



HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 COINFECTION: A SYSTEMIC REVIEW OF THE LITERATURE AND CHALLENGES

Raj P. et al AIDS Res and Hum Ret 2021;37:266-82

INTRODUCCION

La pandemia generada por el COVID 19 ha tenido un impacto en múltiples áreas de la salud pública, una de ellas es sobre las personas afectadas por el síndrome del mono deficiencia humana. Se conoce sobre los estudios que inicialmente consideraron para el manejo de las personas infectadas por SARS CoV-2, el uso de algunos antirretrovirales predominantemente del grupo de los inhibidores de proteasa y dentro de ellos el manejo con lopinavir/r. Que había demostrado una eficacia clínica in vitro contra este y otros tipos de coronavirus. También se asumió que el agente causal de COVID 19 podría generar una respuesta de citocinas diferente en personas con sistemas inmunológicos disfuncionales como sucede en las personas que viven con VIH. Existió evidencia que demostraba cierto efecto de la terapia antirretroviral combinada en la progresión de personas con VIH afectadas por COVID 19, sin embargo, estudios recientes han demostrado una respuesta inflamatoria y una activación persistente del complemento como marcadores de progresión grave en COVID19 lo que apoyaría la teoría que la terapia antirretroviral combinada no genera una supresión por completa de este estado inflamatorio crónico.

La mayoría de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana a nivel mundial se encuentran con edades mayores a los 50 años, generalmente pueden tener alguna comorbilidad lo que plantearía un mayor riesgo de desarrollar una secuela grave de los síntomas generados por COVID 19. Durante la epidemia anterior del SARS-CoV, se encontró que el inhibidor de la proteasa del VIH-1 nelfinavir inhibía fuertemente los efectos citopáticos de la infección por SARS-CoV. Otros inhibidores de la proteasa del VIH-1, incluyendo lopinavir/ritonavir y darunavir, se han reportado como opciones de tratamiento eficaces en los informes de casos de pacientes coinfectados con COVID-19 y VIH al reducir la carga viral del SARS-CoV-2 y acelerar la recuperación. En estudios previos, se encontró la posibilidad de inhibición de la polimerasa dependiente de RNA viral por parte del tenofovir.

Se presenta una revisión sistemática de la literatura sobre pacientes con VIH, infectados por SARS CoV-2. El objetivo de esta es comprender mejor las interacciones de la terapia antirretroviral en personas con ambas infecciones y proporcionar detalles sobre la eficacia clínica de estos antirretrovirales en búsqueda de un tratamiento óptimo.

MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para identificar todos los estudios disponibles que reporten pacientes con ambas infecciones se consideró un periodo entre diciembre del 2019 y enero del 2021.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se incluyeron búsqueda sistemática en PubMed/Medline, incluyendo los términos VIH, SARS CoV-2, COVID19, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad por coronavirus 2019, enfermedad por coronavirus con síndrome respiratorio agudo severo dos y/o infección.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

No hubo limitación geográfica o lingüística para la selección de estudios, se llevó a cabo una evaluación preliminar para determinar la inclusión. Posteriormente, se examinaron cada uno de los artículos incluyendo estudios que describieran el curso clínico de las personas con VIH, coinfectadas/hospitalizadas con SARS CoV-2/COVID19. Se excluyeron estudios que fueran editoriales manuscritos inéditos revisados por pares o aquellos que no tuvieran ningún detalle clínico de los pacientes.

Se llevó a cabo una clasificación de los estudios y datos relevantes. La primera categoría se compone de reportes de casos que tuvieran por lo menos 2 pacientes. La segunda categoría estudios más extenso que tuvieron una mayor cantidad de personas y que proporcionaron un análisis estadístico de los resultados clínicos incluyendo estudios monocéntricos o multicéntricos.

Se recopilan información es importantes como el autor, título del artículo, ubicación geográfica, Número de pacientes, edad de los pacientes, presencia de comorbilidades, información estadística, tipo de tratamiento antirretroviral, evolución clínica grave, recuento de carga viral y linfocitos CD4.

RESULTADOS

Se identificaron 349 estudios, inicialmente se excluyeron por considerarse irrelevantes 228. De los restantes, 66 fueron excluidos ya que no describían detalles clínicos u otras inconsistencias. Realizando una segunda revisión de estudios no indexados, se conjuntaron un total de 63 estudios. Posteriormente se realizó una división en dos categorías: la primera incluyó 28 estudios con dos o menos pacientes; la segunda fueron 35 estudios con serie de casos o estudios multi o monocéntricos.

