



La COVID-19 en les persones infectades pel VIH

David López Heras.

Metge especialista en medicina familiar i comunitària, EAP 2D Universitat, Barcelona, Institut Català de la Salut

Resum

La infecció pel nou coronavirus SARS-COV-2 habitualment produeix quadres lleus d'infecció respiratòria, però també es desenvolupen quadres més greus que requereixen l'ingrés hospitalari, i de vegades s'esdevé la mort. El risc de complicacions augmenta si el pacient presenta una sèrie de factors de risc, entre els quals la infecció pel VIH ha estat objecte de controvèrsia en un primer moment. En aquest monogràfic, s'analitza el risc de desenvolupar una forma greu de COVID-19 en el cas de les persones infectades pel VIH, així com els aspectes diferencials del seu tractament i les recomanacions sobre l'abordatge del VIH en temps de COVID-19.

Introducció

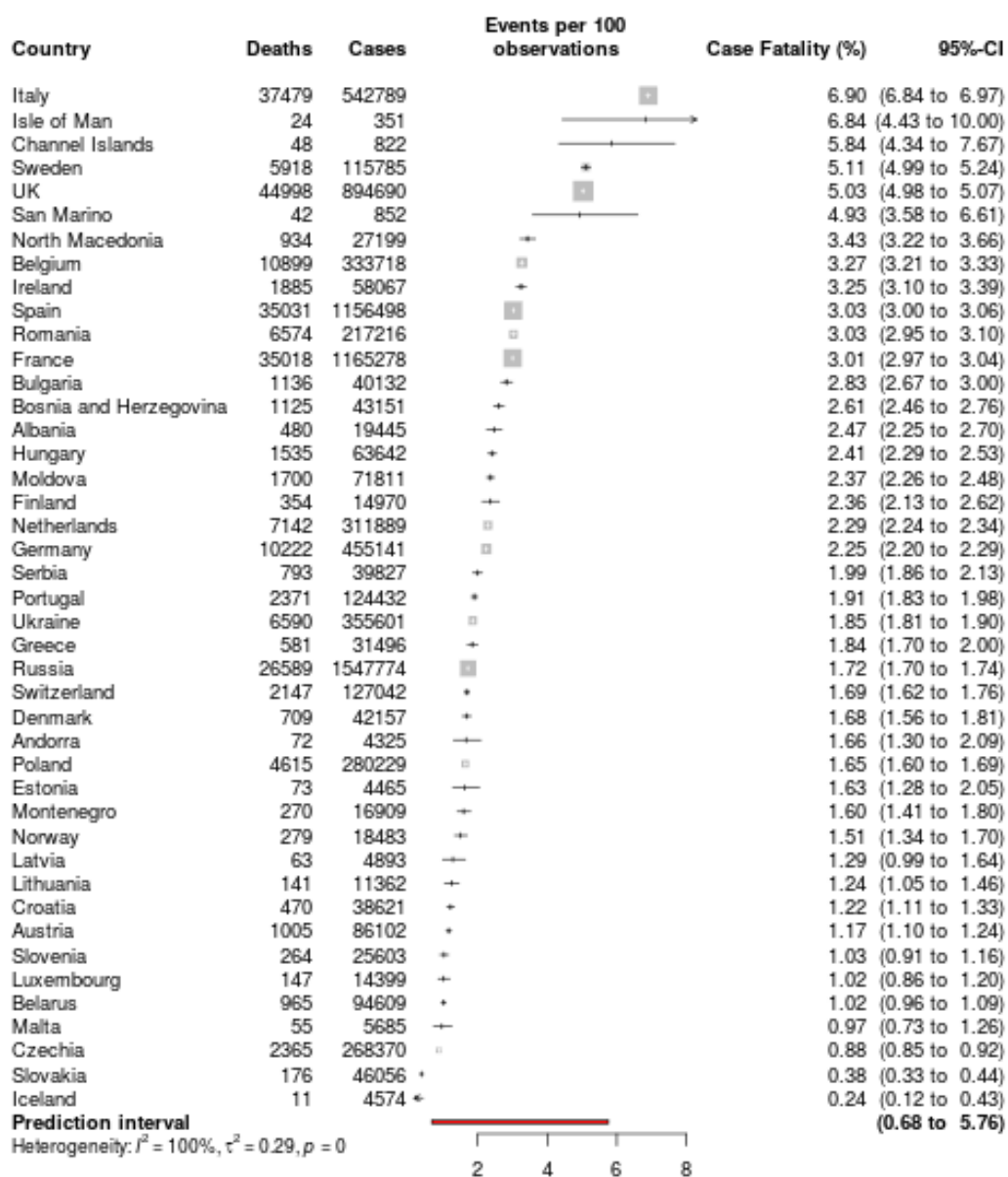
La infecció pel nou coronavirus SARS-COV-2 ocasiona en general quadres lleus d'infecció respiratòria, amb febre, malestar general, tos i cefalea, entre altres símptomes, i en molts casos té un curs asimptomàtic. En alguns casos es desenvolupen pneumònies virals, generalment bilaterals, que necessiten l'assistència hospitalària i, en un petit percentatge, hi apareixen complicacions més greus com ara insuficiència respiratòria, reaccions hiperinflamatòries i fenòmens trombòtics que poden arribar a requerir l'ingrés a la UCI i, de vegades, produir la mort.

