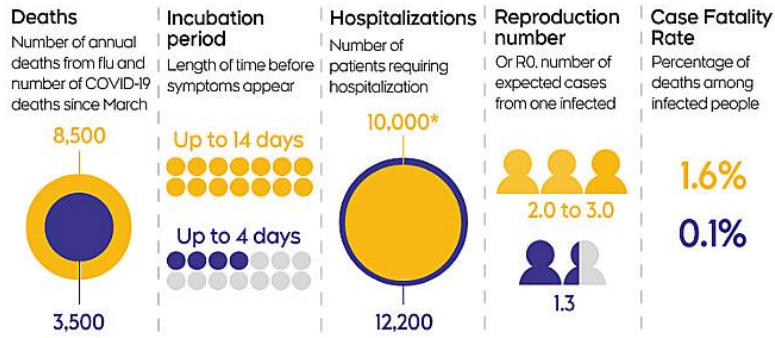


Parecía una gripe, pero... no lo era

How influenza compares to COVID-19

The seasonal flu and the novel coronavirus may have similar symptoms, but they differ in key ways.



*Hospitalization status information was only available for 65 per cent of case reports
COVID-19 deaths approximately as of June 25

Sources: Public Health Agency of Canada, Canadian Medical Association Journal, Infection Prevention and Control

CTV NEWS

Specific Dynamic Variations in the Peripheral Blood Lymphocyte Subsets in COVID-19 and Severe Influenza A Patients: A Retrospective Observational Study

Fang Qian, Guiju Gao, Yangzi Song, Yanli Xu, Aibin Wang, Sa Wang, Yiwei Hao, Meiling Chen, Xiaoyang Ma, Tianwei Zhao, Xiaodi Guo, Zhihai Chen, Fujie Zhang.

medRxiv 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.15.20175455>.

Antecedentes: es conocida la relación existente entre el Sistema inmune y la evolución de la COVID-19. En sus fases tempranas se observa una leucopenia y linfopenia que se va haciendo menos prominente según va evolucionando la enfermedad a fases más avanzadas. Además, cuando la linfopenia se desarrolla en los casos graves, se comporta como predictor en el pronóstico de la enfermedad y en un buen indicador de la severidad y necesidad de hospitalización en la COVID-19. Por otro lado, la infección por la gripe A induce la apoptosis de una porción de los linfocitos CD3+, CD4+, CD8+, y CD19+ cuyo resultado es una leucopenia transitoria severa como consecuencia de una respuesta inmune beneficiosa que puede constituir un mecanismo de la patogénesis de la enfermedad.

Objetivos: conocer el papel de las subpoblaciones linfocitarias en la inmuno-patogénesis de la COVID-19 y de la Gripe A grave examinando el significado clínico de sus alteraciones en el pronóstico y la duración en la recuperación de la enfermedad.

Material y método: estudio retrospectivo mediante revisión de los datos clínicos de pacientes COVID-19 ingresados en el "Beijing Ditan Hospital" entre el 20 de Enero y el 17 de Marzo de 2020. Por otro lado, se recogió información de todos los pacientes que habían sido ingresados en situación grave por Gripe A entre los años 2018 y 2020. También se recogió, como grupo control las muestras donadas por sujetos sanos en el año 2018.

Resultados: se revisaron los datos clínicos de 110 sujetos sanos (control), 99 pacientes diagnosticados de COVID-19 y 43 pacientes con Gripe A grave. Los diagnosticados de **COVID-19** se catalogaron como **no-graves** (80; 80,8%) y **graves** (19; 19,2%).

La edad (mediana) de los pacientes con COVID-19 **grave** era de 67 (53-74) años, la de los pacientes con COVID-19 **no-grave** era de 37 (30-49) años, la de los pacientes con **Gripe A grave** era de 70 años, mientras que los sujetos control tenían una edad (mediana) de 45 años.

Todos los pacientes diagnosticados de COVID-19 y etiquetados como **graves** presentaron fiebre, tos y disnea, mientras que entre los etiquetados como **no-graves** presentaron fiebre en el 73% de los casos (n=58) y tos en el 48% (n=38) sin que ninguno de ellos tuviera disnea. Todos los pacientes diagnosticados de **Gripe A grave** presentaron fiebre y tos mientras que la disnea estuvo presente en el 77% de los casos.

4 de los pacientes diagnosticados de Gripe A grave habían fallecido (9%) mientras que únicamente falleció un paciente del grupo de COVID-19 grave.

El recuento de leucocitos durante la primera semana de la enfermedad en los pacientes COVID-19 estaba estadísticamente disminuidos [$5.34 \times 10^9 /L$, $P < 0.001$) en los **no-graves** y $3.92 \times 10^9 /L$, $P < 0.0001$) en los **graves**] en comparación con los sujetos sanos [$6.01 \times 10^9 /L$], existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los no graves y los graves ($p=0,049$) y entre los pacientes con Gripe A grave y COVID-19 grave (($P = 0.027$)).