El primer grupo (28 estudios) incluyeron 34 pacientes. 18 de los estudios reportaron una recuperación después de síntomas leves (64 %) y 6 estudios , la recuperación después de síntomas moderados (21.4 %) y solo 4 de los 28 estudios reportaron una recuperación posterior a la presencia de síntomas graves (14.3 %). Los países que llevaron a cabo los reportes de la primer categoría incluyeron Estados Unidos, China y Brasil entre otros; el promedio de edad fue de 44.7 años y en quienes presentaban comorbilidades, las más frecuentes fueron hepatitis B e hipertensión arterial.

Lo 35 estudios del segundo bloque incluyeron en su totalidad 4,259 pacientes que tuvieron reportes más completos en relación con conteo de CD4, carga viral y con comorbilidades más variables como diabetes, hipertiroidismo, EPOC y obesidad con edades que fluctuaron entre los 36 y 79 años.

En pacientes que se recuperaron después de síntomas moderados o graves, la falta de detalles clínicos, limitaron la posibilidad de analizar el impacto de las comorbilidades o los recuentos de células T CD4+. Dos informes de casos describieron la mortalidad, uno de los cuales fue un paciente de 59 años sin tratamiento antirretroviral que murió después de 5 días de síntomas clínicos graves y el segundo que si tenía tratamiento contra el VIH y que fue un paciente que falleció después de neumonía por SARS-CoV-2 adquirida en el hospital. De los 2 informes de casos , uno de ellos fue de un hombre de 24 años coinfectado que se recuperó sin suspender el tratamiento contra el VIH a base de lopinavir/ritonavir. Es interesante mencionar que los hallazgos radiográficos encontrados en la tomografía computarizada (TC) del paciente mostraron datos diferentes de los hallazgos clásicos en personas no coinfectadas. Se trató de encontrar una explicación para ello considerando el uso de antirretrovirales. El reporte del primer caso conocido de SARS-CoV-2 y coinfección por VIH en China, también describió hallazgos atípicos. Varios otros informes también reconocieron los posibles beneficios de la estricta adherencia a la terapia antirretroviral incluyendo pacientes con COVID19 moderado.

Se identificaron 35 estudios de series de casos para tener muestras de una mayor cantidad de pacientes: Blanco *et al.* notificaron la primera serie de casos de cinco pacientes coinfectados con VIH/SARS-CoV-2 en España. En este estudio, tres de los 5 pacientes se encontraban con manejo de antirretrovirales y se recuperaron con <4 días de hospitalización. Los dos pacientes restantes, uno que no estaba en tratamiento antirretroviral antes del ingreso, requirieron ventilación no invasiva e invasiva, y fueron admitidos en la UCI y luego recuperados. Similar situación se publicó en un estudio turco que incluyó 4 pacientes algunos de ellos en etapa avanzada de la inmunodeficiencia haciendo referencia a la asociación de comorbilidades y mortalidad.

Un reporte de una mayor cantidad de pacientes (n=33) que se encontraba en terapia antirretroviral y en quienes se reportó la muerte del 9 % y el 76% presentó solo cuadro leve. En reportes similares de 47 pacientes por Gervasoni *et a y* de 31 pacientes por Shalev *et al* , se reportaron resultados similares en cuanto a presentación clínica.

Vizcarra *et al.* reportaron 51 individuos coinfectados de los cuales 6 estaban gravemente enfermos y 2 murieron. En particular, la administración previa de TAR, recuentos de células T CD4, proporción CD4/CD8 y comorbilidades preexistentes no fueron significativamente diferentes en pacientes recuperados que los individuos hospitalizados en este estudio. En otro estudio de Suwanwongse y Shabarek, de nueve pacientes de la ciudad de Nueva York, siete murieron de insuficiencia respiratoria relacionada con COVID-19, a pesar de la baja carga viral del VIH y el régimen de terapia antirretroviral. Childs *et al.* informaron que 5 de 18 pacientes murieron de síntomas respiratorios graves y el resto presentó síntomas moderados durante la hospitalización. 17 de los 18 pacientes eran de origen afroamericano.

Ridgway *et al.* informó que cinco mujeres afroamericanas que se encontraba con antirretrovirales y con supresión virológica, requirieron hospitalización y se manejaron con azitromicina (4) y cefalosporina (1), además 2 recibieron hidroxicloroquina. Todos los pacientes se recuperaron. Karmen-Tuohy *et al.* notificaron una serie de casos de 17 pacientes que se encontraba en terapia antirretroviral y la mayoría de los pacientes dentro de esta serie de casos tenían comorbilidades, incluyendo EPOC, hiperlipidemia e hipertensión. Cinco murieron y cuatro sobrevivieron después de desarrollar síntomas clínicos graves de COVID-19.