La mortalitat global observada respecte a aquesta infecció difereix segons cada país, ja que depèn de factors assistencials, demogràfics (envelliment de la població) i també del nombre de tests que es realitzin per detectar-ne els casos més lleus i asimptomàtics. A Europa oscil·la entre el 0,26% d'Islàndia i el 6,9% d'Itàlia¹ (taula 1).

S'han observat un risc més elevat de COVID greu i una mortalitat més alta associats a la presència d'una sèrie de factors de risc com són tenir més edat, el sexe masculí, les malalties cardiovasculars, les malalties pulmonars cròniques, l'obesitat, la diabetis i certes immunodeficiències.

Taula 1. Taxes de letalitat per la COVID-19 per països.

Font: The Centre for Evidence-Based Medicine. Global covid-19 case fatality rates. [Accés 23 Octubre 2020]. Disponible a: <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/>



La presència de $CD4 < 200$ cèl·lules/mm³ o no prendre tractament antiretroviral s'han establert com a factors que es poden relacionar amb un risc més elevat de tenir un quadre greu de COVID-19.

La infecció pel VIH com a factor de risc per a la COVID-19

La inclusió o no de persones que viuen amb VIH dins dels grups que tenen el risc de desenvolupar un quadre clínic greu de COVID-19 ha estat una font de discussió des de l'inici de la pandèmia.

Les dades que se han anat generant fins ara respecte a persones VIH+ es basen en sèries de casos^{ii,iii,iv,v,vi} que molt sovint són grups petits en relació amb el total dels casos dels ingressats per la COVID-19 en els hospitals (1%)^{vii} i més joves que els pacients VIH– hospitalitzats, encara que amb unes taxes de comorbiditat semblants.

En general, s'estima que les persones VIH+ que prenen tractament antiretroviral, tenen un recompte normal de cèl·lules CD4 i una càrrega viral indetectable podrien no tenir més risc de desenvolupar la malaltia greu per la COVID-19.^{viii,ix}

La presència d'immunodepressió marcada, definida per un recompte de CD4 inferior a 200 cèl·lules/mm³, o no prendre tractament antiretroviral es consideren factors que es relacionen amb un risc més gran de tenir un quadre greu per la COVID-19. No obstant això, es tenen poques dades d'aquest subgrup de població, ja que la majoria de les persones coinfectades pel SARS-CoV-2 i el VIH estaven prenent tractament antiretroviral, tenien una càrrega viral indetectable i presentaven un nombre de cèl·lules CD4 per sobre del nivell esmentat.^{viii,ix}

Estudi de cohorts espanyol

A l'Estat espanyol, s'ha realitzat un gran estudi de cohorts^{ix} que va incloure 77.590 persones diagnosticades d'infecció pel VIH que seguien tractament antiretroviral entre l'1 de febrer i el 15 d'abril d'aquest any. La majoria d'elles no presentaven immunosupressió i el 95% es trobava amb una càrrega viral indetectable. Se'n van diagnosticar 236 casos de COVID-19 per PCR. D'aquests, 151 (64%) va ser hospitalitzats, 15 (6%) van ingressar a la UCI i 20 (8%) van morir.

