenescencia asociada con un estado de "*inflamm-aging*" (inflamación crónica y estéril de bajo grado durante el envejecimiento), donde ocurren cambios que favorecen alteraciones cualitativas y cuantitativas del sistema inmune.⁽³³⁾

Este estudio tiene la limitación el pequeño número de pacientes convalecientes de la COVID-19 con ID, a predominio del tipo de defectos de la respuesta de anticuerpos.^(7, 8, 27)

Si bien el análisis de citometría de flujo realizado en la presente investigación permitió evaluar variados parámetros celulares, otro factor limitante podría ser la falta de estudios de inmunofenotipo celular en células específicas contra el SARS-CoV-2.^(7, 8, 27)

Los convalecientes cubanos de la COVID-19 con antecedentes de ID presentaron alteraciones del inmunofenotipo linfocitario predisponentes a desarrollar complicaciones relacionadas con el sistema inmune en la etapa post-COVID-19; por lo que es importante el diagnóstico temprano y trazar una estrategia terapéutica que propicie la recuperación rápida y efectiva de estos pacientes. La presencia de ID en convalecientes cubanos durante el primer brote de COVID-19, no contribuyó a la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

Referencias bibliográficas

1. 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(10223):497-506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
2. Marcus N, Frizinsky S, Hagin D, Ovadia A, Hanna S, Farkash M, et al. Minor clinical impact of COVID-19 pandemic on patients with primary immunodeficiency in Israel. *Front Immunol*. 2021;11:614086. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu>.
3. Armann J, Doenhardt M, Hufnagel M, Diffloth N, Reichert F, Haas W, et al. Risk factors for hospitalization, disease severity and mortality in children and adolescents with COVID-19: Results from a nationwide German registry. *Medrxiv:2021.06.07.21258488*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.07.21258488>.
4. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):520-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.010>.
5. Morford M, Fisk Green R, Drzymalla E, Okasako-Schmucker D, So C, Hill A, et al. Brief summary of findings on the association between underlying primary immunodeficiency and severe COVID-19 outcomes. *CDC COVID-19 Scientific Brief*; 2023. (citado 22/08/24) Disponible en: <https://www.cdc.gov/covid/media/pdfs/2024/07/F-Primary-Immunodeficiency-Review.pdf>
6. Shuwa HA, Shaw TN, Knight SB, Wemyss K, McClure FA, Pearmain L, et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med*. 2021;2(6):720-35. e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.013>.
7. Rives BT, Rosales YZ, Valdés MM, Balbuena HR, Téllez GM, Pérez JR, et al. Assessment of changes in immune status linked to COVID-19 convalescent and its

- clinical severity in patients and uninfected exposed relatives. *Immunobiology*. 2022;227(3):152216. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152216>.
8. Wen W, Su W, Tang H, Le W, Zhang X, Zheng Y, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov*. 2020;6(1):31. doi: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00187-5>.
 9. Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020;324(7):663-73. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719>.
 10. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>.
 11. Melenotte C, Silvin A, Goubet A-G, Lahmar I, Dubuisson A, Zumla A, et al. Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunol*. 2020;9(1):1807836. doi: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>.
 12. Birra D, Benucci M, Landolfi L, Merchionda A, Loi G, Amato P, et al. COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunol Res*. 2020;68:161-8. doi: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>.
 13. Berger L, Wolf J, Kalbitz S, Kellner N, Lübbert C, Borte S. Comparative Analysis of Lymphocyte Populations in Post-COVID-19 Condition and COVID-19 Convalescent Individuals. *Diagnostics*. 2024;14(12):1286. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121286>.
 14. Silva-Junior AL, Oliveira LdS, Belezia NCT, Tarragô AM, Costa AGd, Malheiro A. Immune dynamics involved in acute and convalescent COVID-19 patients. *Immunol*. 2023;3(1):86-111. doi: <https://doi.org/10.3390/immuno3010007>.