Sobre la base de un análisis de los estudios de series de casos más extensos (>2 pacientes), se encontró que la presencia de comorbilidades y cargas virales elevadas influyeron en la gravedad de los síntomas de COVID-19 que podrían haber llevado a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Existen otros factores a considerar como por ejemplo el sexo (masculino) y la edad (edad más avanzada) en la mortalidad independientemente del uso de tratamiento contra el VIH. Es probable que el impacto de las comorbilidades, particularmente en pacientes varones y pacientes de más edad avanzada, tengan repercusión en el pronóstico.

Es importante considerar que la mayoría de los reportes iniciales, adolecían de reportes de CD4 y cargas virales. Además, se debe determinar si la inflamación sistémica desencadenada por COVID-19 puede causar la reactivación del reservorio latente del VIH y aumentar transitoriamente la carga viral. El cerebro, el intestino y los ganglios linfáticos gravemente afectados por el VIH también sirven como sitios santuario para el SARS-CoV-2. Por lo tanto, el impacto de COVID-19 en la reactivación latente del VIH en estos sitios es una cuestión clínicamente importante que se debe abordar en estudios futuros. Las personas infectadas por el VIH que no están en tratamiento antirretroviral o no están suprimidas viralmente pueden estar inmunocomprometidas, predisponiéndolas por lo tanto a enfermedades graves o infecciones oportunistas.

Dados los resultados significativamente mejores de los pacientes con VIH en TAR infectados con COVID-19, las personas con infección por VIH deben de iniciar de forma oportuna la terapia antirretroviral. Aunque se necesitan más estudios, es innegable que hay una afluencia constante de nuevos datos sobre pacientes coinfectados con VIH/COVID-19 que demuestren los efectos positivos del TAR para amortiguar la gravedad de COVID-19. Se sabe que la inflamación sistémica crónica y la disfunción inmunitaria persisten entre las personas que viven con VIH que presentan supresión virológica. Se supone que el SARS-CoV-2 puede no interrumpir eficazmente el sistema del complemento y desencadenar una tormenta de citocinas en los sistemas inmunitarios ya disfuncionales de las HPV, lo que las hace menos susceptibles a la forma grave de COVID-19.

Además, creemos que es esencial reconocer la influencia de los resultados geográficos y culturales tanto en los resultados de los pacientes coinfectados como en las diferencias en las tasas de infección poblacional por SARS-CoV-2. Por ejemplo, la prevalencia y gravedad del VIH, las políticas para cubrirse la cara y las reuniones sociales, y la accesibilidad a las

pruebas y el tratamiento de COVID-19 difieren entre las naciones. Además, factores como los determinantes sociales de la salud pueden contribuir a nuestros resultados y resultados reportados.⁹⁴ Por lo tanto, es crucial considerar la presencia de estas limitaciones en la interpretación de nuestro análisis sistemático. Sin embargo, la presente revisión sistemática incluye detalles extrapolables sustanciales para los médicos e investigadores para que puedan comprender mejor los mecanismos subyacentes y para comprender las tendencias entre los pacientes con VIH que han sido infectados con el SARS-CoV-2.

En general, se necesitan urgentemente más estudios para evaluar a fondo el impacto de la infección por COVID-19 entre los pacientes con VIH que reciben TAR a largo plazo y para comprender mejor los mecanismos detrás de la protección perceptible mediada por TAR en esta población específica de pacientes. Los resultados de los ensayos clínicos en curso de remdesivir, el fármaco antiviral más activo contra el SARS-CoV-2 hasta la fecha, también han demostrado ser prometedores en estudios de primates no humanos.^{91,95,96} El remdesivir puede resultar útil para las PLWH, ya que este fármaco no tiene farmacocinética que se cruza con medicamentos ART⁹⁷⁻¹⁰⁰. La experiencia de brotes de coronavirus anteriores, incluidos el SARS-CoV y el MERS-CoV, sugiere que ambos virus tenían una patogenicidad limitada en pacientes coinfectados por el VIH, lo que implica que las PLWH no tienen un mayor riesgo de infección o mortalidad por SARS-CoV-2.⁸⁵

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1.- Raj P. et al AIDS Res and Hum Ret 2021;37:266-82