Els autors suggereixen que, en aquest estudi, el risc de diagnòstic per la COVID-19 no és més gran en les persones VIH+ que en la població general. No obstant això, van trobar una mortalitat més elevada per COVID-19 associada a l'edat i al sexe masculí en les persones VIH+ (3,7 per 10.000) que en la població general (2,1 per 10.000), especialment en el cas de les persones de més de 70 anys. (taula 2)

Els autors destaquen que treure conclusions d'aquesta comparació no és tan senzill, ja que més de la meitat dels pacients d'Europa que viuen amb el VIH tenen actualment més de 50 anys, presenten amb més freqüència que la població general comorbiditat que augmenta el risc de tenir una infecció greu per la COVID-19, comorbiditat que pot incloure diabetis, hipertensió i malalties cardiovasculars, i aquesta comorbiditat s'acostuma a donar en persones amb

infecció pel VIH de llarga durada, d'entre 5-10 anys, abans que en la població general.^{viii}

A més, dins del mateix grup de pacients amb el VIH, es troba una gran variabilitat en relació amb la immunocompetència i amb l'exposició a la inflamació crònica i amb la immunoactivació, segons els anys que porten vivint amb el VIH, el nivell de cèl·lules CD4 amb què hagin començat el tractament antiretroviral (xifra mínima de CD4), la precocitat del diagnòstic i la rapidesa d'instauració del tractament des de l'adquisició de la infecció, i això que fa que sigui difícil generalitzar els resultats a totes les persones que viuen amb el VIH.

COVID-19 i tractament antiretroviral

Tres famílies d'antiretrovirals s'han proposat com a possiblement efectives contra el SARS-COV-2 degut a la seva activitat *in vitro* per inhibir-ne enzims clau: els inhibidors de la proteasa, els inhibidors de la transcriptasa inversa i els inhibidors del CCR5.

En aquest mateix estudi de cohorts espanyol, es va observar que les persones VIH+ que rebien dins del seu règim de tractament la combinació tenofovir disoproxil fumarat (TDF) i emtricitabina (FTC) tenien menys risc de diagnòstic i hospitalització que aquells que rebien altres pautes de tractament: 57% i 48% menys, respectivament, que la combinació tenofovir alafenamida (TAF) i FTC, i un 40% i 55% menys que la combinació abacavir (ABC) i lamibudina (3TC).^{ix} No obstant això, cal que aquesta associació sigui confirmada amb nous estudis i cohorts, ja que també podria estar en part influenciada pel perfil del pacient al qual se li ha modificat el tractament amb TDF introduint-hi TAF, com ara en el cas dels qui tenen una malaltia renal crònica (taula 2)

Estudis *in vitro* suggereixen que els inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids com el TDF, TAF, ABC i 3TC podrien ser efectius contra el SARSCoV-2 inhibint l'RNA-polimerasa dependent d'RNA,^{ix,x} i el TDF produiria una major concentració de tenofovir difosfat (TFV-DP) que el TAF, cosa que podria explicar les diferències observades. També s'han descrit efectes immunomoduladors amb el tenofovir en diferents línies cel·lulars humanes i animals.^{ix} Altres estudis no han trobat activitat *in vitro* del TDF contra el SARS-CoV-2 i, per aquest motiu, calen més estudis per poder establir-ne conclusions.^{viii}

Malgrat això, en els assaigs clínics cap antiretroviral ha demostrat fins al moment que millori l'evolució dels pacients afectats de COVID-19. Inicialment, la combinació lopinavir i ritonavir es va utilitzar com a tractament per a la COVID-19, però l'assaig RECOVERY ha demostrat que no redueix el temps d'hospitalització, ni l'ús de ventilació mecànica, ni la taxa de mortalitat en comparació amb la atenció estàndard en les persones amb COVID-19 de moderada a greu.^{xi}

Taula 2. Risc per 10.000 persones de diagnòstic de COVI-19, confirmat per PCR, d'ingrés hospitalari, d'ingrés en UCI i de mort, en 77.590 persones VIH+ que segueixen tractament antiretroviral. Espanya. Període 1 de febrer-15 d'abril de 2020.