El recuento de linfocitos, durante la primera semana de enfermedad, estaba significativamente más elevado en los sujetos sanos (1.78×10^9 /L) en comparación con los sujetos con COVID-19 **no-graves** (1.51×10^9 /L, $P = 0.027$), los **graves** (0.93×10^9 /L, $P < 0.0001$) y que en los diagnosticados de **Gripe A grave** (0.84×10^9 /L, $P < 0.0001$).

El resto de diferencias en las subpoblaciones linfocitarias se resumen a continuación

Recuento leucocitos, linfocitos y subpoblaciones en la primera semana de enfermedad				
		Covid-19		Influenza A
	Sanos (I)	No graves (II)	Graves (III)	Graves (IV)
Leucocitos(* 10^9 /L)	6.01 (5.02, 6.70)	5.34 (4.11, 6.10)	3.92 (3.30, 4.21)	5.99 (4.08, 8.10)
Linfocitos (* 10^9 /L)	1.78 (1.52, 2.16)	1.51 (1.12, 1.83)	0.93 (0.73, 1.07)	0.84 (0.57, 1.24)
Células NK	271 (151, 397)	192 (143, 361)	77 (57, 283)	-
Células B	-	203 (150, 299)	147 (89, 161)	-
Células T	1293 (1121,1641)	1199 (907, 1521)	461 (429, 473)	550 (373,749)
CD4+	669 (557, 891)	680 (482, 817)	288 (247, 314)	283 (180, 418)
CD8+	556 (415, 763)	421 (361, 701)	144 (111, 182)	201 (149, 303)
CD4+/CD8+	1.23 (0.97, 1.8)	1.57 (1.02, 1.86)	2.15 (1.45, 3.42)	1.37 (1.01, 1.97)
Todos los valores son mediana (IQR). Los recuentos celulares vienen medidos en células/mm³				

Recuento leucocitos, linfocitos y subpoblaciones en la primera semana de enfermedad					
	Valor de la P entre las diferentes grupos				
	I-II	I-III	I-IV	II-III	III-IV
Leucocitos(* 10^9 /L)	0.001	<0.0001	0.974	0.049	0.027
Linfocitos (* 10^9 /L)	0.027	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.528
Células NK	0.514	0.355	-	0.346	-
Células B	-	-	-	0.093	-
Células T	0.096	0.001	<0.0001	<0.0001	0.452
CD4+	0.116	0.001	<0.0001	0.001	0.686
CD8+	0.036	0.001	<0.0001	0.001	0.163
CD4+/CD8+	0.242	0.221	0.651	0.255	0.285
I: sanos; II: COVID-19 no grave; III: COVID-19 grave; IV: Influenza A grave					

Se valoró la dinámica de las modificaciones temporales tanto en el recuento de leucocitos, linfocitos y sus subpoblaciones, observándose que:

- Los recuentos de células T CD4+ y CD8+ eran extremadamente bajas en los pacientes COVID-19 críticos y en los fallecidos.
- En la tercera semana de evolución de la COVID-19, se observaron mejorías significativas en el recuento de leucocitos, linfocitos y de las células T en los pacientes con COVID-19 **no-grave**, así como el de linfocitos en los pacientes **graves**. Sin embargo, las células T y la subpoblación de

células CD4+ en los pacientes COVID **graves** se incrementaban a la cuarta semana de evolución.

A destacar:

- la fiebre y la tos fueron los síntomas comunes entre la COVID-19 y la Gripe A grave.
- la disnea estaba presente en todos los pacientes con COVID-19 **grave**, en el 77% de los pacientes con **Gripe A grave** y en ninguno de los pacientes con COVID-19 **no-grave**.
- las alteraciones en el recuento de leucocitos, linfocitos y sus subpoblaciones aparecían durante la primera semana de evolución, tanto en la COVID-19 como en la Gripe A grave.
- las formas **graves** de la COVID-19 tienden a presentar mayor gravedad en las alteraciones inmunológicas, recuperándose con mayor lentitud que la ocurrida en los pacientes COVID-19 **no-graves** y en los pacientes con **Gripe A grave** tratados precozmente con fármacos antivirales.
- la recuperación en el recuento de linfocitos y sus subpoblaciones en los pacientes con COVID-19 **grave** tiende a ocurrir en la 4ª semana de evolución, lo que traduce un retraso de 1 semana con respecto a los pacientes COVID-19 no graves.
- en los pacientes diagnosticados de **Gripe A grave**, el recuento de linfocitos y sus subpoblaciones se incrementaban y mejoraban drásticamente en la semana 2, quizás por el inicio temprano del tratamiento con fármacos antivirales (inhibidores de la neuraminidasa, oseltamivir, etc.)