15. Mathew OO, Sola AF, Oladiran BH, Amos AA. Efficiency of Neyman allocation procedure over other allocation procedures in stratified random sampling. *Am J Theoret Appl Stat.* 2013;2(5):122-7. doi:
<https://doi.org/10.11648/j.ajtas.20130205.12>.
16. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. 2020. (citado 22/08/24) Disponible en:
<https://iris.who.int/handle/10665/332196>.
17. Portal Miranda JA. Respuesta de Cuba para enfrentar la COVID-19 y sus retos. *Rev Cubana Med Trop.* 2022[citado 25/10/24]; 74(3): . Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602022000300022&lng=es.
18. Durán García FA. Estrategia de enfrentamiento a la epidemia de COVID-19, Cuba, 2020. *Rev Cub Sal Públ.* 2022 [citado 20/11/24]; 48(4): Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662022000400015&lng=es.
19. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>.
20. Kokuina E, Breff-Fonseca MC, Villegas-Valverde CA, Mora-Díaz I. Normal Values of T, B and NK Lymphocyte Subpopulations in Peripheral Blood of Healthy Cuban Adults. *MEDICC Rev.* 2019;21(2-3):16-21. doi:
<https://doi.org/10.37757/MR2019.V21.N2-3.5>.
21. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. *JAMA.* 2024;23(18):e21972. DOI:
<https://doi.org/10.1001/jama.2024.21972>

22. Milota T, Sobotkova M, Smetanova J, Bloomfield M, Vydlakova J, Chovancova Z, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients With Inborn Errors of Immunity - Results From a Multicenter Nationwide Study. *Front Immunol.* 2022;13:835770. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.835770>.
23. Nguyen AA, Habiballah SB, LaBere B, Day-Lewis M, Elkins M, Al-Musa A, et al. Rethinking Immunological Risk: A Retrospective Cohort Study of Severe SARS-Cov-2 Infections in Individuals With Congenital Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(11):3391-9.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.07.042>.
24. Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e93-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.017>.
25. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-3.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.013>
26. Pereda R, González D, Rivero HB, Rivero JC, Pérez A, López LDR, et al. Therapeutic Effectiveness of Interferon Alpha 2b Treatment for COVID-19 Patient Recovery. *J Interferon Cytokine Res.* 2020;40(12):578-88. doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2020.0188>.
27. Govender M, Hopkins FR, Göransson R, Svanberg C, Shankar EM, Hjorth M, et al. T cell perturbations persist for at least 6 months following hospitalization for COVID-19. *Front Immunol.* 2022;13:931039. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu>.
28. Townsend L, Dyer AH, Naughton A, Kiersey R, Holden D, Gardiner M, et al. Longitudinal Analysis of COVID-19 Patients Shows Age-Associated T Cell Changes

Independent of Ongoing Ill-Health. *Front Immunol.* 2021;12:676932. doi:

<https://doi.org/10.3389/fimmu>.

29. Balzanelli MG, Distratis P, Dipalma G, Vimercati L, Catucci O, Amatulli F, et al. Immunity Profiling of COVID-19 Infection, Dynamic Variations of Lymphocyte Subsets, a Comparative Analysis on Four Different Groups. *Microorganisms.* 2021;9(10):2036. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102036>.
30. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533-35. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.
31. Li X, Garg M, Jia T, Liao Q, Yuan L, Li M, et al. Single-Cell Analysis Reveals the Immune Characteristics of Myeloid Cells and Memory T Cells in Recovered COVID-19 Patients With Different Severities. *Front Immunol.* 2022;12:781432. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781432>.
32. Leem G, Cheon S, Lee H, Choi SJ, Jeong S, Kim E-S, et al. Abnormality in the NK-cell population is prolonged in severe COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):996-1006.e18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.022>.
33. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol.* 2018;8:1960. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Contribución de la autoría

Conceptualización: Bárbara Torres Rives.

Curación de datos: Bárbara Torres Rives, Yaíma Zúñiga Rosales, Hilda Roblejo Balbuena, Nayade Pereira Roche

Análisis formal: Bárbara Torres Rives, Yaíma Zúñiga rosales, Cira Rodríguez Pelier

Investigación: Bárbara Torres Rives, Hilda Roblejo Balbuena, Yaíma Zúñiga Rosales, Cira Rodríguez Pelier, Lilia Caridad Marín Padrón, Nayade Pereira Roche, Beatriz Marcheco Teruel.

Metodología: Bárbara Torres Rives, Hilda Roblejo Balbuena, Nayade Pereira Roche, Goitybell Martínez Téllez, Yaíma Zúñiga Rosales.

Redacción borrador- original: Bárbara Torres Rives

Redacción revisión-edición: Bárbara Torres Rives, Nayade Pereira Roche, Goitybell Martínez Téllez, Hilda Roblejo Balbuena, Yaíma Zúñiga Rosales.