Font: Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving ART. A cohort study. Ann Intern Med. doi:10.7326/M20-3689

Characteristics	COVID-19 Diagnosis (95% CI)	COVID-19 Hospital Admission (95% CI)	COVID-19 ICU Admission (95% CI)	COVID-19 Death (95% CI)
Risk				
Overall	30.4 (26.7-34.6)	19.5 (16.5-22.8)	1.9 (1.1-3.2)	2.6 (1.6-4.0)
Standardized*	30.0 (29.8-30.2)	17.8 (17.7-18.0)	2.5 (2.4-2.6)	3.7 (3.6-3.8)
Sex				
Men	35.1 (30.4-40.3)	23.4 (19.6-27.7)	2.1 (1.1-3.6)	2.8 (0.6-4.5)
Women	16.4 (11.2-23.2)	7.7 (4.3-12.7)	1.5 (3-4.5)	2.1 (0.6-5.3)
Age, y				
20-39	28.3 (20.3-38.3)	10.3 (5.8-17.6)	0.7 (0-3.8)	0 (-2.9)†
40-49	27.9 (20.9-36.4)	20.1 (14.3-27.5)	0.5 (0-2.9)	1.0 (0.1-3.7)
50-59	26.3 (21.0-32.5)	16.7 (12.6-21.8)	2.2 (0.9-4.5)	2.2 (0.9-4.5)
60-69	38.8 (26.9-54.2)	27.4 (17.6-40.8)	4.6 (1.2-11.7)	4.6 (1.2-11.7)
70-79	83.7 (52.4-126.7)	72.3 (43.5-112.9)	7.6 (0.9-27.5)	26.6 (10.7-54.9)
NRTI				
TDF/FTC	16.9 (10.5-25.9)	10.5 (5.6-17.9)	0 (-2.9)†	0 (-2.9)†
TAF/FTC	39.1 (31.8-47.6)	20.3 (15.2-26.7)	2.7 (1.1-6.5)	3.9 (1.9-7.2)
ABC/3TC	28.3 (21.5-36.7)	23.4 (17.2-31.1)	3.0 (1.1-6.5)	4.0 (1.7-7.8)
Other regimens	29.7 (22.6-38.4)	20.0 (14.2-27.3)	1.0 (0.1-3.7)	1.0 (0.1-3.7)

3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; COVID-19 = coronavirus disease 2019; FTC = emtricitabine; ICU = intensive care unit; NRTI = nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; PCR = polymerase chain reaction; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate.

* Standardized to the age and sex of the general population of Spain aged 20 to 79 y.

† One-sided 97.5 CI.

Un altre inhibidor de la proteasa com el darunavir no s'uneix a la proteasa del SARS-CoV-2. Una sèrie de casos d'Itàlia va trobar que el darunavir no va prevenir la infecció pel SARS-CoV-2 en persones amb el VIH, ni tampoc els va protegir davant de l'empitjorament de la seva funció respiratòria.^{viii}

Tampoc s'ha trobat per ara un efecte protector de la PrEP basada en TDF/FTC davant la COVID-19, encara que hi ha diversos estudis en marxa a aquest respecte per avaluar-ne la utilitat com a profilaxi preexposició en personal sanitari.^{viii}

Respecte als inhibidors del CCR5, concretament el maraviroc, hi ha assaigs clínics que n'avaluen la seguretat i eficàcia degudes a la seva capacitat antiviral *in vitro* contra el SARS-CoV-2.^{viii}

En relació amb el tractament de les persones amb la COVID 19 coinfectades pel virus del VIH, no se han establert diferències entre els protocols de tractament en relació amb la població general ni tampoc es recomana que es modifiqui la pauta de tractament antiretroviral durant la infecció per la COVID-19.^{viii,ix}

L'abordatge i tractament de la infecció per la COVID 19 en el cas de les persones VIH+ han de ser els mateixos que els de la població general.

Altres consideracions en relació amb la COVID-19 i les persones que viuen amb el VIH

En un context en què molts recursos sanitaris s'estan derivant a la assistència de la COVID-19, en especial de serveis de malalties infeccioses, es corre el risc d'empitjorar el seguiment dels pacients que viuen amb el VIH. Segons un estudi realitzat mitjançant enquestes a pacients VIH+,^{xii,xiii} les restriccions en els serveis sanitaris secundàries a la pandèmia per la COVID-19 són percebudes com a negatives tant pel que fa al seguiment mèdic i l'accés al tractament com al seu benestar psicològic.

Per reduir l'impacte i optimitzar l'assistència tant als pacients VIH+ com a la població en risc de transmissió del VIH, algunes recomanacions són les següents:

- Cal que es redueixin els controls rutinaris cara a cara sempre que sigui possible, i que es potenciï el seguiment del pacients de forma no presencial mitjançant la consulta telefònica o en línia o videoconsulta. Els serveis s'haurien d'orientar sempre que sigui possible a aquesta forma d'assistència per evitar desplaçaments i riscos de contagis.
- Cal garantir l'accés dels pacients al tractament antiretroviral, en especial si s'espaien més els controls rutinaris.
- Hi ha un risc real de reducció de nous diagnòstics i de detecció tardana dels nous casos per la disminució de programes de cribatge i diagnòstic precoç, tant comunitaris com a l'atenció primària, i, per aquesta raó, cal esforçar-se a detectar conductes de risc i sol·licitar proves de detecció de VIH en aquesta població.
- El consum de tabac és un factor de risc d'infeccions respiratòries i, per aquest motiu, s'ha d'aprofitar aquest context per animar tots els pacients VIH+ a deixar de fumar.
- Cal actualitzar el calendari de vacunació dels pacients VIH+ i recomanar-los la vacuna antigripal i antipneumocòccica especialment aquest hivern.
- Respecte a la COVID-19, cal prioritzar la atenció sanitària dels **pacients grans (en especial dels més grans de 70 anys), amb comorbiditat i CD4 reduïts** i monitorar de prop l'evolució dels casos de COVID-19 en els pacients amb VIH durant les dues primeres setmanes de la infecció.

Referències bibliogràfiques

- ⁱ The Centre for Evidence-Based Medicine. Global covid-19 case fatality rates. [Accés 23 octubre 2020]. Disponible a: <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/>
- ⁱⁱ Blanco JL, Ambrosioni J, García F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, Miro JM; COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020 Apr 15. pii: S2352-3018(20)30111-9.
- ⁱⁱⁱ Härter G, Spinner CD, Roider J, Bickel M, Krznaric I, Grunwald S, Schabaz F, Gillor D, Postel N, Mueller MC, Müller M, Römer K, Schewe K, Hoffmann C. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*. 2020 May 11. doi: 10.1007/s15010-020-01438-z. [Epub ahead of print]
- ^{iv} Guo W, Ming F, Dong Y, et al. A Survey for COVID-19 among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan, China. Preprint research paper, *The Lancet*, 2020.
- ^v Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Rebick G, Klein E, Reich J, Jones S, Rahimian J. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20094797v1> (This preprint report has not been peer-reviewed.)
- ^{vi} Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, Giacomelli A, Oreni L, Minisci D, Atzori C, Ridolfo A, Cattaneo D. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 May 14. pii: ciaa579. doi: 10.1093/cid/ciaa579. [Epub ahead of print]
- ^{vii} Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterization protocol. *medRxiv preprint DOI*: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>
- ^{viii} BHIVA, DAIG, EACS, GESIDA & Polish Scientific AIDS Society. Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH) 5 agost 2020. Accés 23 octubre 2020 <https://www.eacsociety.org/home/bhiva-daig-eacs-gesida-and-polish-scientific-aids-society-statement-on-risk-of-covid-19-for-people-living-with-hiv-plwh.html>
- ^{ix} Julia del Amo, MD, PhD; Rosa Polo, MD, PhD; Santiago Moreno, MD, PhD; Asunción Díaz, MD, PhD; Esteban Martínez, MD, PhD; José Ramón Arribas, MD, PhD; Inma Jarrín, PhD; and Miguel A. Hernán, MD, DrPH. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving ART. A cohort study. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M20-3689

^x Jockusch S, Tao C, Li X, et al. Triphosphates of the two components in DESCOVY and TRUVADA are inhibitors of the SARS-CoV-2 polymerase. bioRxiv. Preprint posted online 5 April 2020. doi:10.1101/2020.04.03.022939

^{xi} RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020 Oct 5;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4. [Epub ahead of print]. PMID: 33031764; PMCID: PMC7535623.

^{xii} COVID-19: Special Considerations for People Living with HIV. IDSA, HIVMA. Versió: 17 abril 2020,. <https://www.idsociety.org/globalassets/covid-19-special-considerations>

^{xiii} Fodjo S, Nelson J, de Moura EM, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Medical Follow-up and Psychosocial Well-Being of People Living With HIV: A Cross-Sectional Survey, J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Nov 1;85(3):257-262. doi: 10.1097/QAI.0000000000002468